MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYIN NO.: 526
TIP FAKÜLTESİ YAYIN NO.: 6

SAĞLIK MESLEK YÜKSEK OKULLARI İÇİN

FARMAKOLOJİ

Dr. Kemal Berkman
Dr. Alpaslan Dedeoğlu
Dr. Şule Oktay
Dr. Filiz Onat
Dr. Funda Toker

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYIN NO.: 526
TIP FAKÜLTESİ YAYIN NO.: 6

SAĞLIK MESLEK YÜKSEK OKULLARI İÇİN

FARMAKOLOJİ

Dr. Kemal Berkman
Dr. Alpaslan Dedeoğlu
Dr. Şule Oktay
Dr. Filiz Onat
Dr. Funda Toker

İSTANBUL - 1992

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

ISBN : 975 - 400 - 079 - 4

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TEKNİK EĞİTİM FAKÜLTESİ
DÖNER SERMAYE İŞLETMESİ
MATBAA BİRİMİNDE BASILMIŞTIR.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

ÖNSÖZ

Gerek hasta ile olan ilişkilerinde gerekse sağlık sorunlarının çözümünde kutsal görevler üstlenen hemşirelerin ve diğer yardımcı sağlık personelinin iyi niyetli ve gayretli olmaları, bu hizmetlerinin niteliğini olumlu yönde etkilese bile yeterli değildir. Temel farmakolojik kavramların ve ilaçlarla ilgili temel bilgilerin bilinmesi ve sindirilmesi bu hizmetlerin niteliğinin doruk düzeye ulaşmasına olanak sağlar. Bu ders kitabı temel farmakolojik kavramları ve önemli ilaçlarla ilgili temel bilgileri didaktik bir biçimde aktararak hemşireleri, hemşire adaylarını ve diğer yardımcı sağlık personelini üstlendiği görevlerde daha bilgili, daha bilinçli ve daha etkin kılmada yardımcı olmak amacıyla hazırlanmıştır. Eksiklikleri sizlerden gelecek eleştiriler doğrultusunda tamamlayarak kitabın bir sonraki baskısının daha iyi olmasına çalışılması genel bir hedef olarak benimsenmiştir. Kitabımızın yararlı olmasını dilerken kitapla ilgili eleştirilerinizi esirgelemeyeceğinizi umuyoruz.

Bu kitabın basımına destek veren Marmara Üniversitesi Yayın Komisyonuna, kitabın baskıya hazırlanmasından basımına kadar olan süreç içinde her zaman yakın ilgi ve yardımlarını gördüğümüz Marmara Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi Matbaa Eğitimi Bölümünün Öğretim elemanları ile tüm çalışanlarına ve Anabilim Dalımız Araştırma Görevlisi Dr. Neslihan Aslan'a sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Prof.Dr. Kemal BERKMAN

Yazarlar adına

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

1. GENEL FARMAKOLOJİ VE FARMAKOKİNETİK

- İlaç uygulama yolları ve farmasötik şekiller 2
- İlaçların vücutta yazgısı 10
- İlaçların tesirini etkileyen faktörler 19
- İlaçlar arası etkileşme şekilleri 22
- İlaçların istenmeyen etkileri 24

2. KEMOTERAPÖTİKLER

- Penisilinler 31
- Sefalosporinler 35
- Ko- trimoksazol 36
- Sulfonamidler 37
- Eritromisin (Makrolidler) 38
- Linkomisin 38
- Kloramfenikol 40
- Tetrasiklinler 41
- Metranidazol 42

- Rifampin 43
- Aminoglikozid yapılı antibiyotikler 44
- Florokinolonlar 46
- Antiseptik ve dezenfektanlar 47

3. OTONOM SİNİR SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR

- Sempatomimetik ilaçlar 63
- Sempatolitik ilaçlar 66
- Parasempatomimetik ilaçlar 68
- Parasempatolitik ilaçlar 69

4. KARDİOVASKÜLER SİSTEME ETKİLİ İLAÇLAR

- Kalp yetmezliği 71
- Aritmiler 76
- İskemik kalp hastalığı 80
- Antihipertansif ilaçlar 83
- Antikoagülan ilaçlar 91

5. DİÜRETİKLER 95

6. SOLUNUM SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR

- Bronkodilatör ilaçlar 101
- Mast hücre stabilizatörleri 103
- Oksijen inhalasyon tedavisi 103
- Antitusif ilaçlar 104

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

- Ekspektoran ilaçlar 105

7. GASTROİNTESTİNAL SİSTEME ETKİLİ İLAÇLAR

- Ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar 107
- Laksatif ve purgatif ilaçlar 112
- Antidiyareik ilaçlar 115
- Emetik ve antiemetik ilaçlar 116

8. VİTAMİNLER 117

9. ANEMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR 123

10. ENDOKRİN SİSTEME ETKİLİ İLAÇLAR

- Hormonların sınıflandırılması 126
- İnsülin 128
- Oral antidiyabetikler 131
- Adrenokortikal hormonlar 132
- Androjenler 139
- Estrojenler 140
- Projestinler 142
- Prolaktin 143
- Tiroid hormonları 143
- Kalsiyum metabolizmasını etkileyen hormonlar 149

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

11. SANTRAL SİNİR SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR

- Trankilizan ilaçlar 153
- Sedatif ve hipnotik ilaçlar 154
- Nöroleptik ilaçlar 155
- Antidepresan ve antimanik ilaçlar 156
- Antiepileptik ilaçlar 157
- Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar 159
- Genel anestezikler 160
- Lokal anestezikler 163
- Narkotik analjezikler 165
- Narkotik olmayan analjezikler 167

12. AKUT İLAÇ ZEHİRLENMELERİ VE TEDAVİ İLKELERİ 171

13. HEMŞİRENİN İLAÇLARIN UYGULANMASI İLE İLGİLİ SORUMLULUKLARI 177

14. RADYOKONTRAST MADDELER 181

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

1. GENEL FARMAKOLOJİ VE FARMAKOKİNETİK

Farmakoloji "ilaç bilimi" olarak tanımlanabilir. Araştırma konuları arasında ilaçların kaynağı, kimyasal yapıları, uygulama yolları, etkileri, emilim, dağılım, metabolizma ve atılımları sayılabilir.

İlaçlar hastalıkların tedavisinde binlerce yıldan beri kullanılmaktadırlar. Ancak 19. yüzyıla kadar hastalıkların ilaçlarla tedavisi ampirik yaklaşımlarla gerçekleştirilmekteydi. Rasyonel fizyoloji ve patolojinin gelişmesinden sonradır ki ilaçların etkileri daha ayrıntılı incelenebilmeye başlanmıştır.

Önceleri araştırmalar çeşitli ilaçların etkilerinin deney hayvanları veya hasta insanlar üzerinde gözlemlenmesi ile yapılıyordu. Deneysel fizyolojinin gelişmesi üzerine ilaç etkileri izole organlarda çalışılmaya başlandı, ve bu sayede ilaçların etkileri daha net bir biçimde ortaya konabildi. Bu çalışmalar sonucunda adrenalin gibi çok yararlı ilaçlar kullanıma girdi.

Bu alanda çalışmalar sürerken ilaçların kimyasal yapılarının aydınlatılması mümkün oldu ve kimyasal yapı ile etki arasındaki bağlantılar bulundu. Böylece ilaçların kimyasal yapılarında küçük değişiklikler yapılarak daha etkin ve/veya daha az yan etkili ilaçlar geliştirilmeye başlandı. Bu gelişme hastalıkların tedavisinde yararlı pek çok sentetik madde yapılmasına yol açtı. Deney hayvanlarında yapılan ilaç araştırmalarının insana uyarlanabilmesi gereksinimi ise "klinik farmakoloji"yi doğurdu. Günümüzde, tıbbın diğer dalları gibi, farmakoloji de hızla gelişmektedir.

İLAÇ UYGULAMA YOLLARI VE FARMASÖTİK ŞEKİLLER:

İlaçlar değişik yollardan insana uygulanabilirler. Bu yollar basitçe sistemik ve lokal uygulama yolları olarak iki grupta incelenebilir:

I) Sistemik ilaç uygulama yolları:

Vücutta yaygın bir etki isteniyorsa veya lokal bir etki istenmekle birlikte lokal olarak ilaç uygulanması olası değilse, ilaç uygulanması olası cilt altına) veya mukoza ile döşenmiş bir vücut boşluğuna (örn. ağızdan) uygulanarak emilimi sağlanır. Böylece ilaç kan dolaşımı ile etki yerine ulaşır.

A) Enteral uygulama:

a) Oral (ağıza alarak yutma).

b) Sublingual (dilaltına konarak ağız içi mukozasından emilime bırakma).

c) Rektal (rektum mukozasından emilime bırakma).

B) Parenteral uygulama:

a) Damar içine (intravenöz), arter içine (intraarteriyel), kemik iliği içine.

b) Cilt altına zerk (subkütan).

c) Kas içine zerk (intramüsküler).

d) Transdermal.

C) İnhalasyon yoluyla uygulama.

II) Lokal ilaç uygulama yolları:

İlacın etkilemesi istenen organ veya doku vücudun yüzeyinde ise, veya enjektör iğnesi ile ulaşılabiliyorsa ilaç bu yere lokal olarak uygulanır.

Lokal ilaç uygulama yolları şunlardır:

a) Cilt üzerine (perkütan).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

b) Cilt içine (intrakütan).

c) Konjuntiva üzerine.

d) Burun içine (intranazal).

e) Beyin-omurilik sıvısı içine (intratekal).

f) Plevra ve periton sıvısı içine (intraplevral ve intraperitoneal).

g) Kalp kası içine (intrakardiyak).

h) Uterus kası içine (intrauterin).

i) Eklem içine (intraatriküler).

j) Vajina içine (intravajinal).

k) Üretra içine (intraüretral).

l) Rektuma veya kolona.

Sistemik ilaç uygulama yolları:

A) Enteral uygulama:

a) Oral uygulama: İlacın ağıza alınıp yutulması demektir. Genellikle en pratik ve çok kullanılan uygulama yoludur. Mideye özel bir kateter sokularak ilaç verilmesine ise "gavaj" denir. Ağızdan verilecek ilaçlar katı (tablet, draje, kapsül, pilül, granül, toz, kase, v.b.) veya sıvı (solüsyon, süspansiyon, eliksir, şurup, posyon, emülsiyon, v.b.) farmasötik şekiller halindedir.

Oral yoldan uygulanan bazı ilaçlar ise sistemik etki için değil de, lokal etki için verilirler (örn. antasidler mide asidini nötrleştirmek için).

Bu yoldan uygulanan ilaçlar mide-barsak mukozasındaki kan damarları aracılığıyla kan dolaşımına karışırlar.

b) Sublingual uygulama: Dil altından, ağız mukozasındaki kan damarları aracılığıyla ilaçlar karaciğer gibi ilaçları ilk geçişte yıkan bir organa uğramadan kan dolaşımına karışacağı için etki oral uygulamaya

oranla daha çabuk başlar. Örneğin bazı antianginal ilaçlar bu yoldan kullanılır. Sublingual uygulamaya özel tabletler ve kapsüller vardır.

c) Rektal uygulama: Bu yoldan ilaç uygulaması hem sistemik, hem de lokal etki elde etmek için kullanılabilir. Bazı ilaçlar, oral uygulamanın olanaksız olduğu durumlarda (örn. şiddetli bulantı-kusma hallerinde, bebeklerde, mideyi tahriş eden bazı ilaçların uygulanmasında) rektal yoldan uygulanarak buradan kana karışmaları sağlanabilir. Hemoroid v.b. rektum hastalıklarında ise lokal etki için ilaç rektuma uygulanır. Rektuma uygulanan özel farmasötik şekillere "süpozituvar" denir. Sıvı ilaçlar ise rektuma lavman ile uygulanabilirler.

B) Parenteral uygulama:

İlaç gastrointestinal kanaldan emilmiyorsa, gastrointestinal kanalda parçalanıyorsa (örn. mide asidinde), çabuk tesir isteniyorsa, hastanın bilinci kapalıysa veya herhangi bir nedenle ilaç yutamıyacak haldeyse, bulantı, kusma ve/veya ishali varsa ilaçlar parenteral yoldan uygulanır. Bu yoldan uygulanacak ilaçlar (solüsyon, süspansiyon, v.b.) pirojensiz ve steril olmalıdır.

a) Damar içine uygulama: En çok uygulanan ve içine (intravenöz, i.v.) uygulamadır. Etki hemen başlar. Genellikle antekübital venler kullanılır. Bu yoldan ilaçlar küçük miktarlarda kısa zamanda zerkedilebildikleri gibi (i.v. bolus enjeksiyon), büyük hacımdaki fizyolojik sıvılar içinde damla damla da verilebilirler (i.v. infüzyon). İlacın belirli bir organı etkilemesi isteniyorsa o organı kanlandıran arterin içine (intraarteriyel, i.a.) verilebilir (örn. anjiyografi için radyoopak madde enjeksiyonu). Çok nadiren i.v. enjeksiyon yerine kemik iliği içine de ilaç enjeksiyonu yapılabilir.

b) Cilt altına (subkütan) enjeksiyon: Genellikle ekstremitelerin dış yüzlerine yapılır. Kas içine enjeksiyondan daha ağrılıdır; büyük hacımda ve tahriş edici maddeler bu yoldan uygulanmamalıdır. Friksiyon ve masaj emilimi hızlandırır.

c) Kas içine (intramüsküler, i.m.) enjeksiyon: Genellikle gluteal

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

bölge veya deltoid kas içine yapılır. Gluteal bölgede şişman kişilerde cilt altı yağ dokusu çok kalın olduğundan kasa ulaşabilmek için uzun iğne kullanılmalıdır. Egzersiz, friksiyon ve masaj kan içinden emilimi hızlandırır.

Cilt altına veya kas içine ilaç enjekte edildiğinde tesir genellikle 10-30 dakikada başlar.

d) Transdermal uygulama: Bazı ilaçlar (örn. nitrogliserin) merhem veya flaster (transdermal terapötik sistem) şeklinde cilt üzerine uygulanarak ciltten emilimleri sağlanır. Bunlar uzun süre sürekli kan düzeyi sağlarlar.

C) Inhalasyon yoluyla uygulama:

Gaz ve buhar halindeki ilaçlar (örn. gaz genel anestezikler) solundukları zaman alveollerde kan dolaşımına karışırlar. Bazı katı veya sıvı maddeler de aerosal haline getirilerek bu yoldan uygulanırlar. Inhalasyon yoluyla ilaçlar sistemik (örn. genel anestezi) veya lokal (örn. astım tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar) tesir oluşturabilirler.

Lokal ilaç uygulama yolları:

a) Cilt üzerine (perkütan) uygulama: Çeşitli cilt hastalıklarında solüsyon, pomad, losyon ve krem şeklindeki ilaçlar cilt üzerine lokal olarak uygulanırlar. Bu yoldan uygulanan ilaçların daha uzun süre uygulanan yerde kalabilmeleri için, buradan emilmeleri istenmez. Ayrıca lokal uygulanan ilacın büyük oranda kana karışması bazı sistemik istenmeyen etkilere neden olacaktır. Ciltte sıyrık, yanık veya yara sonucu epidermis kalkmışsa, ciltten emilim ileri derecede artmıştır.

b) Cilt içine (intrakütan) uygulama: Test serumları ve lokal anestezik maddeler bu yoldan enjekte edilebilirler.

c) Konjonktiva üzerine uygulama: Göz veya gözkapaklarının yüzeyel hastalıklarında ve çeşitli amaçlarla pupil çapının büyütülmesi (midriyazis) ya da küçültülmesi (miyozis) gereken durumlarda göz damlası

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

veya göz merhemi şeklinde ilaçlar göze uygulanabilir. Göze damla damlatıldıktan sonra burun sızmasını ve buradan kana karışmasını önlemek için gözün iç kenarına parmakla basılması önerilir. Göze uygulanacak ilaçlar steril olmalıdır.

d) Intratekal uygulama: Beyin zarları veya spinal sinir köklerinde lokal etki oluşturmak için bazı antibiyotik, lokal anestezik ve analjezik maddeler, 3. -4. lomber vertebralar arasından kalın, uzun bir iğneyle subaraknoid aralığa verilebilirler. Basınç artışına neden olmamak için ilaç verilmeden önce aynı hacımda beyin-omurilik sıvısı alınmalıdır.

e) Intranazal uygulama: Bazı burun mokozası ve sinus hastalıklarında ilaçlar buruna uygulanabilir. Bu yolla burun damlası ve pomadlar uygulanabilir. Buruna ilaç solüsyonu damlatılan kişinin sırtüstü, yastıksız yatması, başını geriye doğru ve biraz da ilaç damlatılan tarafa doğru eğmesi, ve bu durumda birkaç dakika kalması gerekir. Buruna uygulanan pomadların ve yağlı solüsyonların aspire edilmemesine dikkat edilmelidir. Bazı durumlarda ilacın burun mukozasından emilerek sistemik etki göstermesi de istenebilir.

f) Intraplevral ve intraperitoneal uygulama: Plevra ve peritonun iltihabi hastalıklarında gerekli ilaçlar bu boşluklar içine verilerek burada lokal etki elde edilir. Periton sıvısı içine ilaç enjeksiyonu karında linea alba hattında, göbeğin, göbek-pubis mesafesinin 1/3'ü kadar altındaki bir noktadan yapılır. Intraplevral enjeksiyon ise 7. interkostal aralıkla ve arka aksiller çizginin kesiştiği noktadan yapılır. Bu işlemlere sırasıyla abdominal parasentez ve torasentez adı verilir ve gerek tanı, gerekse tedavi amaçlı olarak bu boşluklardan sıvı almak için de kullanılır.

g) Intrakardiyak enjeksiyon: Acil durumlarda ve kalp cerrahisi sırasında myokard içine veya kalp boşluklarına adrenalin gibi kalbi uyaracak bazı ilaçlar enjekte edilebilir. Enjeksiyon kalın ve uzun bir iğneyle, sol 4. interkostal aralıkla sternumun kesiştiği noktadan yapılır.

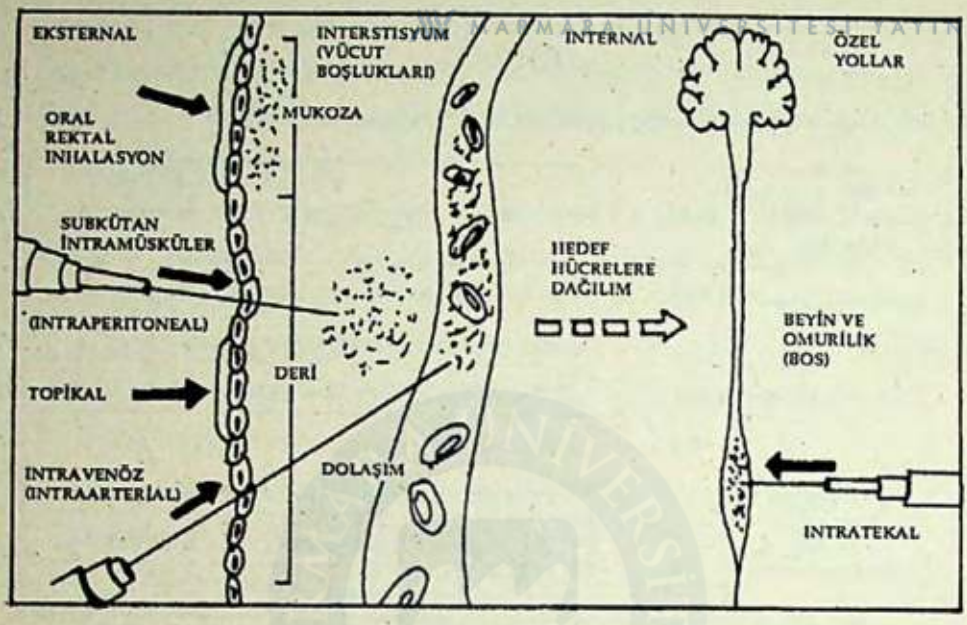
h) Intrauterin enjeksiyon: Sezaryen ameliyatlarından sonra uterusun kasılmasını çabuklaştırmak ve böylece mekanik olarak kanamanın azaltılması için uterusu kasan bir ilaç (oksitosik ilaç) myometriyum içine enjekte edilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

TABLO 1.

İlaç uygulama yolları ve Farmasötik Şekiller

Uygulama Yeri	Farmasötik Şekiller
LOKAL	
Epidermal (cilt üzerine)	Merhem (pomad), krem, losyon, pat, pudra (toz), solüsyon, süspansiyon, mikstür
Konjonktiva kesesi	Göz damlası (oftalmik solüsyon), göz merhemi (oftalmik merhem)
Intranasal	Burun damlası (nazal solüsyon), Nasal sprey
Intravajinal	Ovül (vajinal süpozituvar), vajinal tablet, vajinal krem, jel ve köpük
Bukal (ağız içine)	Pastil, solüsyon
Rektal Kolon	Merhem, supozituvar, enema Lavman
Dış kulak yolu	Kulak yolu (otik solüsyon veya suspansiyon)
SİSTEMİK	
ENTERAL	Katı şekiller: tablet, draje, kapsül, film kaplı tablet, barsak-kaplamalı tablet, çiğneme tableti, efervesan tablet, granül kaşe, pilül (hap), sürekli salıveren tablet veya kapsüller, toz (poşet veya paket içinde tek dozluk veya şişe içinde mültipl dozluk), supozituvar
PARENTERAL subkutan, intramüsküler intravenöz Transdermal	Injeksiyonluk solüsyon veya emülsiyon (ampul, viyal veya şişe halinde), implantasyon peleti Merhem, disk, flaster
Inhalasyon	Gaz, buhar, aerosol, inhalatör, nebülizör
Diğerleri	Nazal sprey (sistemik uygulamaya özgü)



Şekil 1. İlaç uygulama yolları ve biyolojik bariyerler.

i) Intraartiküler enjeksiyon: Bazı eklem hastalıklarında gerekli ilaç solüsyonları eklem içine verilebilir.

j) Intravajinal uygulama: Vajina içine uygulanacak özel katı farmasötik şekillere ovül veya vajinal tablet denir. Ayrıca sıvı ilaçlar lavaj veya atuşman yapmak suretiyle vajinaya uygulanabilirler.

k) Intraüretral uygulama: Nadir olarak kullanılır. Bu yoldan uygulamaya özel farmasötik şekillere buji adı verilir.

l) Rektuma ve kolona uygulama: Rektumun lokal hastalıklarında (örn. hemoroid) rektuma, bazı kolon hastalıklarında da kolona lokal olarak etki göstermek üzere ilaç uygulanabilir. Bilindiği gibi amaca bağlı olarak bu yol sistemik etki için de kullanılabilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Farmasötik şekiller:

İlaçlar sentez yoluyla veya bitkiler, hayvanlar, mikroorganizmalar, madenler gibi doğal kaynaklardan elde edilirler ve insana uygulanacak şekle getirilirler. Bu şekillere farmasötik şekiller adı verilir. Tüm ilaçların bir kimyasal yapılarını ifade eden bir kimyasal adı, tüm dünyada hekimler tarafından tanınan bir genel (jenerik) adı, ve piyasada satılan preparatların üzerinde yazılı olan bir ticari adı vardır. Ticari ad ilacı üreten ve/veya pazarlayan firmanın verdiği ad olup, aynı ilacın birden fazla ticari adı olabilir.

Farmasötik şekiller iki ana grupta incelenebilir:

1- Katı farmasötik şekiller. 2- Sıvı farmasötik şekiller.

Bunların dışında, gaz veya buhar halindeki bazı ilaçlar da "aerosol" şeklinde kullanılırlar.

Katı farmasötik şekiller:

a) Ağızdan kullanılanlar: Toz, paket, kaşe, kapsül, komprime veya tablet, pastil, draje, pilül.

b) Diğer yollardan kullanılanlar: Supozituvar, ovül veya vajinal tablet, buji.

Sıvı farmasötik şekiller: Solüsyon, injeksiyonluk solüsyon, şurup, posyon, eliksir, süspansiyon, lavman, merhem veya pomad.

İlaçların dozajı:

İlaç etkisi kişiler arasında çeşitli nedenlerle farklılıklar gösterir. Bu farklılığın uygulanan doz farkından kaynaklanan kısmını ortadan kaldırmak için ilaç dozları hastanın vücut ağırlığına veya vücut yüzeyine göre hesaplanır; diğer bir deyişle kg vücut ağırlığı veya m^2 vücut yüzeyi başına belirli miktarda ilaç verilmesi önerilir.

Bazı miktar ölçüleri: Sıvı farmasötik şekiller damlalık veya kaşıkla uygulanır. Pratikte suda çözünen bir ilacın, standart bir damlalıkla

(ucunun dış çapı 3 mm, iç çapı 0.6 mm) 20-25 damlası 1 ml'dir. Genellikle kaşıkla alınacak ilaçların ambalajlarının içinde özel kaşıkları olmakla birlikte, gerektiğinde kullanmak üzere evlerimizde bulunan çay kaşıkları 5 ml, tatlı kaşıkları 10 ml, yemek kaşıkları ise 15 ml su alır. Ancak evlerde bulunan kaşıkların hacımları çok çeşitlilik gösterdiğinden, ilaç dozunda hatalara yol açmamak için bunları tercih etmemelidir.

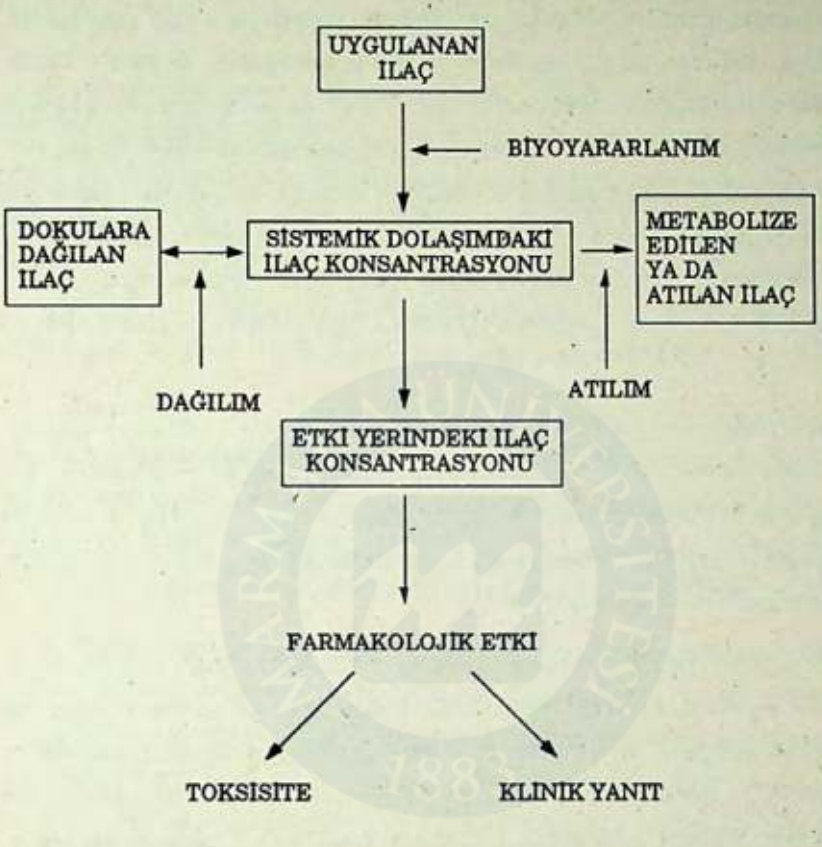
İLAÇLARIN VÜCUTTAKİ YAZGISI

Organizmaya uygulanan ilaçların sistemik etki oluşturabilmeleri için önce kan dolaşımına karışmaları, kanla etki yerine ulaşmaları, daha sonra da vücuttan uzaklaştırılmaları gerekir. Bu olaylara tıpta "farmakokinetik" olaylar adı verilir. İlaçların farmakokinetiği absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım olmak üzere 4 basamakta incelenir.

Bu olayları incelemeden önce "biyoyararlanım"ın tanımının yapılması gerekir. Vücuda verilen herhangi bir ilacın tümü etki yerine ulaşamaz. Bunun nedenleri arasında emilimin tam olmaması, ilacın vücutta iyi dağılamaması, etki yerine ulaşamadan yıkılması ya da vücuttan uzaklaştırılması sayılabilir. O halde "biyoyararlanım" ilacın farmakolojik etkisini gösterebilen bölümünün uygulanan ilaç miktarına oranını ifade eder.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 2. İlacın uygulanmasından etkisini oluşturana kadarki farmakokinetik ve farmakolojik süreç

Absorpsiyon

Absorpsiyon (emilim) farmakolojide ilaçların uygulama yerinden kan veya lenf dolaşımına geçmesidir. Bunun için ilaç moleküllerinin, genellikle basit difüzyon aracılığıyla bazı biyolojik membranları geçmeleri gereklidir. Uygulanan ilacın dozu, moleküllerinin büyüklüğü, yağda çözünürlüğü, iyonizasyon derecesi, uygulanan dokudan geçen kan akımı, farmasötik şeklin bazı fiziksel özellikleri ve ilacın farmakolojik etkisi absorpsiyonu etkileyen faktörlerdir. Küçük moleküllü, yağda çözünürlüğü yüksek ilaçlar daha büyük oranda absorpsiyona uğrarlar. İlaçların iyoni-

zasyon derecesi ortamın pH'sına göre değişir. Noniyonize ilaç molekülleri daha kolay emilirler. Şok, hipotansiyon, kalp yetmezliği, damar tıkanıklıkları gibi dokuların kanlanmasının bozulduğu durumlarda kan akımındaki azalmaya bağlı olarak ilaçların bu dokulardan emilimi de azalır. Süspansiyon şeklindeki farmasötik şekiller ve yağlı solüsyonlar daha yavaş emilirler. Oral yoldan uygulandığında sıvı farmasötik şekiller katılardan daha kolay emilirler. Ayrıca barsakta açılan tablet veya kapsüller, yavaş salıveren (uzatılmış etkili) farmasötik şekiller de ilacın elimini etkiler.

Absorpsiyon hızı ve derecesi, bir ilacın biyoyararlanımını oluşturur. Örneğin, absorpsiyon dereceleri aynı olan iki ilaçtan, absorpsiyon hızı daha yüksek olanın biyoyararlanımı daha fazla olur. İlaçların çoğu ağızdan alındıklarında mide-barsak kanalından yüksek oranda emilirler. Ancak bu genellikle % 100 değildir.

Absorpsiyonları çok yüksek olsa da, ağızdan alınan birçok ilacın sistemik biyoyararlanımı % 50'nin altındadır. Bunun en önemli nedeni karaciğerden ilk geçişte yıkılmadır. Karaciğerden yıkılmadan kaçabilen ilaç molekülleri sistemik dolaşıma karışarak etki yerine ulaşabilir. Bu olaya "ilk geçiş etkisi", ilk geçişte eliminasyon" veya "presistemik eliminasyon" adı verilir. Karaciğerden ilk geçiş sırasında büyük oranda yıkılan bazı ilaçlar, barsaktan emilimleri iyi olduğu halde ağızdan kullanılmazlar (örn. morfin).

Enterohepatik siklus: Ağızdan alınan ilaçların barsaktan emildikten sonra önce vena porta aracılığıyla karaciğere gelerek burada kısmen metabolize edildiğinden söz edilmişti. Bu aşamadan sonra ilaç molekülleri ve metabolitleri ya sistemik dolaşıma geçerler veya safra ile barsağa atılırlar. Safra içinde barsağa atılan ilaç molekülleri ise kısmen feçesle atılırken, kısmen de tekrar emilirler. Bu son olay "enterohepatik siklus" olarak adlandırılır ve ilacın etki süresinin uzamasına yol açar. Örneğin kloramfenikol ve digitoksin önemli derecede enterohepatik siklusa giren ilaçlardır.

Klinikte en sık olarak kullanılan ilaç uygulama yolu oral yol oldu-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

ğu için burada bu yolla alınan ilaçların absorpsiyonunu etkileyen faktörler üzerinde ayrıntılı olarak durulacaktır.

Ağızdan alınan ilaçların emilimini etkileyen faktörler ağızdan alınan katı farmasötik şekiller önce ufak taneciklere ayrılırlar (disintegrasyon). Bunu tanecikler içindeki ilaç moleküllerinin mide-barsak suyunda çözünmesi (dissolüsyon) izler. Çözünen ilaç kan dolaşımına geçer. Bu olayların hızı ve derecesi absorpsiyonu etkiler. Sıvı farmasötik şekiller ise ağızdan alındıklarında disintegrasyon ve dissolüsyon aşamalarından geçmezler. Bu nedenle de barsaktan daha hızlı emilirler.

Bazı ilaçlar (örn. penisilin G) mide asidinde bazıları (örn. insulin) ise mide-barsak kanalında bulunan bazı enzimler tarafından parçalanırlar. Bu nedenle bu ilaçların emilimleri azalır. Bu tip ilaçlar parenteral yoldan verilmelidir. Ayrıca, mide asidinde parçalanan ilaçlar barsakta açılan tablet ya da kapsül şeklinde ağızdan uygulanabilirler.

İlaçların çoğu zayıf asid veya zayıf baz olduklarından iyonizasyon dereceleri ortamın pH'sından etkilenir. Asidik ilaçlar bazik ortamda, bazik ilaçlar ise asidik ortamda daha çok iyonize halde bulunurlar. İyonize ilaç dissolüsyon için, noniyonize ilaç ise absorpsiyon için daha elverişlidir. Dolayısıyla ortamın pH'sı ve bu pH'da herhangi bir değişiklik ilaçların emilimini etkileyecektir.

İnce barsaktan emilim mide boşalma süresi ile yakından ilgilidir. Açlık, soğuk besinler, seyreltik çözeltiler, hafif egzersiz, özellikle sağ yanına yatma mide boşalmasını hızlandırır. Öte yandan mide içeriğinin hacminin fazlaca artması, yağlı besinler, sıcak besinler, heyecan, fazla efor, yoğun sıvılar, yüksek elektrolit ve hidrojen iyonu içeren sıvılar, ayakta durma, mide ve bazı ilaçlar ise mide boşalmasını geciktirirler.

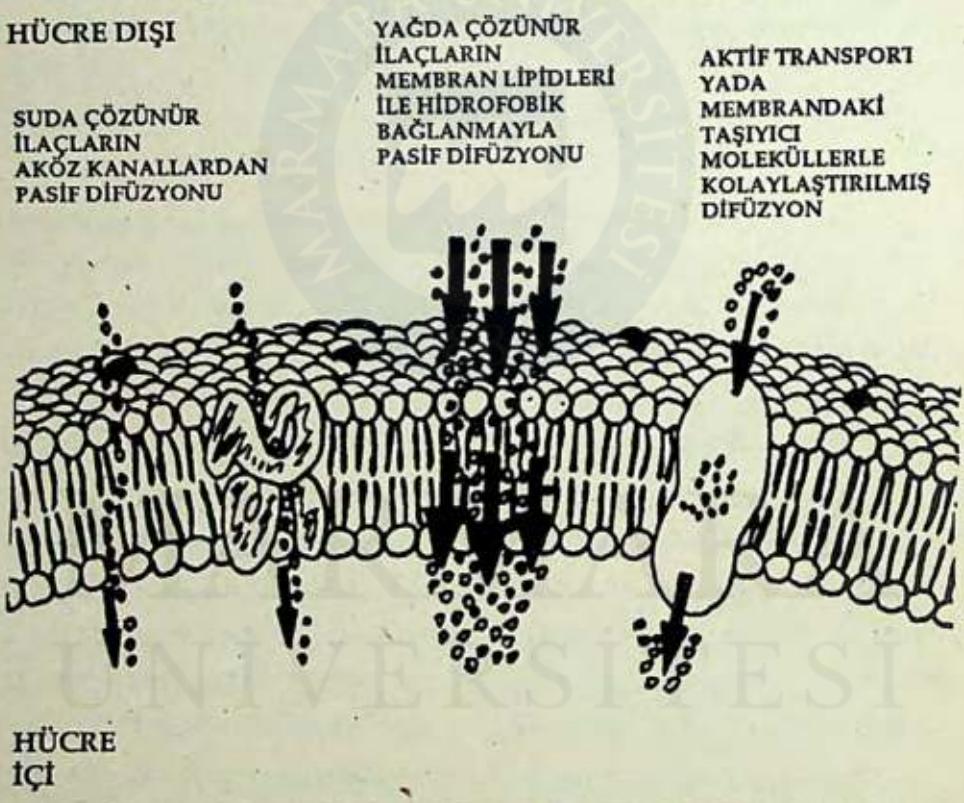
İlaçların aç karnına veya tok karnına alınması emilimlerini değiştirebilir. Örneğin tok karnına alınan ilaç molekülleri midedeki besin artıklarına yapışırlar ve barsaktan emilimleri böylece engellenmiş olur. Ancak mideyi tahriş eden ilaçların ise bu yan etkilerini azaltmak için özellikle tok karnına alınması önerilir. Herhangi bir ilaç yemekten 2 sa-

at sonradan bir sonraki yemeğe 1 saat kalana kadar uygulanırsa, bu aç karnına kabul edilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Barsak motilitesi de ilaç absorpsiyonunu etkiler. İshal ilaçların barsaktan geçiş hızını artırarak emilebilmeleri için geçen süreyi kısaltarak olumsuz etki yapar. Kabızlık ise beklendiği gibi absorpsiyonu artırmaz. Çünkü barsak için de çalkalanma hareketi azalmış olduğundan ilacın disintegrasyonu ve dissolüsyonu, ayrıca mukoza ile karşılaşma olasılığı azalmıştır.

Son olarak birlikte alınan bazı ilaçların birbirinin barsaktan emilimini olumlu veya olumsuz etkileyebileceği de unutulmamalıdır.



Şekil 3. İlaçların hücre membranlarından geçme yolları. Aköz kanallar yağ ve protein tabakaları arasında yer alırlar.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

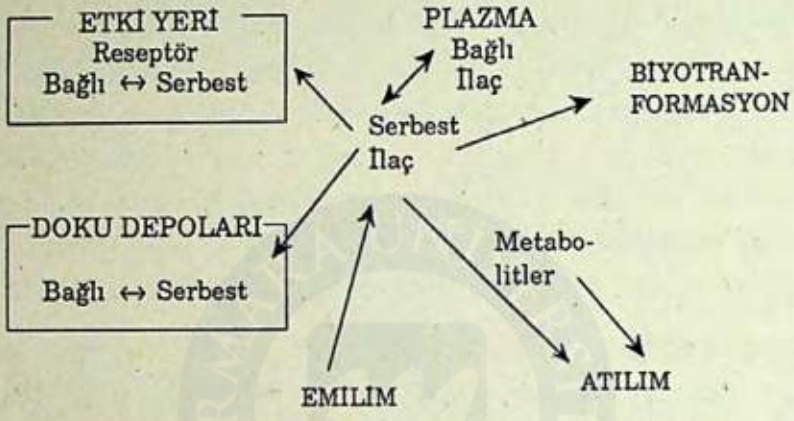
Dağılım:

Kana geçen ilaç molekülleri kan dolaşımıyla ve daha sonra da kapillerlerden dokulararası sıvıya geçerek vücuda dağılırlar. Bazı ilaçlar dokular arası sıvıdan hücre içine de geçebilir. İlaçların etki yerine ulaşabilmeleri ve etkilerini gösterebilmeleri için dağılım çok önemlidir. Absorpsiyonda olduğu gibi, burada da ilaç moleküllerinin gerek kapillerlerden dokular arası sıvıya, gerekse buradan hücre içine geçmeleri genellikle basit difüzyon aracılığıyla olur. Sonuç olarak ilaçlar şu sıvı kompartmanları içinde dağılırlar: 1) Plazma, 2) Dokulararası (interstisyel) sıvı kompartmanı, 3) Hücre içi (intraselüler) sıvı kompartmanı.

Plazma proteinlerine bağlanma: İlaç molekülleri plazmada değişik oranlarda, plazma proteinlerine bağlanırlar. Proteine bağlı ve serbest ilaç konsantrasyonları arasında bir denge söz konusudur. Gerektiğinde bu dengeyi yeniden kurmak amacıyla bağlı ilaç proteinden ayrılarak serbest hale geçebilir. Proteine bağlanma hem ilaç moleküllerinin taşınmasını sağlar, hem de bir depo görevi görür. Proteine bağlı ilaç farmakolojik olarak aktif değildir. İlaç molekülü protein makromolekülüne bağlandığında, molekül büyüklüğü sayesinde kanda kalır ve eliminasyon olaylarına maruz kalmaz. Öte yandan serbest ilaç farmakolojik olarak aktif fraksiyondur, ancak proteine bağlanarak taşınmazsa hızla kandan uzaklaştırılacaktır. O halde yüksek oranda proteine bağlanma ilaç etkisini uzatan bir faktördür.

Santral sinir sistemi, diğer organlara göre ilaç etkisinden daha fazla korunmuştur. Bu korunma beyni kanlandıran kapillerlerin özel yapısı sayesinde gerçekleşmektedir ve "kan-beyin engeli" şeklinde anılmaktadır. Ancak kan-beyin engeli mutlak değildir. Yeterince yağda çözünen, küçük moleküllü ilaçlar (örn. genel anestezikler) beyine rahatlıkla girebilir. Ayrıca meninjit hallerinde kan-beyin engeli bozulur.

İlaç etkisinden korunması gereken bir diğer yapı da fetustur. Ancak plasenta ilaç geçici için bir engel oluşturmaz. Annenin dolaşımına kolayca geçebilen ilaçlar plasentayı da aynı kolaylıkla aşarak bebeği etkileyebilirler.



Şekil 4. İlaçların vücuttaki yazgısı.

Metabolizma (Biyotransformasyon):

Absorpsiyon ve dağılım basamaklarından sonra etkisini gösteren ilacın vücuttan uzaklaştırılması gereklidir. Bunun için ilaçların büyük bir kısmı vücutta bazı enzimler aracılığıyla yıkılırlar. Bu enzimlere "biyotransformasyon enzimleri" adı verilir. Biyotransformasyon sonucunda ilaçlar daha az etkili veya etkisiz; suda daha fazla çözünen ve böylece böbrekler aracılığıyla daha kolay atılabilir bileşikler haline dönüştürülürler. Bu bileşiklere ilaçların metabolitleri denir.



Şekil 5. Faz 1 ve Faz 2 ilaç biyotransformasyon reaksiyonlarının sırası ve biyolojik etkileri

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Biyotransformasyon enzimleri vücutta yaygın olarak bulunmakla birlikte ilaç metabolizmasından sorumlu en önemli organ karaciğerdir. Ayrıca kan, barsak mukozası, böbrekler, akciğerler, sinir sistemi ve diğer bazı doku ve organlar da biyotransformasyon yapan enzimleri içerirler.

Bazen metabolizma sonucunda etkisiz bir madde etkili hale dönüştürülebilir. Böyle bileşiklere "ön-ilaç" denir. Nadir de olsa bazı nontoksik maddeler biyotransformasyonla toksik metabolitlere dönüşebilirler.

Biyotransformasyon enzimleri insanda genetik kontrol altındadır. Bu enzimler vücuda alınan kimyasal maddeler tarafından inhibe edilebilirler veya indüklenebilirler. Bu durum bazı ilaç etkileşmelerine yol açabilmektedir.

Bazı ilaçlar ise metabolize edilmeden oldukları gibi atılırlar.

Atılım (itrah):

İlaçlar ve metabolitleri çeşitli yollarla vücuttan atılırlar. İtrahtan sorumlu en önemli organ böbreklerdir. Ayrıca karaciğerde safra içine, akciğerlerde ekspirasyon havası içine, tükrük, süt ve diğer salgılarla da ilaç ve metabolitleri atılırlar.

I) Böbreklerden itrah:

Böbreklerde ilaç ve metabolitlerinin itrahı başlıca iki mekanizma aracılığıyla olur: a) glomerüler filtrasyon, b) tubulus epitel hücreleri tarafından salgılanma.

Glomerüler filtrasyon sadece basit difüzyonla olur. Suda çözünen, iyonize, küçük moleküllü bileşikler bu yolla atılırlar. Proteine bağlı ilaç glomerüler filtrasyona uğramaz.

Tubulus hücrelerinden ilaç ve metabolitlerinin tubulus boşluğuna salgılanması ise bir aktif transport olayıdır. Bu nedenle büyük moleküllü maddeler (örn. proteine bağlı ilaç fraksiyonu) de bu mekanizma aracılığıyla atılabilirler.

Bir basit difüzyon olayı olan, tubulus hücreleri tarafından geri emilme (reabsorpsiyon), bir itrah mekanizması olmadığı halde, ilaçların itrahını etkiler.

Hatırlanacağı gibi ortamın pH'sı ilaçların iyonizasyon durumunu değiştirebilmektedir. Böylece idrarın pH'sı değiştirilerek bazı ilaçların böbreklerden atılımını artırmak veya azaltmak olası olabilmektedir. Ayrıca birlikte kullanılan bazı ilaçlar birbirlerinin böbreklerden itrahını değiştirebilirler.

Renal klerens: Böbreklerden itrah sonucu bir dakika içinde belirli bir maddeden temizlenen kan miktarına o maddenin renal klerensi denir. Böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk ilaçların renal klerenslerini önemli ölçüde azaltabilir. Bu nedenle bu gibi hastalarda esas olarak böbreklerden atılan ilaçlar azaltılmış dozlarda veya uzatılmış aralıklarla verilmelidir.

II) Safra içine itrah:

İlaçlar ve metabolitleri karaciğerde, aktif olarak safra içine salgılanabilirler. Daha önce de anlatıldığı gibi safra ile barsağa gelen ilaç, ya enterohepatik siklusa girer, ya da feçes ile atılır.

III) Diğer itrah yolları:

Gazlar ve uçucu maddeler basit difüzyonla kandan ekspirasyon havasına geçerek atılırlar. Bunlar küçük moleküllü, noniyonize, yüksek oranda yağda çözünür maddelerdir (örn. azot protoksid ve halotan).

İlaçlar ve metabolitleri tüm vücut salgıları (örn. bronş ve barsak mukozasındaki bezler, tükrük bezleri, meme bezleri, gözyaşı ve ter bezleri tarafından) içinde atılabilirler.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İLAÇLARIN TESİRİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Klinikte tanı, tedavi veya koruyucu amaçla kullanılan ilaçların tesirleri bazı faktörler tarafından değiştirilebilir. Bu faktörler arasında hastanın vücut ağırlığı ve dağılım hacmi, yaşı, cinsiyeti, ilacın eliminasyon hızı ve eliminasyon organlarının hastalıkları, ilacın veriliş yolu ve veriliş zamanı, emiliminin çeşitli nedenlerle azalması, çevresel faktörler ve diyet, genetik faktörler, tolerans ve diğer ilaçların birlikte kullanılması sayılabilir.

Vücut ağırlığı ve dağılım hacmı: Vücut ağırlığı doğrudan ilacın dağıldığı sıvı hacmini etkiler. Ayrıca ilacın tesirinin şiddeti ile plazmadaki konsantrasyonu arasında da yakın bir ilişki vardır. Bu nedenle ilaç dozu hastanın vücut ağırlığına veya vücut yüzeyine göre ayarlanmalıdır ki farklı kişilerde benzer plazma seviyeleri elde edilebilsin. Bu amaçla ilaç dozu mg veya g/kg vücut ağırlığı, ya da mg veya g/m^2 vücut yüzeyi şeklinde saptanır.

Yaş: İlaç etkisinin yaşa göre değişiklik göstermesinin iki temel nedeni vardır. Birincisi vücut cüssesinin yaşa göre farklı olmasıdır. İkincisi ise, özellikle yeni doğanlarda ve yaşlılarda eliminasyon organlarının fonksiyonlarının yetersiz olması, yeni doğanlarda kan-beyin engelinin henüz olgunlaşmamış olması gibi nedenlerdir. Bu nedenle, özellikle yeni doğanlarda ve yaşlılarda ilaç dozunun dikkatle ayarlanması gerekmektedir. Çocuk dozunun hesaplanması için kullanılan bazı formüller şunlardır:

Çocuk dozu= [Ağırlık (kg) /70] x (erişkin dozu)
Çocuk dozu = [vücut yüzeyi (m^2 /1.73] x (erişkin dozu)
Çocuk dozu = [yaş / (yaş + 12)] x (erişkin dozu)

Eliminasyon hızı ve eliminasyon organlarının hastalıkları: Daha önce ilacın vücuttan eliminasyonunu (metabolizma ve itrah olayla-

rı) nelerden etkileneceği anlatılmıştı. Neden ne olursa olsun eliminasyon hızındaki bir değişikliğin ilacın tesirinin şiddetini ve süresini etkileyeceği açıktır.

Böbrek hastalıkları, esas olarak böbrekler aracılığıyla vücuttan elimine edilen ilaçların vücutta birikmesine neden olabilir. Ek olarak bazı böbrek hastalıklarında hipoalbuminemi bulunması, ilaçların plazmada proteine bağlı fraksiyonlarının azalmasına ve serbest kısımlarının artmasına neden olur. Sonuç olarak da ilaç tesirinin şiddeti ve yan etki görülme olasılığı artar.

Karaciğer hastalıkları ise benzer şekilde esas olarak karaciğer aracılığıyla elimine edilen ilaçların eliminasyonunu bozacağından, bu ilaçların vücutta birikmesine neden olur. Herhangi bir ilacın vücutta birikmesi ve normalden uzun süre vücutta kalması tesirinin şiddetlenmesine ve yan etkilerin görülme sıklığının artmasına yol açacaktır. Benzer şekilde bazı karaciğer hastalıklarında da hipoalbuminemi vardır.

Cinsiyet: İnsanlarda ilaç etkisi açısından erkekler ve kadınlar arasında çok önemli farklılıklar bulunamamıştır. Ancak kadınların vücut cüsselerinin erkeklerden genellikle daha ufak olması bir faktör olabilir.

Veriliş yolu ve veriliş zamanı: İlaçların emilim hız ve dereceleri, ve buna bağlı olarak etkinin başlama zamanı veriliş yoluna göre farklılık gösterir. Örneğin parenteral uygulamada, enteral uygulamaya göre ilaçların etkisi daha çabuk başlar. Ayrıca mide-barsak kanalından emilimin genellikle tam olmaması ve ilk geçişte eliminasyon gibi nedenlerle pek çok ilacın enteral dozu, parenteral dozundan yüksek olmalıdır.

Bazı ilaçlar için veriliş zamanı önemlidir. Örneğin uyku ilaçları sabah verilirlerse yalnızca sedasyon, akşam verilirlerse uyku hali oluştururlar. Mideyi tahriş eden ilaçların bu yan tesirlerini azaltmak için tok karnına alınmaları önerilir. Bunun dışındaki ilaçlar için ise aç karnına alınmaları emilimlerinin daha hızlı olmasını sağlar.

Absorpsiyon azalması: Özellikle oral yoldan alınan ilaçların ab-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

sorpsiyonunu etkileyen faktörlerden daha önce bahsedilmişti. Herhangi bir ilacın absorpsiyonunu azalmasının tesirini etkileyeceği açıktır. Bu faktörlere ek olarak, şok ve konjestif kalp yetmezliği gibi dokulardan geçen kan akımının ileri derecede azaldığı durumlarda enteral ve parenteral uygulama yerinden ilaçların emilimi azalmıştır.

Çevresel faktörler ve diyet: Diyetimizdeki ve çevre kirlenmesine neden olan bazı maddelerin biyotransformasyon enzimlerini etkileyerek ilaç tesirini değiştirebileceğine inanılmaktadır. Bunlar arasında DDT v.b. insektisitler, kömür ve petrol ürünleri, sigara ve egzoz dumanı, açık kömür üzerinde pişen etlerde kömürden ete geçen polisiklik hidrokarbonlar sayılabilir.

Genetik faktörler: Bazı ilaçların eliminasyon hızında genetik bozukluk olabileceği gibi, bazı ilaçların ise etki şeklinde değişme ile karakterize genetik bozukluklar vardır. Bu genetik bozukluklar kalıtsal olarak ana-babadan sonraki kuşağa geçer.

Biyolojik değişkenlik: Yukarıda tartışılan faktörler bakımından arada bir fark olmasa bile, ilaç etkisi kişiler arasında farklılık gösterebilir. Bu duruma biyolojik değişkenlik denir.

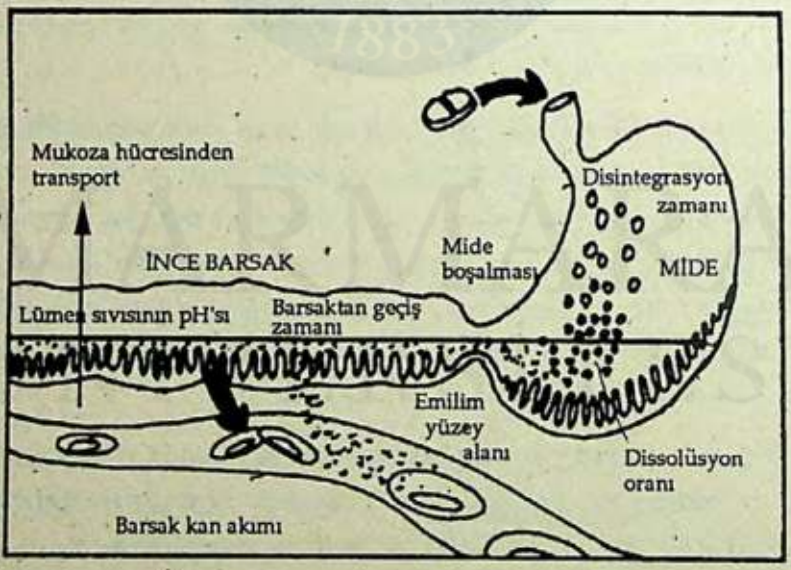
Tolerans: Bazı ilaçlar uzun süre devamlı kullanıldıklarında etki şiddetinin zamanla azaldığı görülür. Bu kişilerde başlangıçtaki etkinin elde edilebilmesi için ilacın dozunun artırılması gerekir. Bu duruma tolerans denir. Herhangi bir ilaca karşı tolerans gelişen kişide ilacın bir süre kesilmesi ile tolerans kaybolur. Aynı farmakolojik gruptaki ilaçlar için çapraz toleranstan söz edilebilir. Yani bunlardan birine karşı tolerans gelişen hastada diğerine karşı da tolerans gözlenir.

Diğer ilaçların vücutta bulunması: Aynı anda vücutta bulunan iki ilaç birbirinin etkisini çeşitli mekanizmalarla değiştirebilir. İlaçlar arasındaki etkileşme şekilleri ayrı bir bölümde incelenecektir.

İLAÇLAR ARASI ETKİLEŞME ŞEKİLLERİ

Birlikte kullanılan ilaçlar birbirlerinin etkilerini değiştirebilirler. Bu etkileşmeler gerek vücuda girmeden önce, gerekse vücut içinde gerçekleşebilir. Bu nedenle hemşire ve hekimlerin önemli ilaç etkileşmeleri hakkında bilgi sahibi olmaları ilaç etkileşmeleri nedeniyle ortaya çıkabilecek sakıncalı sonuçları önleyecektir. İlaç etkileşmeleri, 1) vücuda girmeden önce enjektör veya şişe içinde; 2) vücuda giriş yerinde, emilmeden hemen önce veya emilim aşamasında; 3) emildikten sonra vücutta olaylanabilir. Vücut içindeki ilaç etkileşmeleri dağılım sırasında, depolama bölgelerinde, etki yerinde, metabolizma veya itrah sırasında olabilir.

Klinikte ciddi ilaç etkileşmelerine yol açabilecek ilaç grupları şunlardır: oral antikoagülanlar, kalp glikozidleri, antiaritmikler, sempatomimetikler, antihipertansifler, kanser ilaçları, antiepileptikler, oral hipoglisemikler.



Şekil 6. Gastrointestinal ilaç etkileşmelerini etkileyen faktörler

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Farmasötik Geçimsizlik:

Bazı ilaçlar aynı enjektör veya şişe içinde karıştırılırlarsa birbirleri ile geçimsizlik gösterirler. Örneğin tiyopental ile süksinilkolin aynı sıvı içinde çökerler; gentamisin penisilinler veya sefalosporinler ile karıştırılırsa inaktive olur. Bazı ilaçlar herhangi bir sıvı içinde çözündürüldükten sonra zaman içinde aktivitelerini yitirirler. Bu nedenlerle, 1) herhangi iki ilaç karıştırıldığında renk değişikliği, bulanıklık ya da çökelti oluşursa bu karışım hastaya zerk edilmemelidir; 2) geçimsiz olduğu bilinen ilaçlar aynı enjektör veya şişede karıştırılmamalıdır; 3) infüzyonla verilecek ilaçlar, infuzyona başlamadan hemen önce hazırlanmalı, uzun süre hazır bekletilmemelidir.

Yukarıda söz edilen diğer ilaç etkileşmeleri ise esas olarak iki şekilde olabilir: I) Farmakodinamik etkileşmeler. II) Farmakokinetik etkileşmeler.

I. Farmakodinamik ilaç etkileşmeleri:

Bir ilacın diğerinin etkisini değiştirmesi ile meydana gelir. Bunun için iki ilaç etki yeri veya çevresinde etkileşebilir; birbirlerine zıt yönde etkiler oluşturabilir; veya kimyasal olarak birleşebilir. Sonuçta bir ilacın diğerinin etkisini azaltması veya tamamen ortadan kaldırması (antagonizma), veya artırması (sinerjizma) söz konusu olabilir.

II. Farmakokinetik ilaç etkileşmeleri:

Bir ilacın diğer bir ilacın emilimini, dağılımını, metabolizmasını veya itrahını azaltması veya artırması şeklinde ortaya çıkabilir. Sonuçta ilacın etki yerindeki konsantrasyonu diğeri tarafından değiştirilmiş olur.

Önemli ilaç etkileşme örnekleri ayrı ayrı ilaç grupları tartışılırken verilecektir.

İLAÇLARIN İSTENMEYEN ETKİLERİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İlaçlar belirli sistemlere etki etmek üzere kullanılırlarken, istenmeyen bazı sistemleri de etkilerler. Buna bağlı olarak ortaya istenmeyen etkiler çıkar. Bunlara yan etkiler, ya da toksik etkiler de denmektedir.

İlaçların istenmeyen etkilerinin bazıları, ilacın bilinen farmakolojik etkisinin doza bağımlı aşırı şekline bağlı olarak ortaya çıkar. Bu tip yan etkilerin yeterli dozda ilaç verildiğinde herkeste görülmesi beklenir. Örneğin diyabet ilaçlarına bağlı hipoglisemi, bazı diüretiklere bağlı hipokalemi, antihipertansif ilaçlara bağlı hipotansiyon bu ilaçların dozu arttırıldığında herkeste beklenen yan etkilerdir.

İlaç kullanımı sırasında ayrıca öngörülemeyen, ilacın normal farmakolojik etkilerinin bir sonucu olmayan, istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Alerjik reaksiyonlar, genetik anormalliklere bağlı olan ilaç yan etkileri buna örnek olarak verilebilir.

İlaçların istenmeyen etkileri yaşlılarda ve bebeklerde daha sıklıkla görülür. İlaç alerjisinin ise atopik bünyeli kişilerde görülme sıklığı daha fazladır. Ek olarak bazı hastalıklar ilaçların istenmeyen etkilerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir. Örneğin hepatik ve renal yetmezlik hallerinde ilaçların eliminasyonu bozulacağından yan etki görülme sıklığı artacaktır; beta-bloker ilaçlar normal kişilerde bronkospazma yol açmadıkları halde astımlı kişilerde astım ataklarını ortaya çıkarabilirler; myastenia gravisli hastalarda aminoglikozid yapılı antibiyotiklere bağlı çizgili kas gevşetici etki hastalığın kötüleşmesine neden olur. Bütün bunlardan da anlaşılacağı gibi ilaçların emniyetle kullanılabilmeleri için onlar hakkındaki bilgilerimizin eksiksiz olması gerekmektedir.

Yukarıda da anlatıldığı gibi ilaçların istenmeyen etkilerinin bir bölümü bilinen farmakolojik etkilerinin şiddetli şekilleridir. Ayrıca yan etki olarak anılan böyle bir etki ilacın kullanım amacına göre de değişir. Örneğin bir antikolinerjik ilaç olan atropin çeşitli ameliyatlardan önce tükrük salgısını azaltmak için kullanılır. Ancak bu ilacın antiaritmik ya da antidiyareik olarak kullanılması halinde ağız kuruluğu yapıcı etkisi

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

istenmeyen bir etki olarak anılır.

İlaçların esas etkilerinin dolaylı sonuçları da bazen istenmeyen etkilere yol açabilirler. Örneğin kalp yetmezliği tedavisi sırasında kullanılan diüretiklere bağlı olarak gelişen bir hipokalemi, bu hastalarda sıklıkla kullanılan digoksinle zehirlenme ortaya çıkmasını kolaylaştırır.

Bütün bunlara ek olarak, belki de ilaçlara bağlı en önemli istenmeyen etkiler çeşitli doku ve organlar üzerine direkt toksik etkilerdir. Bunlar arasında pek çok ilaca bağlı karaciğer hasarı, streptomisine bağlı 8. kafa siniri hasarı ve buna bağlı işitme kaybı ve daha pek çok toksik etki sayılabilir.

Bir hastaya verilecek ilacın yanlış seçimi ve uygun olmayan teknikle uygulanması istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir. Bilindiği gibi pek çok hasta birden fazla ilacı aynı zaman dilimi içinde kullanmak durumundadır. Bu nedenle birlikte kullanılan ilaçlar arasında önemli etkileşmeler olabileceği ve buna bağlı olarak istenmeyen etkiler görülebileceği de akılda tutulmalıdır.

İlaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilecek bazı organ ve doku bozuklukları Tablo 2'de sıralanmıştır.

İlaç Alerjisi

İlaçlar genellikle küçük moleküllü maddelerdir. Bu nedenle bunlara "tam olmayan antijen" veya "hapten" adı verilir. Bu küçük moleküller vücutta çeşitli proteinlere bağlanarak alerjen özelliği kazanırlar ve çeşitli alerjik reaksiyonlara neden olabilirler. Bunlar arasında ürtiker ve diğer cilt döküntüleri, lokal (ürtiker, anjiyonörotik ödem ve bronkospazm) ve sistemik (anafilaktik şok) anafilaksi, serum hastalığı sendromu, temas dermatiti, trombositopenik purpura, granülositopeni, agranülositoz, aplastik anemi, hemoliz, hepatit, ateş, intersitisyel pnömoni, nefrit, fotoalerji ve çeşitli otoimmün hastalıklara benzeyen sendromlar sayılabilir.

Alerjik reaksiyonlar kişinin ilaçla ilk temasında ortaya çıkmaz,

sonraki karşılaşmalardan birinde çıkabilir. İlaç alerjisi doza bağımlı değildir, herhangi bir ilacın test dozu ile dahi görülebilir. Aynı gruptan ya da benzer kimyasal yapıya sahip ilaçlar arasında çapraz alerji söz konusu olabilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Özel Toksik Etkiler

Bazı ilaçlar hücre çekirdeği üzerine gösterdikleri toksisite nedeniyle mutajen, kanserojen ve teratojen etkiler gösterebilirler.

Mutajen etki: İlaçlar ve radyasyon hücre çekirdeğinde DNA moleküllerinde kalıcı yapı değişikliklerine, yani mutasyonlara neden olabilirler. Bu mutasyonların tipine göre hücre fonksiyonu önemli ölçüde bozulabilir, hatta hücrenin yok olması ile sonuçlanabilir. Mutajen etki gonadlarda olduğunda bu fonksiyon bozukluğu veya anormallik bir sonraki kuşağa geçirilebilir. Mutajen ilaçlar genellikle aynı zamanda kanserojen ve teratojen etkilere de sahiptirler.

Kanserojen etki: Vücutta kanser oluşumuna yol açan ilaç ve diğer kimyasal maddelere kanserojen maddeler denir. Başlıca kanserojen maddeler arasında çevre kirlenmesine yol açan bazı polisiklik hidrokarbonlar, tütün dumanında bulunan bazı maddeler ve kanser tedavisinde kullanılan antikanser ilaçlar sayılabilir.

Teratojen etki: Kadınlar tarafından gebelik sırasında alınan bazı ilaçlar plasenta yoluyla fetusun kan dolaşımına geçerek bazı zararlı etkilere neden olabilirler. Bu etkilere teratojen etki denir. Plasenta ilaçların bebeğe geçişini engelleyen bir bariyer görevi yapamaz. Bu nedenle intrauterin hayatta bebek annenin kullanıldığı tüm ilaç ve diğer kimyasal maddelerin etkisine açıktır. Olası bir teratojen etkinin önlenmesi için gebelik boyunca kadınların çok mecbur kalmadıkça hiçbir ilaç kullanmamaları istenir.

İnsan embryosu gebeliğin ilk 3 ayında teratojen etkilere en duyarlıdır. En önemli anomaliler bu dönemde alınan ilaçlara bağlı olarak gelişir. Ancak gebeliğin daha sonraki dönemlerinde de teratojen etki tama-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

men ortadan kalkmaz. İnsanda teratojen etki gösterdiği kanıtlanmış maddelerin bazıları şunlardır: talidomid, antikanser ilaçlar, progesteron.

Tablo 2: İlaçlara bağlı olarak oluşabilecek bazı hastalıklar ve fonksiyon bozuklukları.

1. Kan hastalıkları:
   - hemolitik anemi
   - megaloblastik anemi
   - aplastik anemi
   - agranülositoz
   - trombositopeni
   - nontrombositopenik purpura
   - pıhtılaşma bozuklukları
   - lösemi
   - tromboz
2. Cilt reaksiyonları:
   - toksik döküntüler
   - alerjik reaksiyonlar
   - ışığa aşırı duyarlılık reaksiyonları
3. Gastrointestinal bozukluklar:
   - hazımsızlık
   - bulantı-kusma
   - ishal
   - kabızlık
   - gastrit
   - peptik ülser aktivasyonu
   - ince barsakta ülserler
   - kanama
   - akut pankreatit
4. Karaciğer bozuklukları:
   - akut karaciğer hasarı
   - kronik karaciğer hastalığı: kronik aktif hepatit
     hepatik siroz
     hepatik ven trombozu
     karaciğer tümörleri

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

5. Böbrek bozuklukları:
   akut renal hasar: akut renal arterit
   glomerulonefrit
   akut tübüler nekroz
   akut interstisyel nefrit
   nefrotik sendrom
   analjezik nefropatisi
   böbrek taşları
   retroperitoneal fibrozis
6. Lupus eritamatosus, poliarteritis nodosa, v.b.
7. Pulmoner hastalıklar:
   pulmoner fibrozis
   bronkospazm
   dispne
8. Kardiyovasküler bozukluklar:
   kalp yetmezliği
   çeşitli aritmiler
9. Jinekomasti
10. Göz ile ilgili değişiklikler:
    fotofobi
    pankonjunktivit
    gözyaşı salgısının bozulması
    subkonjunktival fibrozis
    kornea ülserasyonu
    körlük
11. Nörolojik bozukluklar:
    subakut myelooptik nöropati
    ektrapiramidal bozukluklar
    periferik nöropati
    çizgili kas felci
    konvülsiyonlar
    psödotümör serebri
    psikotik reaksiyonlar

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

2. KEMOTERAPÖTİKLER

Vücudu istila eden mikroorganizmaları (bakteriler, funguslar, helmintler, riketsiyalar, viruslar, protozoalar, v.b.) konakçıya zarar vermeden öldüren ilaçlarla tedaviye "kemoterapi", bu amaçla kullanılan ilaçlara ise "kemoterapötik" denir. Antibiyotikler çeşitli mikroorganizmalar (bakteriler, funguslar) tarafından yapılan ve antibakteriyel aktivitesi olan maddelerdir. Ancak günümüzde antibiyotiklerin çoğu sentez suretiyle de üretilebilmektedir. Bugün genel olarak ister doğal kaynaklı olsun, isterse yarı-sentetik veya sentetik olsun bütün antibakteriyel kemoterapötikler antibiyotik olarak anılmaktadır.

İnfeksiyon hastalıklarında kemoterapinin amacı infeksiyon etkenini, örneğin bakteriyi öldürmek (bakterisidal etki), veya gelişip çoğalmasını engelleyerek vücudun savunma mekanizmaları aracılığıyla atılmasına olanak sağlamaktır (bakteriyostatik etki). Aslında amaçlanan, konakçıda hiç toksik etki oluşmadan sadece mikroorganizmanın etkilenmesidir. Ancak bütün kemoterapötiklerin önemli yan etkileri vardır. Bunlar arasında nörolojik ve psişik bozukluklar, gastrointestinal sistem semptomları (bulantı, kusma, diare, v.b.), barsak florasının değişmesi ve süperenfeksiyon, böbrek ve karaciğer harabiyeti, kemik iliği depresyonu ve ilaç alerjisi sayılabilir.

Bütün kemoterapötikler alerjik reaksiyonlara neden olabilirler. Başlıca alejik reaksiyonlar ateş, çeşitli cilt döküntüleri, anjiyonörotik ödem, bronkospazm, anafilaktik şok, fotoalerji, temas dermatiti, hemoliz, aplastik anemi, trombositopenik purpura ve karaciğer fonksiyon bozukluklarıdır. Ciddi alerjik reaksiyonlar daha çok bu ilaçların parenteral uygulamalarıyla ortaya çıkar. Özellikle penisilinlere ve sülfonamidlere karşı alerji oldukça sık karşılaşılan bir durumdur.

Bütün bu nedenlerle ve bazı bakteri suşlarında bazı antibiyotikle-

re karşı rezistans gelişmesi olasılığı nedeniyle kemoterapötikler gelişigüzel kullanılmamalıdır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Bazı zorunlu durumlar dışında, öncelikle infekte eden mikroorganizmanın saptanması (örn. boğaz, idrar, gaita, kan, sürüntü v.b. kültürleri ile) ve antibiyogram yapılacak mikroorganizmanın duyarlı olduğu belirlenen antibiyotiğin uygun dozda, uygun aralıklarla ve uygun sürede verilmesi gerekmektedir. Sözü edilen zorunlu durumlar akut peritonit, sepsis, pnömoni gibi hastanın hayatını tehdit eden hastalıklardır. Böyle durumlarda kültür alındıktan sonra sonucunu beklemeden tahmin edilen mikroorganizma için uygun ilaca başlanır. Kültür sonucuna göre gerekirse ilaç değiştirilir veya devam edilir. Gelişigüzel kullanılan antibiyotikler gerçek tanıyı maskeleyerek zararlı da olabilirler. Bunun için kesinlikle tanı için kültür örnekleri alınmadan ilaca başlanmamalıdır.

Bazı bakteriler doğal olarak bazı antibiyotiklere rezistandırlar. Ancak kazanılmış rezistans da söz konusudur. Bu durumda kemoterapötik ilaç bakteriyle ilk karşılaşmasında etkilidir; fakat zaman içinde ve yinelenen karşılaşmalarla bakteride o ilaca karşı rezistans gelişir. Rezistan bakteriler artık kullanılan antibiyotiğe yanıt vermez hale gelirler. Bu bakteriler rezistans faktörünü sonraki bakteri kuşaklarına da aktararak çoğalırlar ve infeksiyonu sürdürürler. Antibiyotiklerin yetersiz dozda ve yetersiz süre kullanılmaları rezistan bakterilerin çoğalmalarına zemin hazırlar. Benzer kimyasal yapıdaki ilaçlardan birine rezistan olan bakteri genellikle diğerlerine karşı da rezistans gösterir. Örneğin, penisilinlere rezistan olan bakteriler sefalosporinlere de rezistan olurlar. Bu olaya çapraz rezistans denir.

Genel kural olarak benzer toksik etkilere sahip antibiyotiklerin kombine kullanılması, toksik etkileri birbirine ekleyeceği için sakıncalıdır. Ayrıca bakteri hücresindeki etki yeri aynı olan iki ilaç birlikte kullanıldığında, birbirlerinin etki yerine bağlanmalarını önleyerek antibakteriyel etkilerini azaltabilirler. Bakteriostatik etkili antibiyotikler, penisilinler gibi çoğalmakta olan bakterilere etkili ilaçların antibakteriyel etkinliğini azaltırlar, çünkü bu ilaçlar bakterinin çoğalmasını baskı-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

lamaktadırlar. Bu nedenlerle gelişigüzel ve bilinçsiz antibiyotik kombinasyonları hastaya yarardan çok zarar verecektir.

Antibiyotik tedavisinin başarısız olduğu durumlarda akla gelecek olasılıklar şunlardır: 1) Tanı yanlış olabilir. 2) Bakteri o ilaca rezistandır veya rezistans kazanmıştır. 3) ilaç etki yerinde minimum etkin konsantrasyonlara ulaşamamıştır. Bunun nedeni genellikle yetersiz doz ve tedavi süresidir. Ayrıca varsa absenin drene edilmemesi, yabancı cismin çıkartılmaması antibiyotiğin yeterli konsantrasyona ulaşmasını engelleyebilir. 4) Hasta ilacını herhangi bir yan etkiyle veya nedensiz olarak kesmiş olabilir. 5) İnfeksiyon dışında, immün yetmezlik, lenfoproliferatif hastalıklar, v.b. nedenler olabilir. 6) iyileşme başladıktan sonra tekrar ateş yükseldiyse, özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavide süperenfeksiyon akla gelmelidir. Bunun nedeni normalde vücut floralarında hastalığa neden olamayacak miktarlarda bulunan bazı mikroorganizmaların (örn. Candida albicans), florada bulunan bakterilerin ortadan kaldırılmasıyla üreme fırsatı bulmasıdır. 7) infeksiyondan sorumlu bakteri birden fazla tipte olabilir (karma infeksiyon). Bunların yanlız biri kullanılan antibiyotiğe duyarlı olsa bile diğerleri infeksiyonu sürdürebilir.

PENİSİLİNLER:

Penisilinler çeşitli Penicillium (yeşil renkli küf mantarı) türlerinden elde edilirler. Yarı sentetik penisilin türevleri de vardır. Penisilinler ortak kimyasal yapı olarak 6-aminopenisilanik asid içerirler.

Etki Mekanizmaları:

Bakterinin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterirler. Penisiline duyarlı bazı mikroorganizmalar şunlardır:

Diplococcus pneumoniae
Grup A beta-hemolitik streptokoklar, Streptococcus viridans
Neisseria meningitidis
Neisseria gonorrhea
Staphylococcus aureus

Clostridium tetani
Spiroketler
Aktinomycesler

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Ampisilin, amoksisilin, karbenisilin ve tikarsilin'in spektrumları diğer penisilinlere göre daha geniştir; ek olarak Salmonella ve Shigella gibi bazı Gram (-) bakterileri de etkilerler.

Bazı bakterilerde penisilinlere karşı doğal rezistans vardır. Bu bakteriler penisilinleri parçalayan beta-laktamaz (penisilinaz) enzimini sentez edebilmektedir. Son yıllarda penisilinaza dayanıklı penisilinler elde edilmiştir (örn. metisilin, izoksazolil penisilinler). Ayrıca bakteri beta-laktamazını irreversibl şekilde bloke eden yeni bir ilaç olan klavulanik asid bazı penisilin müstahzarlarına eklenerek bunların spektrumları genişletilmiştir.

Farmakokinetik Özellikleri:

Oral yoldan emilimleri tam değildir. Penisilin G gastrik asitte parçalanır. Mide asidine dayanıklı penisilinler de vardır (örn. fenoksimetil penisilin). Parenteral uygulandıklarında hızlı emilirler ve bütün vücutta yaygın olarak dağılırlar. İltihap durumları hariç beyin-omurilik sıvısına (BOS) geçmezler. Plasentadan geçerler. İtrahları esas olarak böbrekler aracılığıyladır. Tükrük ve sütle de atılırlar.

Klinik kullanımları:

Penisilinler 1940'lı yıllardan bu yana klinikte yaygın olarak kullanılan etkili, toksisitesi en düşük olan antibiyotiklerdir. En çok kullanıldıkları durumlar arasında pnömokoksik pnömoni, farenjit, tonsillit, otitis media, kızıl, romatizmal ateş ve bakteriyel endokardit gibi streptokok infeksiyonları, menengokoksik menenjit, gonore, sifiliz ve salmonella enfeksiyonları sayılabilir.

Yan Etkileri:

Cilt döküntüleri, mide-barsak rahatsızlıkları, parenteral uygulama yerinde lokal irritasyon görülebilir. Penisilinlere karşı alerjik reaksiyon insidansı oldukça yüksektir (A.B.D.'de % 1-5). Bunların çoğu serum has-

talığı tipindedir. Alerjik reaksiyonlar arasında en önemlisi akut anafilaktik reaksiyonlardır. Penisilinler arasında çapraz alerji söz konusu olduğundan, herhangi bir penisilin türüne karşı alerjik reaksiyon tanımlayan bir hastaya hiç bir penisilin türü verilmemelidir. Alerjik reaksiyonlar görüldüğü zaman adrenalin (0.5-1 mg. i.v.) ve bir antihistaminik ilaç verilir. Gereğinde i.v. hidrokortizon, v.b. kullanılabilir.

Potasyum penisilin G'nin (kristalize penisilin) 1 milyon ünitesi 1.7 mEq K içermektedir. Böbrek hastalarında bunun sorun oluşturabileceği akılda tutulmalıdır.

Penisilin Türleri:

1. Penisilinaza ve mide asidine dayanıksız, kısa etki süreli penisilinler: Penisilin G (Kristalize Penicillin-G, Kristalize Penicillin G Potasyum): Sodyum veya potasyum tuzu, kuru haldedir. Kullanılacağı zaman suda çözülür. Sudaki solüsyonları 8-12 saatte inaktive olur. İntramüsküler enjeksiyon veya intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. I.M. yoldan 4-6 saatte bir 0.6-5 milyon İÜ verilir. I.V. olarak çok daha yüksek dozlar 2-6 saatte bir İ.V. infüzyona ilave edilerek kullanılır.

2. Aside dayanıklı penisilinler: Bunlar oral yoldan kullanılabilirler. Fenoksimetilpenisilin (penisilin V); Günde 4 kez 250 mg dozunda kullanılır.

3. Penisilinaza dayanıklı penisilinler: Esas olarak penisilin G'ye rezistan stafilokok enfeksiyonlarında kullanılırlar.

Metisilin: Mide asidinde parçalandığı için parenteral (i.v. infüzyonla) uygulanır. Sulandırılmış solüsyonları oda ısısında 8 saat dayanıklıdır. Günde total 8-12 gr. dozunda 4-6 saatte bir kullanılır.

İzoksazolil penisilinler (oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin): Türkiye'de yalnızca floksasilin bulunmaktadır. Günlük mutad dozu 4 defa 500 mg. dır.

4. Depo penisilinler: Penisilin G'nin bazı organik maddelerle kompleks yapmış halidir. Bu tür penisilin suda az çözünür. İ.M. enjeksiyon ye-

rinden yavaş olarak absorbe edilir ve etkisi uzun sürer. Emildikten sonra penisilin G serbest hale geçer.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Penisilin G Prokain: Yalnızca intramüsküler uygulanır. Etkisi 24 saat kadar devam eder. Elde edilen kan düzeyi penisilin G'ye göre düşük olduğundan ve maksimum düzeye 2 saatte erişebildiğinden takviyeli penisilin G preparatları yapılmıştır örn: 300 000 ü penisilin G prokain ve 100 000 ü penisilin G potasyum veya 600 000 ü penisilin G prokain ve 200 000 ü penisilin G sodyum. Bu şekilde çabuk, yüksek ve uzun süreli kan konsantrasyonları sağlanabilir.

Penisilin G Benzatin: En uzun etki süreli penisilindir. İntramüsküler olarak 1 200 000 ünitelik tek bir enjeksiyonundan sonra terapötik etki yaklaşık 1 ay devam eder. Şiddetli alerjik reaksiyon riski vardır. Enjeksiyon yeri çok ağrılıdır.

5. Geniş Spektrumlu Penisilinler:

Ampisilin: Aside dayanıklıdır, penisilinaz tarafından parçalanır. Oral veya parenteral yoldan kullanılabilir.

Amoksisilin: Ampisiline oranla mide barsak kanalından daha iyi emildiği için daha yüksek kan düzeyleri sağlar.

Pivampisilin ve bakampisilin: Ampisilinin yağda eriyebilirliğini arttırarak oral yoldan alındığında daha fazla emilmesini sağlamak amacıyla yapılmış esterleridir.

6. Antipsödomonal Penisilinler: Gram (-) bakterilere bağlı idrar yolu enfeksiyonları ve sepsis durumlarında kullanılırlar.

Karbenisilin: Aside ve penisilinaza dayanıksızdır. Bu nedenle parenteral yoldan kullanılır. Yüksek dozda trombosit fonksiyonlarını bozması nedeniyle kanamaya neden olur. Aminoglikozidlerle aynı şişede karıştırılırsa kimyasal kompleks oluşumu nedeniyle inaktive olurlar.

7. Penisilinaz inhibitörleri:

Klavulanik asid ve sulbaktam: Bu maddeler tek başlarına antibakteriyel etki göstermezken, ancak penisilinaz inhibisyonu nedeniyle bazı

rezistan suşları penisiline duyarlı kılan maddelerdir. Bu maddeleri ampisilin veya amoksisilin ile kombine halde içeren preparatlar mevcuttur.

SEFALOSPORİNLER:

Sefalosporinler Cephalosporium türü mantarlardan elde edilen penisilinlere çok yakın ortak kimyasal yapıya sahip (7-aminosefalosporanik asid) antibiyotiklerdir. Yarı sentetik türevleri de yapılmaktadır. Sefalosporinler genelde, Gram pozitif koklarla, Gram-negatif basilleri etkilerler. Sefalosporinler penisiline karş alerjisi olan kişilerde penisilinlerin yerine kullanılabilirler. Ancak çapraz alerji olasılığı vardır.

Farmakokinetik Özellikleri:

Bir grup sefalosporin gastrointestinal sistemden kısmen veya tam olarak emilebildiği halde, diğer bir grup bu yoldan emilemediği için ancak parenteral yoldan kullanılabilir. Sefradin ise her iki yoldan kullanılabilen bir sefalosporindir.

Plazma proteinlerine değişik oranda bağlanırlar. BOS ve eklem sıvısı içine çok az oranda geçerler. Esas olarak böbreklerden glomerular filtrasyon ve tübüler sekresyon yoluyla atılırlar. Karaciğerde kısmen metabolize edilirler. Yarılanma ömürleri kısa olan ilaçlardır (0.5-1 saat).

Klinik kullanımları:

Sefalosporinler geniş spektrumları yanı sıra penisilinlere fazla bir üstünlükleri olmadığından az sayıda enfeksiyon hastalığında tercih edilirler. Bunlar daha çok Gram (-) bakterilere bağlı enfeksiyonlardır (sepsis, safra yolları enfeksiyonları, pnömoniler, ağır karın içi enfeksiyonları gibi).

Aminoglikozid yapılı antibiyotiklerle aynı solüsyon içinde karıştırılmamalıdırlar; aralarında farmasötik geçimsizlik olduğundan kimyasal kompleks oluşturup çökerler.

Yan Etkileri:

Cilt döküntüleri, eozinofili, ilaç ateşi şeklinde alerjik belirtiler gö-

rülebilir. Ciddi anaflaktik reaksiyon nadirdir. Penisiline karşı alerjisi olan kişilerde alerjik belirti insidansı daha yüksektir. Bulantı, kusma, diyare ağızdan alınan sefalosporinlerde görülebilir. Enjeksiyon yerinde ağrı, steril abse, sertlik, flebite neden olabilirler. Nadiren granülositopeni, trombositopeni, anemi görülebilir. Bazı sefalosporinlerin nefrotoksik potansiyeli vardır. SGOT, SGPT ve alkalen fosfataz düzeylerini yükseltebilirler. Geniş spektrumlu oldukları için uzun süre kullanımda süperenfeksiyona neden olabilirler.

Sefalosporin Türleri:

Antibakteriyel spektumdaki gelişmeyi yansıtması yönünden sefalosporinler 3 kuşak halinde sınıflandırılırlar:

1. Birinci kuşak sefalosporinler: İlk olarak tedavi alanına giren sefalosporinlerdir. Oral ve parenteral yollardan kullanılırlar: Sefaleksin, sefalotin, sefaloridin, sefazolin, sefradin.

2. İkinci kuşak sefalosporinler: Birinci kuşaktakilerin yapısını değiştirmek suretiyle elde edilmiş, beta laktamazlara biraz daha dayanıklı ve böylece antibakteriyel spektrumları biraz daha genişletilmiş türevlerdir. Oral veya parenteral yoldan kullanılırlar: Sefaklor, sefamandol, sefoksitin, sefmetazol.

3. Üçüncü kuşak sefalosporinler: Beta laktamazlara ikinci kuşaktan daha dayanıklı yeni sefalosporinlerdir. Hepsi parenteral yoldan kullanılırlar: Sefaperazon, seftazidim, sefpimazol, sefotaksim, seftriakson.

KO-TRİMOKSAZOL

Ko-trimoksazol, sulfametoksazol ile trimetoprim kombinasyonudur. Sulfametoksazol bir sulfonamid, trimetoprim ise bir sıtma ilacı olan pirimetamin'in yapıca benzeri bir antibakteriyel ilaçtır. Bu kombinasyonda sabit oranda bulunurlar. Trimetoprim / sulfametoksazol = 1/5.

Etki Mekanizması:

Sulfametoksazol ve trimetoprim duyarlı bakteride (para-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

aminobenzoik asidden (PABA) folik asid sentez yolağını iki yerde bloke ederler. İki ilaç sinerjistik etki gösterir ve sonuçta bakterisid etki gösterir. Kombine uygulama etkinliği arttırdığı gibi, sulfonamide rezistans oluşma olasılığını da azaltır.

Farmakokinetik Özellikleri:

GİS'den tam olarak emilirler. Her iki madde de vücutta kısmen metabolize edilir (trimetoprim % 50, sulfometoksazol % 70-80 oranında). Gerek değişmemiş ilaç gerekse metabolitleri glomerüler filtrasyon ve kısmen de tübüler sekresyonla böbreklerden itrah edilir.

Klinik Kullanımları:

Ko-trimoksazol genellikle ağızdan uygulanır. İ.V. infüzyonla verilmesi de mümkündür. Mutad dozu 12 saatte bir 160 mg trimetoprim/800 mg sulfametoksazol'dur. Kotrimetoksazol tedavi amacıyla, daha çok Gram (-) basillere bağlı genitoüriner enfeksiyonlar, gonore, akut ve kronik bronşit, akut otitis media ve akut sinuzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarında, duyarlı bakterilere bağlı GİS enfeksiyonları gibi durumlarda yaygın klinik kullanımı olan bir ilaçtır.

Yan Etkileri:

En sık görülen yan tesirler kaşıntı, ciltte makülopapüler veya morbidiform döküntülerdir. Kemik iliği depresyonu, folik asid eksikliğine eğilim olabilir. Deney hayvanlarında gözlenen teratojen etki potansiyeli nedeniyle gebelerde kullanılmamalıdır. Folik asid eksikliğine eğilim yaratması nedeniyle emziren annelerde ve 2 aylıktan küçük bebeklerde de kullanılmamalıdır.

SULFONAMIDLER:

Sulfonamidler ilk bulunan ve tedaviye ilk giren antimikrobik ilaçlar olmakla birlikte, günümüzde gerek daha aktif diğer kemoterapötiklerin tedaviye girmesi, gerekse mikroorganizmaların bu ilaçlara rezistan hale gelmesi kullanımlarını kısıtlamıştır.

Sulfonamidlerden sulfametokzasol'ün trimetoprim ile kombinasyonu ise bu grubun diğer üyelerinin aksine sık kullanılan bir ilaçtır.

ERİTROMİSİN (MAKROLİDLER):

Eritromisin Streptomyces erythreus'dan elde edilmiştir. Bakteride protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterir. Penisilinlere üstünlüğü penisilinaz salgılayan Staph. aureus'u da etkilemesidir. Penisilin alerjisi olan kişilere penisilinlerin yerine kullanılabilir.

Farmakokinetik özellikler:

Oral alınırsa mide asidinde parçalanır. Ayrıca acı lezzetlidir. Bu nedenlerle barsakta açılan tablet şeklinde kullanılır veya yavaş hidroliz edilen insolubl preparatlar halinde verilir. Büyük kısmı karaciğerden safra içine atılır.

Klinik Kullanımı:

En çok kullanıldığı klinik durum Gram (-) koklara bağlı üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Oral yoldan günlük mutad dozu 6 saatte bir 0.5 gr'dır.

Yan Etkileri:

Nadir görülür. En sık görülen yan tesirleri oral kullanım sırasında GİS iritasyonu nedeniyle bulantı, kusma, diyare ve iştahsızlık olabilir. En ciddi yan etkisi ise eritromisin estolata bağlı akut kolestatik hepatittir. Allerjik döküntüler görülebilir.

LİNKOMİSİN:

Tiyoglikozid yapısında olan dar spektrumlu bir antibiyotiktir. Bakteride protein sentezini bozarak bakteriyostatik etki gösterir. Bakteride etki yeri eritromisin ile aynıdır. Bu nedenle birlikte kullanıldığında birbirlerinin antibakteriyel etkilerini azaltırlar.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Farmakokinetik Özellikler:

Oral veya parenteral uygulanabilir. Yüzde 75'i karaciğerden safra içine, kalanı da idrarla atılır.

Klinik kullanımı:

Gram (+) koklara bağlı üst solunum yolu enfeksiyonu, otitis media ve endokarditte kullanılır. Ayrıca penisilin ve sefalosporinlere rezistan bakterilere karşı ve bu antibiyotiklere alerjisi olan kişilerde de kullanılır. Günlük mutad dozu ağızdan 3-4 kez 250-500 mg'dır. Ağır enfeksiyonlarda İM veya İV infüzyon yoluyla verilir.

Yan Etkiler:

Oral kullanımda bulantı, kusma, diyare görülebilir. Psödomembranöz kolit oluşturabilir.

KLİNDAMİSİN:

Linkomisinin yarı sentetik bir türevidir. Kimyasal yapısı, etki mekanizması ve antibakteriyel spektrumu linkomisine benzer. Linkomisine göre daha etkindir, genellikle ona tercih edilir.

Farmakokinetik Küçük Özellikleri: Oral veya parenteral verilebilir.

Klinik kullanımları:

Ana kullanım yeri anaerobik enfeksiyonlardır. Bakteriodes'lere bağlı akciğer absesi, mastit, karın ve pelvis içi enfeksiyonları ve bunlara bağlı sepsis olgularında tercih edilir. Genellikle birlikte penisilin veya gentamisin de gerekir. Günlük mutad dozu ağızdan 6 saatte bir 150-450 mg. İM veya İV infüzyon şeklinde 6-8 saatte bir 300-900 mg'dır.

Yan Etkileri:

Nadiren hepatotoksik etki, alerjik belirtiler ve geçici kemik iliği depresyonu görülebilir.

KLORAMFENİKOL:

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Nitrobenzen türevi bir antibiyotiktir. Etki spektrumu geniştir. Gram (+) koklar, aerob ve anaerob Gram (+) basiller, Gram (-) bakterilerin yanı sıra mikroplazma, riketsiya, klamidya gibi mikroorganizmalara da etkili olan ilaçlardır.

Etki Mekanizması:

Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe eder. Eritromisin, klindamisin ve linkomisinle yakın yerlere bağlanarak bu etkiyi gösterdikleri için, bu antibiyotikler birbirlerinin bağlanmasını engellerler. Bu nedenle birlikte kullanılmamalıdır.

Farmakokinetik Özellikleri:

Kloramfenikol oral yoldan kullanıldığında mide-barsak kanalından tam ve hızlı bir şekilde absorbe olur. Beyine, BOS'a, göz sıvılarına ve fetüsa kolayca geçer. Hücre içine de girer. Kloramfenikolün % 90'ı karaciğerde metabolize edilir (glukronik asidle konjugasyon). İtrahı böbrekler aracılığıyladır. Az bir kısmı safra içine atılır. Prematüre ve yenidoğanlarda glukronat sentetaz ve böbrek fonksiyonları yetersiz olduğundan, bunlar kloramfenikolün toksik etkisine duyarlıdır.

Klinik Kullanıları:

Önemli toksik etkileri nedeniyle kısıtlı klinik kullanıma sahiptir. Salmonella typhii enfeksiyonları, H. influenza menejiti, aerob Gram (-) basillere ve stafilokoklara bağlı menenjitlerde, bakteriodes fragilise bağlı beyin abseleri, karın içi ve pelvis enfeksiyonlarında, çeşitli göz enfeksiyonlarında kullanılır.

Yan Etkileri:

Gastrointestinal yan etkiler, kemik iliği depresyonu (yüksek dozlarda), alerjik cilt döküntüleri görülebilir. Prematüre ve yeni doğanlarda konjugasyon ve itrah olaylarının yetersiz olması nedeniyle kloramfenikol vücutta birikebilir. Bu durumda "Gri Sendrom" adı verilen, akut dolaşım ve solunum depresyonu, hipotermi, kaslarda gevşeme ve ciltte gri renkle

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

karakterize bir klinik tablo ortaya çıkar. Bu nedenle 2 aydan küçük bebeklerde kloramfenikol kullanılmamalıdır.

TETRASİKLİNLER

Tetrasiklinler çeşitli streptomyces kültürlerinden elde edilirler ve yarı sentetik türevleri de vardır. Bazı tetrasiklin örnekleri şunlardır: Tetrasiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin, metasiklin, doksisiklin, minosiklin, klomosiklin. Tetrasiklinlere rezistans yavaş ve çok aşamalı bir şekilde gelişir.

Etki Mekanizmaları:

Bakteri ribozomlarında protein sentezini bozarak bakteriyostatik etki gösterirler.

Antibakteriyel Etkinlikleri:

Geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Anaerob bakteriler de dahil olmak üzere bir çok Gram (-) ve (+) bakteri, mikobakteriler, riketsiyalar, mikroplazmalar, psittakoz ve trahom etkenleri, bazı protozoalar tetrasiklinlere duyarlıdır.

Farmakokinetik Özellikleri:

GİS'den kısmen absorbe edilirler. Besinlerin (özellikle süt ve süt ürünleri) ve birlikte alınan ilaçların (antiasid ve antianemik) içindeki metallerle şelat oluştururlar ve absorbsiyonları azalır. Bütün tetrasiklinler fötal dolaşıma ve süte kolayca geçerler. Minosiklin ve doksisiklin esas olarak karaciğerden safra içine atılırlar. Diğerlerinin itrahı esas olarak glomerüler filtrasyonla, kısmen de karaciğerden olur.

Klinik Kullanımları:

Geniş spektrumlu oldukları için pek çok durumda kullanılırlar. Karma enfeksiyonların tedavisinde, enfeksiyon etkeninin belirlenemediği durumlarda, kronik bronşitin akut ataklarının önlenmesinde, penisiline alerjisi olan sifiliz olgularında, komplikasyonsuz idrar yolu enfeksi-

yonlarında endikedirler. Ancak tek başlarına ilk ilaç olarak seçildikleri enfeksiyon hastalıkları azdır: Kolera, şankroid, granuloma inguinale. Tetrasiklinler akne vulgaris tedavisinde de kullanılırlar. Genellikle oral yoldan kullanılmakla beraber parenteral olarak da uygulanırlar.

Yan Etkileri:

1. GİS'e ait yan etkiler: Bulantı, kusma, diyare gibi lokal irritasyosyona bağlı belirtiler. Barsak florasını değiştirip süperenfeksiyona neden olabilirler.

2. Yeni oluşmakta olan diş ve kemiklerde kalsiyumla şelat oluşturmak suretiyle toplanarak renk ve şekil bozukluklarına (koyu kahverengi lekelere) neden olurlar. Bundan dolayı tetrasiklinler, gebelik sırasında ve 8 ay altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

3. Karaciğer yetmezliği olan kişilerde ve gebelerde, yüksek dozda, yağlı dejenerasyona neden olabilirler.

4. Nefrotoksik etkileri vardır.

5. Tetrasiklin kullananlarda, özellikle açık tenli kişilerde güneş ve ultravyole (U.V.) ışınlarına karşı duyarlık sonucu dermatit görülebilir (fotosensitizasyon).

6. Beyin psödotümörü: Yenidoğan ve bebeklerde kafa içi basıncının artmasına bağlı, geçici olarak fontanelde şişme ve papil ödemi gözlenebilir.

METRANİDAZOL:

Metranidazol Trichomonas vajinitinin tedavisi için çıkarılmış antiprotozoal bir ilaçtır. Amebiasis ve giardiasise karşı da etkilidir. Nitroimidazol türevidir.

Etki Mekanizması:

Bakteride DNA sentezini inhibe ederek güçlü bakterisid etki gösterir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Farmakokinetik Özellikleri:

Mide barsak kanalından çabuk ve tama yakın emilir. Oral, rektal ve vajinal yollardan verilebilir. Karaciğerde önemli ölçüde metabolize edilip, safra içinde atılır. Kısmen böbrek yoluyla da itrah söz konusudur.

Klinik Kullanım:

Karın ve pelvis içi infeksiyonlarda, karın içi ameliyatlarından sonra gelişen peritonit ve yara enfeksiyonlarının proflaksisinde, beyin apseleri, anaerob bakterilere bağlı osteomyelit, septik artrit ve endokardit tedavisinde, nonspesifik vaginitlerde, uzun süreli antibiyotik tedavisi sırasında ortaya çıkan psödomembranöz kolitin tedavisinde, trikomoniyasis, amibiyasis ve giardiasis tedavisinde kullanılır.

Metronidazolun ortalama dozu 1-2 gr. gün olmak üzer oral yoldan 6 veya 12 saat arayla 500 mg. şeklindedir.

Yan Etkileri:

En sık olarak GİS'e ait olan bulantı, kusma, diyare, abdominal kramplar görülür. Ağızda metalik, hoşa gitmeyen bir tad duyumsama olabilir. Nörolojik yan etkileri arasında sersemlik, vertigo, paresteziler ortaya çıkabilir. Metronidazolun, disülfiram (antabus) benzeri etkisi vardır: alkolle birlikte alınırsa abdominal rahatsızlık, kusma, flushing, başağrısı görülür. Hayvan deneylerinde karsinojenik ve mutajenik etkisi gösterildiğinden gebeliğin ilk trimesterinde kullanılmamalıdır.

RİFAMPİN (RİFAMPİSİN)

Rifampin Streptomyces mediterranei'den elde edilen yarı sentetik bir antibiyotiktir. Önceleri yalnızca tüberküloz tedavisinde kullanılmıştır. Halen de major tüberküloz ilaçlarındandır.

Etki Mekanizması:

Bakteride DNA' ya bağlı RNA polimerazı inhibe ederek antibak-

teriyel etki gösterir. Duyarlı bakteride rifampine karşı hızla rezistans gelişmesi sorun olmuştur. Bunu önlemek veya geciktirmek için diğer antimikrobik ilaçlarla kombine kullanılmalıdır.

Farmakokinetik Özellikleri:

Esas olarak oral yoldan kullanılır. GİS'den tamamen emilir. Büyük oranda karaciğerde metabolize edilir. 1/3 oranında böbreklerden atılır.

Klinik Kullanımı:

Tüberküloz ve leprada tedavi edici önemli ilaçlardan biridir. Çeşitli endokardit, osteomyelit, abse gibi durumlarda diğer antimikrobik ilaçlarla kombine kullanılır.

Yan Etkileri:

Rifampin ve metabolitleri idrarı ve diğer vücut salgılarını kırmızıya boyarlar. Karaciğer transaminazlarını asemptomatik olarak yükseltebilir. Deney hayvanlarında teratojenik olduğu için gebeliğin ilk trimesterinde kullanılmamalıdır. Mikrozomal enzim indüksiyonu yaptığı için, birlikte kullanılan bazı ilaçların yıkımını arttırır. Örn. varfarin (oral antikoagülan), estrojenler (oral kontraseptifler), oral antidiyabetikler, prednizolon, metadon, kinidin ve digoksin.

AMİNOGLİKOZİD YAPILI ANTİBİYOTİKLER

Bu antibiyotikler Streptomyces veya Micromonospora türlerinden elde edilirler. Doğal veya yarı sentetiktirler. Klinikte sık kullanılan aminoglikozid yapılı antibiyotikler şunlardır: Gentamisin, tobramisin, amikasin, netilmisin, kanamisin, streptomisin, neomisin.

Bu gruptaki ilaçlar arasında çapraz alerji söz konusudur. Ancak bir veya birkaç aminoglikozide rezistan bir bakteri diğerlerine duyarlı olabilir. Yani bu çapraz rezistans tam değildir.

Etki Mekanizmaları:

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Bakteri ribozomlarında protein sentezini irreversibl şekilde inhibe-ederler ve bakterisid etki gösterirler.

Antibakteriyel Spektrumları:

Dar spektrumlu antibiyotiklerdir. En duyarlı

bakteriler Gram (-) aerobik basillerdir. Veba ve tularemi etkenleri, Brucella türleri, Shigella, Salmonella, ayrıca Mycobacterium tuberculosis de aminoglikozidlere duyarlıdır.

Farmakokinetik özellikleri:

Gastrointestinal kanaldan çok az absorbe edilirler. Buna karşın İM veya ciltaltı uygulama yerinden hızla emilirler. Hemen tamamen glomerüler filtrasyonla elimine edilirler.

Klinik kullanımları:

Bu grup antibiyotikler, toksisiteleri nedeniyle yalnızca Gram (-) bakterilere bağlı (örn. Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, vb.) ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar; idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyemi, menenjit, osteomyelit, pnömoni, peritonit gibi. Genellikle penisilin veya sefalosporinlerle kombine kullanılırlar.

Yan Etkileri:

Üç önemli ortak yan etkileri vardır:

1. Nefrotoksik etki: Akut tübüler nekroza benzer bir klinik tablo görülebilir. Oldukça sık görülür, reversibldir. Böbrek yetmezliğinde bu nedenle doz ayarlanması önemlidir.

2. Ototoksik etki: İç kulakta işitme ve denge organlarında zedelenme nedeniyle işitmede azalma, kulak çınlaması, bulantı, kusma, baş dönmesi, nistagmus görülebilir.

3. Nörotoksik etki: Yüksek dozlarda çizgili kaslarda kürar benzeri zayıf bir nöromüsküler blokaj ortaya çıkabilir.

4. Diğer yan tesirleri arasında cilt döküntüleri, ateş ve eozinofili gibi alerjik reaksiyonlar, kemik iliği depresyonu sayılabilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

FLOROKİNOLONLAR:

Yapıca nalidiksik aside benzeyen 6-fluoro-4-' kinolonkarboksilik asid türevleridir. Bu grupta norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, enoksasin, pefloksasin, mifloksasin, difloksasin, temafloksasin gibi ilaçlar bulunur. Geniş spektrumlu, hızlı etkili ve bakterisid olmaları en önemli üstünlükleridir.

Antibakteriyel Spektrum:

Gram-negatif bakteriler, penisiline rezistan Neisseria gonorrhoeae, meningitidis gibi menengokoklar, Stafilokoklar, Chlamydia trachomatis ve Mycoplasma gibi mikroorganizmalara karşı etkindirler.

Etki Mekanizması:

Bakteri DNA sentez ve repikasyonunu bozarak bakterisid etki gösterirler. Klinikte kullanılma sıklığı ile orantılı bir hızda bütün florokinolonlara karşı rezistans gelişebildiği bildirilmiştir.

Farmakokinetik Özellikleri:

Fluorokinolonlar genellikle mide barsak kanalından iyi absorbe edilirler ve ağız yolundan kullanılırlar. Vücutta yaygın bir dağılım gösterirler ve ekstrasellüler ve intrasellüler sıvı kompartmanlarına girerler. Karaciğerde değişik oranda metabolize edilirler. Ofloksasin, fleroksasin gibi bazı fluorokinolonlar ise karaciğerde fazla bir değişikliğe uğramaksızın böbreklerden glomerüler filtrasyon ve tübüler salgılanma yolu ile itrah edilirler.

Klinik Kullanımları:

Bu ilaçlara duyarlı olan bakterilerin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonları gastrointestinal enfeksiyonlar, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, safra yolu enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, gonore, septisemi tedavisinde kullanılırlar.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Yan Etkileri:

En sık görülenler gastrointestinal tahrişe bağlı olan bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare ve iştahsızlıktır. Baş ağrısı, baş dönmesi, tremorlar, konfüzyon görülebilir. Cildin ışığa duyarlılığını arttırabilirler.

İlaç etkileşmeleri: Karaciğerde metabolize edilen teofilin, kafein ve muhtemelen varfarinin yıkımını yavaşlatırlar ve onların toksisitesini arttırırlar. Aluminyum ve magnezyum tuzu antasidlerle, sukralfatla, çinko ve demirle şelat yaptıklarından bu maddeler fluorokinoların biyoyararlanımlarını azaltırlar. Simetidin, karaciğerde metabolize edilerek elimine edilen fluorokinolonların metabolizmasını inhibe eder ve onların toksisitesini arttırabilir.

ANTİSEPTİK ve DEZENFEKTANLAR

Özel kullanılış yerlerine sahip ve selektiflikleri genellikle en düşük olan antimikrobik ilaçlardır. Çoğu bakterisid etki gösterir, bazılarının etkisi ise bakteriyostatiktir. Bir kısmı bakteriler yanında funguslar, protozolar, viruslar üzerinde de etkilidir. Antimikrobik etkileri çok çabuk oluşur. Genel kural olarak antimikrobik spektrumları geniştir. (Antimikrobik spektrum : Belirli bir kemoterapötiğe duyarlı olan mikroorganizma türlerinin tümüne o ilacın antimikrobik spektrumu denir). Selektiviteleri düşüktür; konakçı hücresi ve dokusu hücresi üzerindeki toksisiteleri de nispeten fazladır. Bu nedenle genellikle sistemik olarak tatbik edilmezler. Kaza veya intihar amacıyla ağız yolundan alınırlarsa ciddi akut zehirlenmelere neden olurlar. Bazıları uygulandıklrı cilt ve mukozalardan absorbe edilerek akut zehirlenmelere ve uzun süre sık olarak tatbik edildiklerinde kronik zehirlenmelere neden olabilirler.

Antiseptikler ve dezenfektanlar arasındaki ana fark uygulama yerleridir. Antiseptikler: Canlılar üzerine, cilt ve dışarı açılan boşlukların mukozasına dıştan uygulanmak suretiyle kulanılan antimikrobik ilaçlardır.

Dezenfektanlar : Cansız cisimler (cerrahi malzeme, hastanın çevre-

si ve kullandığı eşyalar gibi) veya vücuttan atılan cansız maddeler (feçes, idrar, balgam, akıntılar gibi) üzerine uygulanmak suretiyle kullanılan antimikrobik ilaçlardır. Bu iki ilaç türüne bakterisid olsun olmasın tek kelimeyle jermisid adı da verilir. Dezenfektanların çoğu canlı doku üzerine uygulanamayacak kadar fazla tosik ve yakıcı etki gösterirler.

Antiseptik ilaçların belli başlı kullanılış yerleri :

1. Cilt enfeksiyonların tedavisi

2. Yara, kesik ve sıyrıkların enfeksiyonun önlenmesi ve bu lezyonlarda, enfeksiyon gelişmişse bunun tedavisi

3. Cerrahi girişim yapılan alanda cildin mikroplardan temizlenmesi

4. Vücut yüzeyine yakın mukozalı boşluklarda (ağız ve burun boşlukları, vajina gibi) gelişen enfeksiyonların proflaksi ve tedavisi. Mide barsak kanalının mikrobik iltihaplı durumlarında ağızdan kullanılan kemoterapötiklere "barsak antiseptiği" ve idrar yolları enfeksiyonlarında kullanılan antimikrobik ilaçlara " idrar yolları antiseptiği" adı verilir.

İyi bir antiseptik ve dezenfektanın ortak özellikleri :

1. Kuvvetli mikrop öldürücü (bakterisid, fungusid, virusid, antiprotozoer) etki göstermelidir.

2. Antimikrobik spektrumu geniş olmalıdır, bakteri veya mantar sporlarını ve virusları da etkilemelidir.

3. Jermisid etkisi çok çabuk gelişmelidir.

4. Ortamda fazla sayıda mikroorganizma bulunması etkinliğini azaltmamalıdır.

5. Ortamda organik materyalin (eksuda, kan, cerahat, nekrotik doku, balgam, feçes gibi) bulunması ilacın mikropların üzerindeki öldürücü etkisini önemli ölçüde azaltmamalıdır.

6. Hoşa gitmeyen kokuda olmamalı, doku ve eşyaları boyamamalı ve ucuz olmalıdır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

7. Antimikrobik etkisi temperatür değişmesinden etkilenmemelidir.

Antiseptikler ek olarak şu özelliklere sahip olmalıdır:

1. Doku üzerinde iritasyon ve kostik etki yapmamalıdır.

2. Yara nedbeleşmesi ve doku onarımını geciktirmemelidir.

3. Allerjen etki göstermemelidir.

4. Doku içine yeterince nüfuz edebilmeli, fakat sistemik toksik etki yapacak kadar fazla absorbe edilmemelidir.

Dezenfektanlar ek olarak şu özelliklere sahip olmalıdır:

1. Eşyanın görünüş ve yapısını bozmamalıdır.

2. Kimyasal yapısı stabil olmalı ve böylece etkisi uzun sürmelidir.

3. Tatbik edildiği yerde yarık ve çatlaklara girebilmeli kurumuş organik madde tabakalarının içine ve altına nüfuz edebilmelidir.

Jermisid ilaçların antimikrobik etkinliklerinin bir göstergesi olarak "fenol katsayısı"ndan söz edilir. Sıvı ortamda belirli belirli bir bakteri popülasyonunu salmonella typhi) belirli bir konsantrasyonda ilave edilen fenolün öldürmesi için geçen süre saptanır. Sonra fenol katsayısı hesaplanacak ilacın, aynı koşullar altında ve aynı sürede o bakteriyi öldüren konsantrasyonu saptanır. Fenol konsantrasyonunun ilaç konsantrasyonuna oranı o ilacın fenol katsayısını verir. Bu katsayı ne kadar yüksekse ilacın o kadar fazla antiseptik etkinliğe sahip olduğu kabul edilir.

Jermisidler kimyasal yapılarına göre sınıflandırılırlar:

1. Halojenler: İyot

   Klor ve hipoklorik asid

2. Alkoller: Etilalkol, izopropil alkol

3. Aldehitler: Formaldehid

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Glutaraldehid

4. Heksaklorofen ve diğer fenolik bileşikler:

Heksaklorofen

Fenol (fenik asid, karbolik asıd)

5. Oksidleyici maddeler:

Hidrojen peroksid

Sodyum perborat

Potasyum klorat

Potasyum permanganat

6. Katyonik deterjanlar:

Benzalkonyum klorür

Amonyum bromür

Klorheksidin

7. Metal bileşikleri :

Civa bileşikleri

Gümüş bileşikleri

Çinko tuzları

8. Diğerleri

1. HALOJENLER :

İyot :

Bu grupta en etkili ve en sık kullanılan jermisid ilaçtır. Bütün mikroorganizbma türlerini ve sporlarını tıpta kullanılan konsantrasyonun çok kullanılan konsantrasyonun çok altında kalan konsantrasyonlarda bile öldürür.

Antiseptik olark sıklıkla "iyot tentürü" (tentürdiyot) şeklinde kul-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

lanılır Tentürdiyot, iyot ve sodyum iyodürün etanoldeki çözeltisidir.

Tentürdiyot solüsyonu 1 litreye 3–4 damla damlatılmak suretiyle gerektiğinde su dezenfeksiyonu için de kullanılır.

İyot antiseptik lugol solusyonu şeklinde de kullanılır. Bu % 5 iyot ve % 10 potasyum klorun içerir.

% 5' i aşmayan konsantrasyonlarda cilt üzerine tatbik edildiği drumlarda önemli bir toksik etki yapmaz. Cildin üzerinde sıyrık veya yara varsa şiddetli yanma yapar. Tentürdiyodun mukozalara temasından kaçınılmalıdır, oralarda kostik etki yapabilir. Duyarlı kimselerde cilde iyot tatbiki dermatite sebep olablir. Cilt üzerindeki zararlı etkisi cilde tatbikinden kısa bir süre sonra orayı alkollü pamukla silmekle önlenebilir.

İntihar maksadıyla tentürdiyot içildiğinde akut zehirlenmeye sebep olur. GI kanal ve glottiste kostik etki, şiddetli bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, aspirasyon pnömonisi görülür. Bu olaylar dehidratasyon ve şoka, glottis ödemi ise boğulmaya nadan olabilir. 30 ml. ve üzeri ölüme yol açabilir.

Antidotu : Nişastanın sudaki karışımı ve 10–20 gr sodyum tiosülfatın sudaki solusyonu hastaya içirilir.

Klor ve Hipoklorik Asid:

Tüberküloz basili gibi aside dayanıklı bakteriler ve sporlar hariç diğer bütün mikroorganizmalar üzerinde öldürücü etki yapar. Klor gazı içme ve kullanma sularının dezenfeksiyonu için geniş ölçüde kullanılır. Suda iki milyonda bir ile on milyonda bir arasında değişen konsantrasyonda klor bulunması dezenfeksiyon için yeterlidir.

Klorun jermisid etkisi sulu ortamda oluşturduğu hipoklorik aside bağlıdır.

Hipoklorik asidin stabilitesi düşük olduğundan tıpta "sodyum hipoklorik" şeklinde kullanılır. Sodyum hipoklorid çeşitli konsantrasyonlarda sudaki solusyonu şeklinde hazırlanır:

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Javel suyu (% 12)

Labarraque solüsyonu (%2)

Dakin solüsyonu (%1.5)

Modifiye Dakin solüsyonu (%0.5)

Sodyum hipoklorid nekrotik dokuyu ve pıhtıyı eritir. Pıhtıyı eritmesi kanamanın dinmesini geciktirir. Cilt üzerine irritan etkisi vardır, allerjik reaksiyonlara da sebep olabilir.

Klorlanmış kireç dezenfektan ve deodoran olarak kullanılır.

Kloroforlar:

Klorlanmış organik maddelerdir. Suda çözündüklerinde elementer klor salıvererek antimikrobik etki yaparlar. Jermisid etkinlikleri daha düşüktür. Örn: kloraminler, oksiklorozen, halazon.

Klorlu ilaçlar gıda endüstrisinde kapların temizlenmesi ve dezenfeksiyonu için de kullanılırlar. Çamaşır toz ve sularına çamaşırı beyazlatmak için katılırlar.

2. ALKOLLER:

Alifatik alkoller proteinleri denatüre etmeleri nedeniyle kullanılırlar. Etkileri çok çabuk başlar. Jermisid olarak "etilalkol ve izopropilalkol" kullanılır. Bu alkollerin antibakteriyel etkileri oldukça kuvvetlidir, fakat cilde sürüldüğünde buharlaşma sonucu çabuk kayboldukları için etkileri tam olarak gelişmez. Spektrumunun yetersizliği nedeniyle sterilizasyon yapamaz.

Antiseptik olarak % 70 lik solüsyonları kullanılır. intakt ciltte kuruluk, çıplak yüzeyde ise iritasyona neden olurlar. Yaraya uygulandıklarında vazodilatör etkileri nedeniyle kanamayı arttırabilirler.

3. ALDEHİDLER:

Proteinlerin amino gruplarına bağlanmak suretiyle onların yapısını bozarak hücre üzerinde toksik etki yaparlar. Doku üzerine toksik etki-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

leri ve dokuya nüfuz yeteneklerinin az olması nedeniyle antiseptik olarak tercih edilmezler, dezenfektan olarak ucuz ve fazla etkin olmaları nedeniyle sık kullanılırlar.

En fazla kullanılanı **Formaldehid:** Geniş spektrumlu etkisi yavaş gelişen bir jermisiddir. %2-8 konsantrasyonundaki solüsyonu cerrahi malzemenin sterilizasyonu için kullanılabilir.

%30'luk solüsyonu el ve ayak tabanına tatbik edilerek hiperhidroz tedavisinde yararlı olabilir.

%2'lik solüsyonu hidatik kist ameliyatlarından sonra kistin iç yüzeyindeki skoleksleri imha etmek için lokal tatbik edilebilir.

Mukozalar üzerine kuvvetli iritan etkisi vardır. Solusyonu yutulursa bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı oluşturur.

Piyasada "formol" şeklinde bulunur. %34-38'lik formaldehid solusyonudur.

Glutaraldehid: Geniş spektrumlu bir jermisiddir. Dezenfektan olarak %2'lik solusyonu kullanılır.

4. HEKZAKLOROFEN VE DİĞER FENOLİK BİLEŞİKLER:

Fenol, substitüe fenol türevleri (heksaklorofen gibi ve fenolik bileşikler içeren katranlar zayıf veya vasat derecede jermisid etki gösterirler. Spektrumları geniş değildir. Sporosid etki göstermezler. Bunlardan antiseptik olarak en fazla kullanılanı hekzaklorofendir.

Hekzaklorofen: %1'e kadar olan konsantrasyonlarda bakterisid etki yapar. Dermatalojide ve vücut temizliğinde kullanılan çeşitli antiseptik müstahzarların bileşimine girer:

- Ciltteki piyojenik enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi
- Ameliyattan önce el temizliği (örn: phisohex)
- Deodoranların içinde.

Bu müstahzarlar genellikle sabun, sıvı sabun, yağ ve krem deter-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

janlar gibi sıvağlar içinde %1-3 oranında ilaç içerirler. Bebeklerde ve prematürelerde ciltten kolay absorbe edildiği için ciddi sistemik belirtiler (ensefalit v.b.) oluşturduğu saptanmıştır. Bu nedenle bebeklerin banyosu için heksaklorofenli müstahzarlar kullanılmamalıdır.

Kaza veya intihar amacıyla oral yoldan alındığında SSS depresyonu, konvülsiyonlar ve solunum durması sonucu ölüm olabilir.

Fenol: İlk bulunan antiseptiklerdendir. Bugün pek kullanılmaz.

Diğer Fenollu Bileşikler:

Krezoller
Klorokrezol
Pikrik asid
Timol
Parabenler
Heksilrezorsinol v.b.

Lizol: Krezolün sabunlaştırılmış bezir yağı ve diğer bitkisel yağlar içinde %50 oranındaki karışımı dezenfektan olarak sık kullanılır.

5. OKSİDLEYİCİ MADDELER:

Peroksidler gibi aktif elementer oksijen salıveren bileşikler ve direkt oksidleyici etki gösteren diğer bileşikler hücre komponentlerini oksidleyerek jermisid etki oluştururlar. Jermisid etkileri nispeten zayıftır ve doku içine nüfuz etme yetenekleri düşüktür.

Hidrojen Peroksid (H_2O_2): %3'lük solüsyon halinde kullanılır ve "oksijenli su" adını alır. Cilt üzerindeki yaraların bakımı için kullanılır. Parçalanmış hücrelerden açığa çıkan katalaz ile parçalanır ve köpürür. Bu kullanılış yerinde antiseptik etkisinden çok, köpürmenin yaptığı mekanik etkiyle doku parçalarını yaradan uzaklaştırması önemlidir. Oksijenli su yarı yarıya sulandırılarak Vincent Anjininde ağız ve boğaz antiseptiği olarak ve Trikomonas enfeksiyonlarında vajina antiseptiği olarak kullanılır.

Sodyum Perborat ve Potasyum Klorat: Bu ikisi ağız boşluğu antiseptiğidir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Potasyum Permanganat: Bakterisid ve fungusid etki gösterir. Dermatofitozların lokal tedavisi için kullanılır. Taze solüsyonu mor renktedir, temas ettiği yerde mor renkte ve daha sonra oluşan mangan dioksidden dolayı kahverengi leke bırakır. Akıntılı cilt lezyonlarının tedavisinde, akrep ve yılan sokmalarına karşı kullanılabilir. Yılan ve akrep sokmalarında sokulan yere insizyon yapılarak yara iyice açılıp temizlenir ve üzerine potasyum permanganat kristalleri dökülür. Ağız yolundan zehirlenmelerde potasyum permanganat solusyonu mide lavajı için kullanılabilir.

6. KATYONİK DETERJANLAR:

Bunlardan kuvaterner amonyum ve piridinyum tuzları antiseptik ve dezenfektan olarak kullanılırlar.

Diğer antiseptik ve dezenfektanlara üstünlükleri:

1. Düşük konsantrasyonlardaki solüsyonlar halinde etkindirler, sistemik toksisiteleri nispeten zayıftır.

2. Doku içine iyi nüfuz ederler, keratolotik etki göstermeleri nüfuz yeteneklerini arttırır.

3. Madeni veya kauçuktan yapılmış cerrahi malzeme (eldiven üzerinde korozif etkileri yoktur, temas ettikleri malzeme ve örtüleri boyamazlar.

5. Heksaklorofene göre daha ucuzdurlar

Başlıca örnekleri:

Benzalkonyum klorür (Zefiran)
Benzotonyum klorür
Setiltrimetil amonyum klorür
Setilpiridinyum klorür
Klorheksidin v.b.

7. METAL BİLEŞİKLERİ:

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Cıva, gümüş ve çinko bileşikleri jermisid etki gösterdiklerinden antiseptik olarak kullanılırlar.

Cıva Bileşikleri: Bakteriyostatik etki yaparlar. Cilde nüfuz etme yetenekleri fazla değildir. Ancak uzun süre tatbik edilirse kronik cıva zehirlenmesi olabilir. Günümüzde inorganik cıva bileşiklerine daha güçlü ve doku üzerindeki toksisiteleri daha düşük olan organik cıva bileşikleri kullanılmaktadır. Örn: merbomin (mersol), timerosal (Amerikan tentürdiyodu), fenilmerkürinat, nitromersol.

Gümüş Bileşikleri: Gümüşten yapılmış kaba konulmuş suyun içinde bakteriler kısa zamanda ölürler, aynı şekilde gümüş para üzerine bakteriler de yok edilir. Metalik gümüş ve benzeri maddelerin bu jermisid etkilerine "oligodinamik etki" denir. Antiseptik olarak kullanılan gümüş bileşikleri:

1. Gümüş nitrat
2. Gümüş sülfadiyazin
3. Gümüş vitellinat
4. Gümüş proteinat
5. Kolloidal gümüş

İlk ikisi yanık tedavisinde kullanılırlar.

Son üçü göz, burun, boğaz ve diğer vücut boşluklarına uygulanırlar.

Gümüş nitrat yenidoğanda doğum kanalından göze bulaşabilen gonokokların ve diğer bakterilerin yapacağı konjunktiviti (oftalmiya neonatorum) önlemek için rutin olarak göze %1'lik solüsyon halinde uygulanırlar.

Çinko Tuzları:

Çinko sülfat: Göz (%0.1-1) ve cilt (%4-5) antiseptiği olarak kullanılır. Yara iyileşmesini çabuklaştırdığı iddia edilmiştir.

Çinko Oksit: Pudra, pomat veya pat şeklinde cilt antiseptiği olarak kullanılır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

8. DİĞER ANTİSEPTİKLER:

Bazı organik asidler: Borik asid
Salisilik asid
Benzoik asid
Asetik asid

Bazı boya maddeleri: Akridin boyaları (sarı)
- etoksidiaminoakridin (rivanol)
[%0.01-0.2'lik solüsyon ve merhemleri cilt antiseptiği olarak kullanılır]
- akriflavin
- aminakrin hidroklorür
- proflavin hemisülfat
Kristal viyole (jansiyen viyole)
Metil yeşili
Eozin
Metilen mavisi

Bazı nitrofuran türevleri: Nitrofurazon

Bazı 8-hidroksikinolin türevleri : Klorkinaldol
Kliokinol

Kükürt

Sodyum tiyosülfat

İhtamol (ichtyol) : içerdiği kükürtten dolayı zayıf antiseptik etki yapar. %10'luk merhemi vardır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

3. OTONOM SİNİR SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR

Otonom sinir sistemi istem dışı çalışan hücre, yapı ve organların fonksiyonlarını düzenleyen sinir sistemi bölümüdür. Bu yapılar gastrointestinal kanal, solunum sistemi, ürogenital sistem, kalp ve kan damarları, gözün intrinsik kasları ve çeşitli salgı bezleridir. Otonom sinir sistemi sempatik ve parasempatik sistemler olmak üzere ikiye ayrılır. Bunlar genellikle iç organlar üzerinde zıt etkilere sahiptir ve anatomik düzenlenişleri, fonksiyonlarının mekanizması farklıdır.

Sempatik sistem omuriliğin torakal ve lomber segmentleri boyunca "intermediolateral hücre kolunu"ndan başlar. Sempatik sinirler spinal korddan çıktıktan sonra ön köklerden ayrılır ve omurganın iki yanında uzanan paravertebral gangliyon zincirinde sinaps yaparlar. Bazı sempatik fibriller ise spinal kordu terkettikten sonra paravertebral ganglionlardan sinaps yapmadan geçerler ve hedef organlara yakın, hatta bu organların içinde ya da üzerinde yerleşmiş prevertebral ve terminal ganglionlarda sinaps yaparlar. Gangliyonlardan çıkan lifler ise hedef organları sinirlendirilirler.

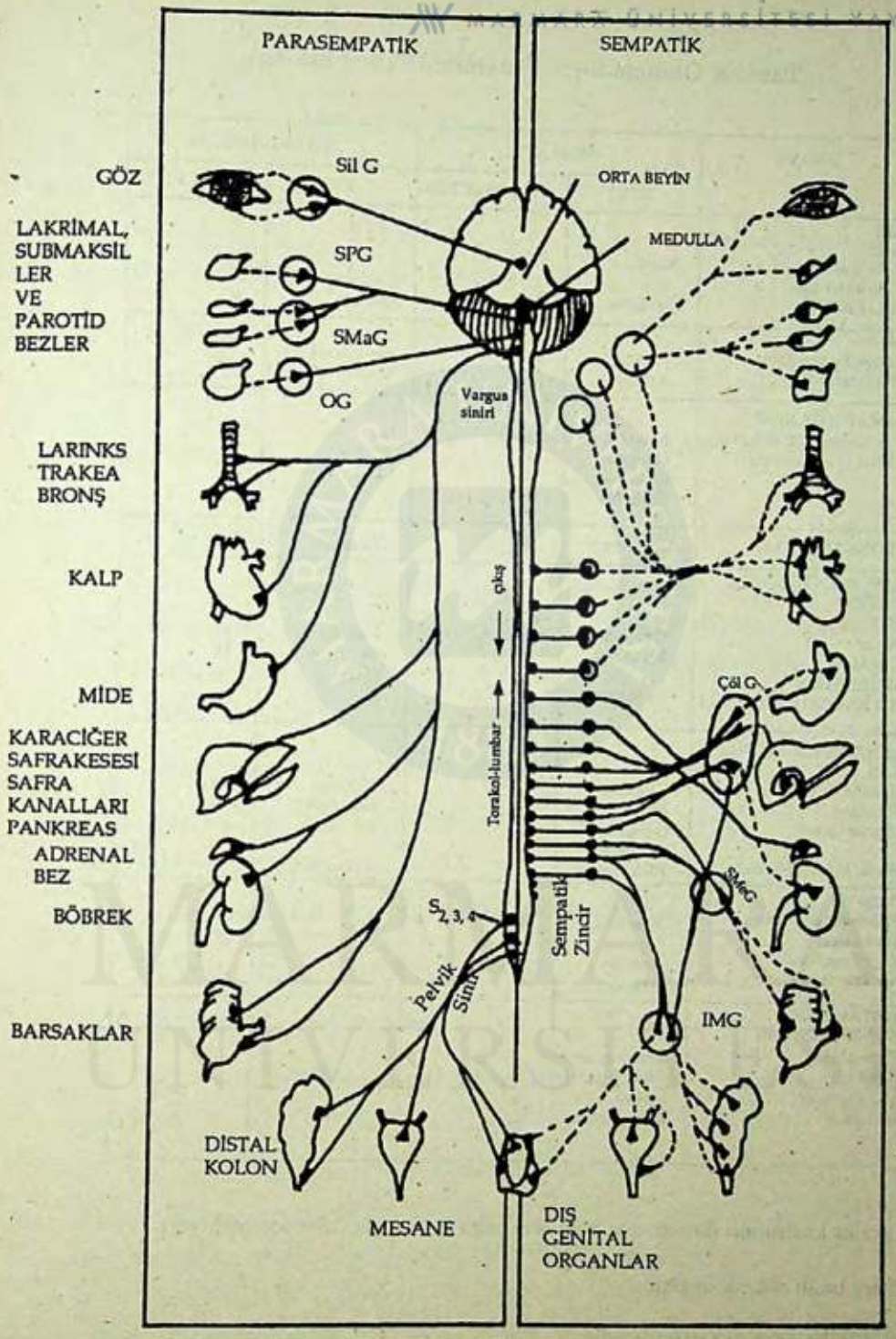
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Sempatik sistem uyanıklıktan sorumludur. Kan şekeri düzeylerini yükseltir, kalp hızını arttırır, kanama ve ekzersizden sonra ortaya çıkan vasküler cevaplardan sorumludur. Sempatik sinirler periferik dokulardaki uçlarından noradrenalin salgılarlar. Böbrek üstü bezi de bu sistemin bir parçasıdır ve kana adrenalin ve noradrenalin salgılar. Bu nöratransmitterlerin salınması, dokularda bulunan alfa ve beta-adrenerjik reseptörlerin uyarılmasına neden olur. Adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla sempatik sisteme ait etkiler ortaya çıkar. Örnek verilecek olursa, alfa reseptörlerin uyarılmasıyla cilt kan damarlarında vazokonstriksiyon, kalpteki beta reseptörlerin uyarılmasıyla kalp hızında ve debisinde artış, bronşlardaki beta reseptörlerin uyarılmasıyla bronkodilatasyon olur.

Parasempatik sistem beyin sapında bazı kafa çiftlerinin (kranial sinirler) çekirdekleri ile omuriliğin sakral segmentlerinin intermediolateral hücre kolonundan başlar. Buralardan çıkan parasempatik sinirler genellikle terminal gangliyonlarda sinaps yaparlar. Bu gangliyonlar hedef organların hemen yanında, hatta içinde olduğundan parasempatik sinirlerin gangliyon sonrası bölümleri oldukça kısadır.

Parasempatik sistemin esas fonksiyonu enerji üretimi ve korunması yönündedir. Kalp hızını yavaşlatır, kan basıncını düşürür, mide barsak hareketlerini ve salgılarını arttırır, işeme ve dışkılamayı sağlar. Bu etkilerinden ise hedef organlarda parasempatik sinir uçlarından salıverilen asetilkolin sorumludur.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 7. Organların parasempatik ve sempatik innervasyon şekilleri. Çöl G =çölyak gangliyon; Sil G=silyer gangliyon; IMG = inferiyor mezenterik gangliyon; OG = otik gangliyon; SMaG = submandibular gangliyon; SMeG = superiyor mezenterik gangliyon; SPG = sfenopalatin gangliyon.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Tablo 3. Otonom Sinir Sisteminin Temel Etkileri

ORGAN	SEMPATİK		PARASEMPATİK	
	ETKİ	RESEPTÖR	ETKİ	RESEPTÖR
GÖZ				
İRİS				
Radyal kas	Kasılma	α	...	...
Sirküler kas	...	....	Kasılma	M
SİLİER KAS	Gevşeme	β	Kasılma	M
KALP				
sinoatriyel düğüm	Hızlanma	β_1	Yavaşlama	M
Kontraktilite	Artma	β_1	Azalma (atrium)	M
DAMAR DÜZ KASI				
Deri, splanknik damarlar	Kasılma	α	....	....
İskelet kası damarları	Gevşeme	β	....	....
	Kasılma	α	....	....
	Gevşeme	M*	....	M
BRONŞ DÜZ KASI	Gevşeme	β_2	Kasılma	M
GASTROINTESTİNAL SİSTEM				
DÜZ KAS				
Duvar	Gevşeme	α β_2	Kasılma	M
Sfinkter	Kasılma	α	Gevşeme	M
SEKRESYON	...	....	Artma	M
MİYENTERİK PLEKSUS	İnhibisyon	α	....	...
GENİTOÜRİNER DÜZ KAS				
Mesane duvarı	Gevşeme	β_2	Kasılma	M
Sfinkter	Kasılma	α	Gevşeme	M
Uterus (gebe)	Gevşeme	β_2	...	...
	Kasılma	α	...	...
Penis, seminal kanal	Ejekülasyon	α	Ereksiyon	M
DERİ				
Pilomotor düz kas	Kasılma	α	...	...
Ter bezleri				
Termoregülatör	Artma	M	...	...
Apokrin (stres)	Artma	α	...	...
METABOLİK FONKSİYONLAR				
Karaciğer	Glukoneojenez	α / β_2	...	...
Karaciğer	Glukojenoliz	α / β_2	...	...
Yağ hücreleri	Lipoliz	α / β_1	...	...
Böbrek	Renin salgısı	β	...	...

* İskelet kasındaki damar düz kası sempatik kolinerjik lifler içermektedir.

\+ Türe bağlı olarak değişir.

\# α_2 inhibe eder, β_1 stimüle eder.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

SEMPATOMİMETİK İLAÇLAR

Sempatik sinir sisteminin etkilerini taklit eden ilaçlardır. Katekolaminler ve katekolamin olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılabilirler.

I) Katekolaminler; Adrenalin, noradrenalin, dopamin, izoprenalin.

II) Katekolamin olmayan diğer sempatomimetik ilaçlar (sempatomimetik aminler).

I) Katekolaminler

Adrenalin: Vücutta doğal olarak bulunan bu madde tıbbi kullanım için sentetik olarak hazırlanmıştır. Oral yoldan etkisizdir. Genellikle subkutan veya i.m. enjeksiyon şeklinde kullanılır. Enjeksiyonu takiben 1 dakika içinde etki görülür.

Adrenalinin farmakolojik etkileri şunlardır:

a) Kalp hızında ve kasılma gücünde artış. Bu nedenle hasta palpitasyondan şikayet eder.

b) Kalp debisindeki artış nedeniyle sistolik kan basıncında artma.

c) Bronş düz kaslarında gevşeme.

d) Kan şekerinde yükselme.

Adrenalin, enjeksiyonu takiben MAO ve KOMT enzimleri tarafından yıkılır, böylece etkisi bir kaç dakika sürer.

Klinikte kullanılışı: Acil tedavide yeri vardır. Astım ataklarının tedavisinde injeksiyon ya da inhalasyon şeklinde uygulanır. Ürtiker döküntüsünde, serum reaksiyonlarında, anafilaktik şokda, kronik açık açılı glokomda kullanılır. Kardiyak arrest'te i.v. veya intrakardiyak enjeksiyon şeklinde kullanılır. Çeşitli lokal anesteziklerle kombine edilir, bu sayede etkinin lokal kalması ve uzun sürmesi sağlanır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Yan etkileri: Anksiyete, tremor, baş ağrısı, taşikardi, kardiyak aritmiler, pulmoner ödem gibi yan etkiler görülebilir.

Noradrenalin: Vücutta endojen olarak bulunduğu gibi, tıbbi kullanım için sentetik olarak da hazırlanır. En önemli etkisi yaygın vazokonstriksiyon yapması ve buna bağlı olarak hem diyastolik hem de sistolik kan basıncını arttırmasıdır. Sempatik sinir sisteminin tüm etkilerini gösterebilir. Vücutta hızla inaktive edilir, sürekli etki oluşturmak istendiğinde i.v. infüzyonla verilir.

Klinikte kullanılışı: Kan basıncının çok düşük olduğu çeşitli şok durumlarında kullanılır. Noradrenalin alan hastanın dikkatli bir gözetime ihtiyacı vardır çünkü infüzyon hızındaki çok ufak değişiklikler kan basıncında fazlaca oynamalara neden olur.

Dopamin: Vücutta doğal olarak bulunan bir diğer katekolamindir. Klinikte dolaşımın sürdürülmesinde kalbin yetersizliğe düştüğü şok durumlarında kullanılır. Söz konusu durumlarda bir yandan kan basıncını yükseltirken, öte yandan da böbreklerin kan akımını artırır. Kalp kasını güçlü bir şekilde kasar, böylece kalp debisi artar. Dopamin i.v. infüzyonla verilir; infüzyon hızı çok önemlidir.

Dobutamin; kalpte dopamine benzer etkilere sahip bir maddedir.

Izoprenalin (izoproterenol): Beta adrenerjik reseptörleri uyarır. Bu etkisi sayesinde inhalasyonla verildiğinde bronş düz kaslarını gevşetir. Kalbi uyarır ancak kan basıncı üzerine yok denebilecek etkilere sahiptir. Absorbsiyondan sonra hızla inaktive edilir ve etkisi kısa sürelidir.

Klinikte kullanılışı: Astım tedavisinde inhalasyon şeklinde kullanılır. Ayrıca şok tedavisinde i.v. yoldan kullanılabilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

II) Katekolamin olmayan sempatomimetik ilaçlar:

1) Direkt etkili ilaçlar:

A) Alfa reseptörleri selektif olarak etkileyenler

a) Antihipotansif olarak kullanılanlar

Fenilefrin

Metoksamin

Oksedrin

Korbadrin

b) Nazal dekonjestanlar

Nafazolin

Tetrahidrazolin

Oksimetazolin

Metilheksamin

B) Beta reseptörleri selektif olarak etkileyenler

a) Bronşlardaki beta reseptörleri etkileyenler

Orsiprenalin

Terbutalin

Salbutamol

Metoksifenamin

b) Damarlardaki beta reseptörleri etkileyenler

Nilidrin

İzoksuprin

2) Karma etkili ilaçlar

Efedrin

Metaraminol

Mefentermin

Hidroksiamfetamin

Fenilpropranolamin

Etilefrin

Psödöefedrin

3) Saf indirekt etki gösterenler

Tiramin

SEMPATOLİTİK İLAÇLAR

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Sempatolitik ilaçlar sempatik sinir sisteminin etkilerini ortadan kaldıran ilaçlardır. Bunlar başlıca 1) adrenerjik nöron blokerleri, 2) alfa-adrenerjik reseptör blokerleri, ve 3) beta-adrenerjik reseptör blokerleri olmak üzere üç grupta incelenebilir.

1) Adrenerjik nöron bloke edici ilaçlar:

Rezerpin
Guanetidin
Bretilyum
Debrizokin
MAO inhibitörleri (pargilin)

Bu ilaçlar kalp-damar sistemi üzerindeki sempatik hakimiyeti kaldırdıklarından antihipertansif olarak kullanılabilirler. Ancak günümüzde daha az yan etkili ve potent antihipertansif ilaçlar bulunduğundan ilk ilaç olarak pek tercih edilmezler.

2) Alfa-adrenerjik reseptör blokerleri:

Fenoksibenzamin
Ergot alkaloidleri (ergotoksin, ergotamin, ergonovin)
Piperoksan
Fentolamin
Tolazolin
Prazosin
Yohimbin

En önemli etkileri damar yatakları üzerindeki sempatik tonusu kaldırılıp vazodilatasyon ve buna bağlı olarak hipotansiyon yapmalarıdır.

Klinikte kullanılışları: Sempatomimetik ilaçlara bağlı aşırı kan basıncı yükselmesi hallerinde, feokromasitomada, periferik damar hastalıklarında kullanılırlar. Son yıllarda konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılmaya başlanmışlardır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

3) β adrenerjik reseptör blokerleri:

Propranolol
Pindolol
Metoprolol
Oksprenolol
Asebutalol
Atenolol
Nadolol

En önemli farmakolojik etkileri kalp-damar sistemi ile ilgilidir. Kalbin atım hızını yavaşlatırlar; kalp debisini ve kan basıncını hafif azaltırlar; miyokardın oksijen tüketimini önemli oranda azaltırlar. Öte yandan özellikle astımlı kişilerde bronkokonstriksiyona yol açabilirler. Bazı metabolik etkileri de vardır. Yukarıda adları verilen beta blokerlere ek olarak klinik kullanıma girmiş veya henüz araştırma safhasında pek çok beta bloker ilaç daha geliştirilmiştir.

Klinikte kullanılışları: Beta blokerlerin geniş bir indikasyon yelpazesi vardır ve pek çok kardiyovasküler hastalıkta kullanılırlar. Bunlar arasında angina pektoris nöbetlerinin önlenmesi, kardiyak aritmiler, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, hipertansiyon, akut miyokard infarktüsü sayılabilir. Ayrıca anksiyete, tirotoksikoz, feokromasitoma, glokom tedavisinde ve migren profilaksisinde de bazı beta blokerlerin yeri vardır.

4) Hem alfa, hem de beta adrenerjik reseptörleri bloke eden ilaçlar:

Labetolol

5) Santral etkili sempatolitikler:

Klonidin

Metildopa

Bu ilaçlardan antihipertansif ilaçlar arasında daha ayrıntılı bahsedilecektir.

PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLAR

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Parasempatik sinir sisteminin etkilerini taklit eden ilaçlardır. Başlıca üç grupta incelenebilirler:

I) Asetilkolin ve benzerleri

Metakolin

Betanekol

Karbakol

II) Kolinerjik alkaloidler

Pilokarpin

Muskarin

Nikotin

III) Kolinesterez inhibitörleri (antikolinesterazlar)

Fizostigmin

Neostigmin

Piridostigmin

Edrofonyum

Organofosfatlı bileşikler (insektisitler)

Asetilkolinin, dolayısıyla diğer kolinomimetik ilaçların farmakolojik etkileri kısaca şunlardır:

a) Kan damarlarında genişleme, buna bağlı olarak hipotansiyon.

b) Kalp hızının azalma (bradikardi).

c) Mide asit salgısında ve gastrointestinal motilitede artma. Bu nedenle yüksek dozda bulantı, kusma, barsak krampı ve dışkılamaya yol açarlar.

d) Myozis, göz içi basıncında düşme, akomodasyon spazmı nedeniyle uzak görmede bozulma.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

e) Tükrük salgısında, bronş ve burun mukoza bezlerinin, göz yaşı bezinin salgılarında artma.

f) İşeme.

Asetilkolinin ilaç olarak kullanım alanı yoktur, vücutta kolinesteraz tarafından hızla yıkılır. Metakolin barsaklarda parçalandığı için oral kullanılmaz, subkutan kullanılır. Kalp damar sistemi üzerindeki etkileri belirgindir. Nadiren supraventriküler taşikardi tedavisinde kullanılır. Karbakol sentetik bir maddedir, subkutan veya oral yoldan kullanılır. En önemli kullanımı cerrahi girişimden sonra işemeyi uyarmak içindir. Betanekol karbakole benzer. Pilokarpinin % 1'lik solüsyonu göze uygulanır, myozis yapar ve glokomda göz içi basıncını düşürür.

Antikolinesteraz ilaçların parasempatomimetik etkilerinin yanısıra, tüm otonom gangliyonlar üzerinde ve ayrıca çizgili kaslarda ek etkileri vardır. Bu nedenle bu ilaçlar iskelet kası nöromüsküler kavşak hastalıklarının tedavisinde (myastenia gravis) yaygın olarak kullanılırlar.

Parasempatomimetik ve antikolinesteraz ilaçların klinik kullanımları kısaca aşağıdaki durumlarda söz konusudur: Postoperatif ileus ve mesane atonisi, glokom, iritis, myastenia gravis, atropin zehirlenmesi, bazı çizgili kas gevşetici ilaçların etkilerini sonlandırmak.

PARASEMPATOLİTİK İLAÇLAR

Parasempatolitik ilaçlar parasempatik sinir sisteminin ve parasempatomimetik ilaçların etkilerini ortadan kaldırır veya önlerler. Kimyasal yapılarına göre üç grupta incelenebilirler:

I) Belladon alkoloidleri
- Atropin
- Skopolamin

II) Belladon alkaloidlerinin sentetik analogları
- Homatropin
- Ökatropin
- Siklopentolat
- Oksifensiklimin

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

III) Kuvaterner amin türevleri

Hiyosin-N-butilbromür
Metantelin
Propantelin

Farmakolojik etkileri:

Atropin kalp atım hızını arttırır. Gözde midriyazis olur, akomodasyon felci nedeniyle yakın görme bozulur, göz içi basıncı artar. Ter ve tükrük bezlerinin salgısını bloke ederek ciltte kuruluğa, ağız kuruluğuna neden olur. Mide asit salgısını azaltır. Gastrointestinal düz kasları gevşeterek konstipasyon, mesanede relaksasyon yaparak işeme güçlüğü oluşturur.

Atropin zehirlenmesinde ortaya şu tablo çıkar: Taşikardi, çarpıntı, ağız ve boğaz kuruluğu, fotofobi, ciltte kırmızılık ve kuruluk, işeme ve dışkılama güçlüğü, vücut ısısında artış, koma, konvülsiyon, solunum felci ve ölüm. Tedavisinde fizostigmin ve semptomatik tedavi uygulanır.

Parasempatolitik ilaçların klinik kullanımları:

1- Peptik ülser
2- Gastrointestinal sistemin spazm ve hipermotilite halleri.
3- Renal kolik.
4- Diş hekimliğinde tükrük salgısını azaltmak amacıyla.
5- Ameliyatlardan önce preanestezik medikasyon amacıyla.
6- Göz dibi muayenesi ve lensin kırma kusurunun ölçülmesi için midriyasiz oluşturmak amacıyla.
7- Bazı bradiaritmiler.
8- Parasempatomimetik ve antikolinesteraz ilaçlarla zehirlenmeler.
9- Parkinson hastalığı, Meniere hastalığı, taşıt tutması.

Bu ilaçlar dar açılı glokom, prostat hipertrofisi, barsak ve mide atonisi, organik pilor stenozu hallerinde ve sıcakta ve güneş altında çalışan kişilerde kullanılmamalıdır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

4. KARDİOVASKÜLER SİSTEME ETKİLİ İLAÇLARI

İlaçla tedavi edilebilen başlıca kalp hastalıkları kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler ve iskemik kalp hastalığıdır. Aşağıda bu hastalıklarda kullanılan ilaçlar tartışılacaktır.

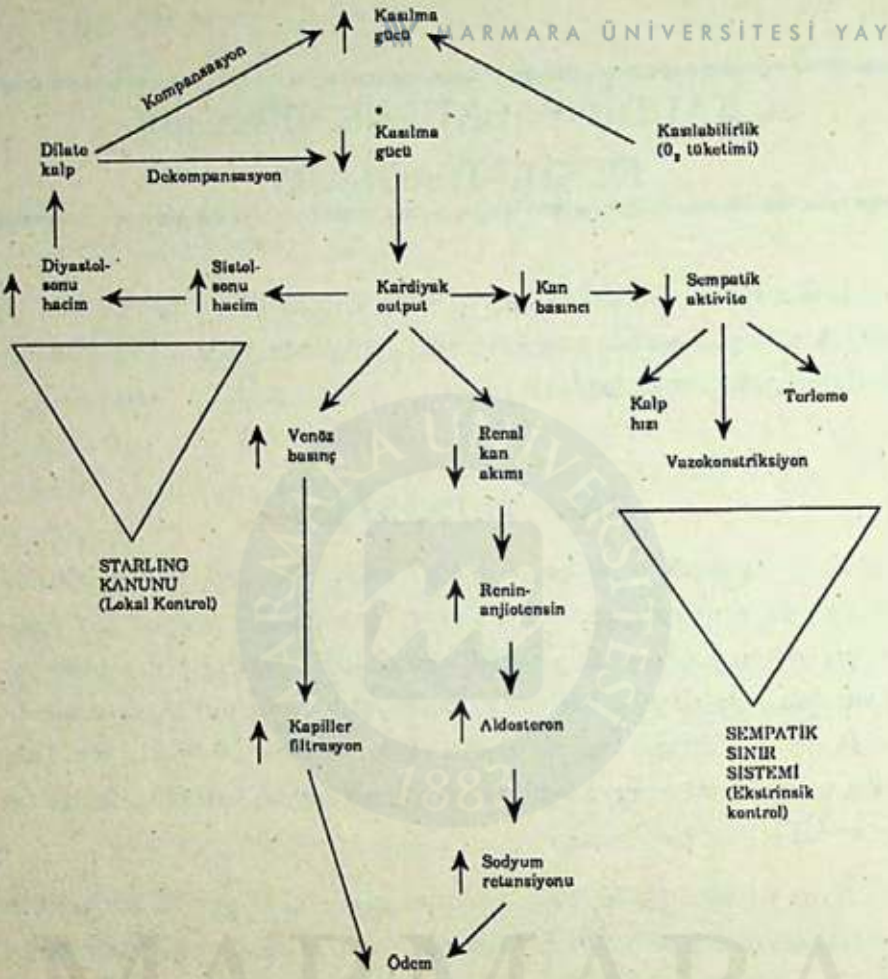
KALP YETMEZLİĞİ

Kalp, kanı sistemik ve pulmoner venlerden alıp, basınç altında aorta ve pulmoner arterlere pompalayan bir organdır. Kalpten bir dakikada geçen kan miktarı "kalp debisi" olarak tanımlanır. Normal bireylerde kalp debisi yaklaşık 5 litredir ve istirahat halinde düşük, egzersiz sırasında yüksek olmak üzere değişkenlik gösterir. Sağlıklı bir kalp yüksek fonksiyonel reserve sahiptir ve zaman zaman yükselen debiye cevap verebilir.

Kalp yetmezliğinde, kalp kendine gelen kanı yeterli bir şekilde pompalayamaz. Bu durumda kalp debisi azalır ve dokular gereksinimleri olan kanı yeterince alamazlar. Kalple ilgili olarak şunlar görülür; kalp önünde yüklenme, sistolik ventrikül duvar geriliminin artışı, miyokard kontraktilitesinin bozulması ve kalbin ritminde bozukluk.

Başlangıçta bu durum sadece egzersiz sırasında belirgin olurken, daha sonraları kalp, istirahat sırasında bile vücudun gereksinimini karşılayamaz hale gelir ve hayati önemi olan organların kanlanması bozulur.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 8. Kalp yetmezliğini takip eden olaylar. (* başlangıç; ↑artma; ↓azalma)

Bu tabloda hemodinamik faktörlerin yanı sıra, katekolaminlerin ve ADH'nın artışı, renin-anjiotensin ve aldosteron sistemlerinin aktivasyonu da işe karışır. Tuz ve su retansiyonu vücutta çeşitli organlarda, özellikle akciğerlerde ödem oluşumuna yol açar. Kanın kalpten pompalanamaması sonucu, kan kalbin gerisinde birikerek, boyun venlerinin genişlemesi ve hepatomegaliye neden olur. Bu arada debi düştükçe, dokulara taşınan oksijen miktarı da azalır.

Kalp yetmezliği tedavisindeki temel ilkeler kalp debisini arttır-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

mak, böylece çeşitli organlara yeterli kan ve oksijen gitmesini sağlamaktır. Konjesyonun, ödemin çözülmesine ve kalp yetmezliğine yol açan faktörlerin ortadan kaldırılmasına çalışılır.

Kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan ilaçlar: Tedavide iki yaklaşım vardır: 1) Kalbin kasılma gücünü artıran (pozitif inotropik) ilaçlarla tedavi. 2) Vazodilatör tedavi. Bunlara ek olarak gerektiğinde diüretikler tedaviye eklenir.

KALP GLİKOZİDLERİ

Tıpta kullanılan kalp glikozidleri, Digitalis purpurea (erguvani yüksük otu)' dan elde edilen Digitoksin, Digitalis lanata (beyaz yüksük otu)'dan elde edilen Digoksin ve Strophantus gratus'dan elde edilen Ouabain'dir. Bu ilaçlara kalp glikozidleri ya da dijitalis glikozidleri adı verilir. Dijitalin kalp üzerine etkileri ilk defa 1785 yılında William Withering tarafından tanımlanmıştır. Başlıca kardiyak etkileri şunlardır:

(1) Pozitif inotrop etki: Kalbin kasılma gücünde artma.

(2) Negatif kronotrop etki: Kalbin atış hızında azalma.

(3) Negatif dromotrop etki: Atrioventriküler iletide yavaşlama (düşük dozlarda).

(4) Batmotrop etki (kalbin uyarılabilirliği üzerine etki): Düşük dozlarda pozitif yüksek dozlarda negatif batmotrop etki gösterirler.

Kalp glikozidlerinin kalp-dışı bazı etkileri vardır. Bunlar arasında diüretik etki ve kan basıncında hafif yükselme sayılabilir. Diüretik etkileri hem pozitif inotrop etki sonucu miyokardin kasılma gücünde artışa bağlı olarak böbreklerin kanlanmasının düzelmesi ve artmış sempatik aktivitenin normale döndürülmesine, hem de direkt renal etkilerine bağlı olarak ortaya çıkar. Kan basıncı üzerindeki etkileri daha çok parenteral kullanımları sırasında ortaya çıkabilir.

Tüm bu etkilerinin sonucu olarak yetmezlikteki kalp daha güçlü kasılmaya başlar ve kalp debisi artar. Yetersiz kanlanma ve oksijenlen-

meye bağlı olarak ortaya çıkan semptom ve belirtilerde düzelme görülür.

Tedavide kullanılmakta olan başlıca kalp glikozidleri digoksin ve digitoksindir. Bunlardan digoksin oral veya i.v. yoldan kullanılabilir. Gastrointestinal kanaldan % 70 oranında emilir, esas olarak böbrekler aracılığıyla itrah edilir. Digitoksin de yine oral veya i.v. yoldan kullanılabilir. Esas olarak karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir. Bu nedenle etkisi digoksine göre daha uzun sürer. Farmakokinetik özellikleri ilaç seçimi için gösterge oluştururlar. Kalp yetmezliği bulunan hastalarda digoksin veya digitoksin gerektiğinde önce bir yükleme dozunu takiben daha düşük bir idame dozunda verilirler. Hastanın durumu hızlı dijitalizasyon gerektirmiyorsa tedaviye doğrudan idame dozu ile başlanabilir. Hastanın acilen dijitallenmesi gerekiyorsa seçilen kalp glikozidi i.v. yoldan uygulanır.

Kalp glikozidlerinin tedavi edici dozları ile toksik dozları birbirine oldukça yakındır. Özellikle digoksinin barsaktan emilimi kişiden kişiye çok fazla değişkenlik gösterir. Bu nedenle doz ile kan seviyesi arasında iyi bir korelasyon bulunamaz. Sonuç olarak toksik reaksiyonlar mutad dozlarla da ortaya çıkabilir. Bu nedenle dijital kullanmakta olan hastaların çok yakından izlenmesi gerekir. Sıklıkla gözlenen toksik etkiler arasında şunlar sayılabilir: Bradikardi, atriyoventriküler blok, diğer bazı tip aritmiler, bulantı ve kusma, aşırı dozda renk görmede bozulma (sarı-yeşil görme) ve bazı alerjik reaksiyonlar. Dijital toksisitesinin özellikle hipopotasemi hallerinde daha kolaylıkla ortaya çıkacağı akılda tutulmalıdır.

Akut dijital zehirlenmesi tanısı koyulduğunda ilk olarak ilaç kesilir. Varsa hipopotasemi düzeltilir. Aritmi varsa uygun bir antiaritmik ilaçla (örn. fenitoin, lidokain) tedavi edilmeye çalışılır.

Terapötik indikasyonları: Kalp glikozidlerinin en önemli kullanım yeri kalp yetmezliğinin tedavisidir. Ek olarak negatif dromotrop etkisi nedeniyle atriyal fibrilasyon ve flatter durumlarında ventrikül hızını yavaşlatmak amacıyla kullanılırlar.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

KALP YETMEZLİĞİNİN VAZODİLATÖR TEDAVİSİ

Kalp glikozidlerinin sık zehirlenmeye neden olması ve kalp yetmezliğine bağlı ölüm görülme sıklığını istenen ölçüde azaltamamaları bu hastalıkta daha başka tedavi yaklaşımları aranmasına yol açmıştır. Son yıllarda pek çok ülkede bazan kalp glikozidlerine tercih edilmekte olan yeni tedavi yaklaşımı vazodilatör tedavidir. Buna göre arterioler yatakta dilatasyon yapan ilaçlar periferik damar direncini düşürerek kalbin önündeki yükü azaltırlar. Venöz yatakta dilatasyon ise kalbe dönen kan miktarını azaltarak kalbin arkasındaki yükü hafifletip atış haciminin artmasını sağlar. Böylece kalbin yaptığı iş azalır ve kalp debisi artar.

Kalp yetmezliğinde kullanılan vazodilatör ilaçlar arasında nitratlar, bazı kalsiyum kanal blokerleri, hidralazin, anjiyotensin çevirici enzim inhibitörleri (örn. enalapril, kaptopril), alfa-adrenerjik reseptör blokerleri sayılabilir.

Kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan vazodilatör ilaçların başlıca yan etkisi hipotansiyondur. Bu nedenle hastalar yakından izlenmelidir.

Akut Sol Kalp Yetmezliğinin Acil Tedavisi

Bu durumda acil dijitalizasyon için ouabain veya digoksin i.v. yoldan kullanılır. Ouabain etkisi en çabuk başlayan, kısa etki süreli ve yalnız i.v. yoldan etkili olan bir ilaçtır. Bu arada akciğer ödemini azaltmak için çabuk etkili bir diüretik (örn. furosemid) i.v. yoldan kullanılır. Ayrıca akciğer ödeminin neden olduğu dispneyi hafifletici ve kanın periferde göllenmesine yol açarak, kalbin önündeki yükü azaltıcı etkileri nedeniyle morfin kullanılır. Morfin hastadaki anksiyeteye de iyi gelir. Hastadaki hipoksik durum için oksijen inhalasyonu da faydalıdır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

ARİTMİLER

Normal bir kalpte kasılma sinoatriyal düğümden kaynaklanan bir uyarı ile başlatılır. Yani anatomik olarak superior vena cava ile sağ atriyumun birleştiği köşede yer alan sinoatriyal düğüm (sinus düğümü olarak da tanınır) kalbin "pacemaker"ıdır. Sinus düğümünden uyarı çıkış hızı (kalbin atış hızı) sempatik ve parasempatik (n. vagus) sinirlerle kontrol edilmektedir. Vagal aktivite kalp hızını azaltırken, sempatik aktivite ise kalbi hızlandırır. Sinus düğümünden kalkan uyarı ve dolayısıyla kasılma dalgası atriyumlardan kanı ventriküllere itecek şekilde yayılır. Daha sonra ventriküller kasılır ve kan perifere pompalanmış olur. Daha sonra kalp kası gevşerken periferden gelen venöz kan kalbe dolar. Bazı durumlarda kalbin bu normal çalışması bozulabilir. Kalbin ritminin bozulduğu böyle durumlara genel anlamda aritmiler adı verilir. Aritmiler oluş mekanizmalarına göre bazı alt gruplara ayrılırlar.

Aşırı uyarılabilirliğe başlı aritmiler:

Atriyum veya ventrikül kaynaklı ekstrasistoller (ektopik atımlar), paroksismal supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon ve atriyal flatter bu tipte aritmilerdir.

İleti bozukluklarına bağlı aritmiler:

Bu tipte aritmilere örnek çeşitli atriyoventriküler bloklardır.

ANTİARİTMİK İLAÇLAR

Antiaritmik ilaçlar etki mekanizmalarına göre sınıflandırılırlar:

Sınıf IA: Kinidin prokainamid, disopiramid.

Sınıf IB: lidokain, fenitoin, tokainid, meksiletin.

Sınıf IC: Propafenon, enkainid, lorkainid, flekainid.

Sınıf II: Beta-adrenerjik reseptör blokerleri.

Sınıf III: Amiodaron, bretilyum, sotalol.

Sınıf IV: Kalsiyum kanal blokerleri.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Tablo 4. Çeşitli Aritmilerin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

	AKUT		KRONIK	
Aritmi	İlk Seçim	Alternatifler	İlk Seçim	Alternatifler
Atriyal prematüre vuru	Genellikle tedavi gerektirmez.		Kinidin	Disopiramid
Atriyal flatter/ fibrilasyon	kardioversiyon, Dijital	Verapamil Propranolol	Dijital + Kinidin	Propranolol Flekainid Amiodaron
Paroksismal supraventriküler taşikardi	Verapamil	Dijital Propranolol	Dijital Sotalol	Kinidin Propranolol Amiodaron
Ventriküler prematüre vuru	Lidokain	Prokainamid Kinidin Disopiramid	Kinidin	Prokainamid Meksiletin Propafenon Flekainid
Ventriküler aritmiler	Kardioversiyon	Lidokain Prokainamid Kinidin Amiodaron Bretilyum	Prokainamid Kinidin Sotalol	Amiodaron Propafenon Flekainid

Aşağıda sık kullanılan antiaritmik ilaçlar hakkında daha ayrıntılı bilgi verilecektir.

Kinidin: Geniş spektrumlu bir antiaritmiktir. Kalbin atış hızını ve iletim hızını azaltır. Genellikle oral yoldan kullanılır. Pek çok aritmi tipinde yararlı bulunmuştur. Ancak yan etkileri fazladır. Kardiyotoksik bir ilaçtır. İ.v. kullanımı sırasında hipotansiyon gelişebilir. Ayrıca sıklıkla bulantı, kusma, diare gibi gastrointestinal yan etkiler ve kulak çınlaması görülebilir. Kanama bozukluklarına, cilt döküntülerine yol açabilir. Diğer bütün antiaritmik ilaçlar gibi aritmojen etkisi vardır.

Lidokain: Lokal anestezik bir maddedir. Dar spektrumlu bir antiaritmik ilaçtır. Özellikle dijitale bağlı aritmilerin tedavisinde kullanılır. İ.v. veya i.m. yoldan uygulanır. Yan etkileri arasında paresteziler, uyuşukluk, konvülsiyonlar, solunum depresyonu gibi etkiler vardır.

Fenitoin: Antiepileptik bir ilaçtır. Ancak bazı aritmilerin tedavisinde de kullanılır. Oral veya i.v. yoldan verilebilir. Ventriküler aritmilerde, özellikle dijital zehirlenmesinde görülen aritmilerde faydalıdır. Sık görülen yan etkileri konfüzyon, nistagmus, vertigo gibi nörölojik yan etkilerdir.

Prokainamid: Kalp üzerinde kinidin benzeri etkileri olan sentetik bir maddedir. Oral, i.v. veya i.m. yoldan kullanılabilir. Kalp üzerine depresan etkisi nedeniyle i.v. verilişte kan basıncında ani bir düşme görülebilir. Bu nedenle kan basıncı yakından takip edilmelidir. Ventriküler ve atrial kaynaklı aritmilerde etkilidir. Bulantı, kusma, diyare, parestezi, halüsinasyon gibi istenmeyen etkilere neden olabilir.

Dizopramid: Etki yönünden kinidine benzer. Kinidini tolere edemeyen veya kinidinin etkisiz olduğu hastalarda oral veya i.v. yoldan kullanılabilir. Ağız kuruluğu, işeme güçlüğü gibi antikolinerjik etkileri vardır.

Meksiletin: Etkisi lidokaine benzer. Oral veya dikkatli bir şekilde i.v. yoldan kullanılır. Yan etkileri azdır.

Beta-blokerler: Bu grubun genel farmakolojisinden ayrıca bahsedilecektir. Bu ilaçlar beta-adrenerjik reseptörlerin antagonistidirler. Sempatik sinir sisteminin beta-adrenerjik reseptörler aracılığıyla oluşan etkilerini ortadan kaldırırlar. Sonuç olarak kalbin uyarılabilirliğini azaltarak paroksismal atrial taşikardi gibi bazı aritmilerde tedavi edici olurlar. Öte yandan, kalp üzerindeki sempatik etkinliği baskıladıklarından bazı hastalarda kalp yetmezliğini kolaylaştırabilirler. Bu durumun akıldan çıkarılmaması gerekir. Beta-bloker ilaçlar verapamil gibi kalsiyum kanal blokerlerinin kalp kasını deprese edici etkilerini arttırabilirler. Bu nedenle birlikte kullanılmaları önerilmez.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Amiodaron: Diğer ilaçlara refrakter ventriküler ve atrial kaynaklı aritmilerde kullanılır. Yan etkileri arasında hipotansiyon, sinüs bradikardisi, A-V blok, fotosensitivite, görme bozukluğu, tiroid fonksiyon bozukluğu, ataksi ve tremor sayılabilir.

Bretilyum: Diğer tedavilere refrakter ventriküler aritmi tedavisinde, tercihen i.v. infüzyon şeklinde kullanılır. İnfüzyon sırasında bulantı, kusma ve ortostatik hipotansiyon gelişebilir.

Verapamil: Bir kalsiyum kanal blokeridir. Özellikle atrial taşikardilerde kullanılırsa da ventriküler taşikardilerde de seçilebilir. Kalp kasını genel olarak deprese ettiği için beta-blokerlerle kombine edilmemesi gerekir. Böyle bir kombinasyonda ileri derecede bradikardi, hatta kardiak arrest görülebilir. Kalsiyum kanal blokerlerinden başka bir bölümde daha ayrıntılı söz edilecektir.

Kalp glikozidleri: Digoksin ve digitoksin atriyal fibrilasyon ve flatter olgularında, ventrikül hızını yavaşlattıkları için kinidine ek olarak kullanılırlar. Bu ilaçlardan kalp yetmezliğinin tedavisi ile ilgili bölümde daha ayrıntılı söz edilmiştir.

Elektriksel kardiyoversiyon (doğru akımlı şok): Göğüse yerleştirilen elektrodlar aracılığıyla kalbe uygulanır. Böylece ektopik odak ve aritmiye neden olan döngü ortadan kalkar, kalp normal ritmine döner. Atrial fibrilasyon tedavisinde başarıyla kullanılan bir yöntemdir. Diğer tip aritmilerde de faydalıdır.

Atrial fibrilasyon ve flatterde genellikle dijitalle ventrikül hızı kontrol altına alınır. Özellikle kalp yetmezliği ile birlikteyse dijital glikozidleri faydalıdır. Atriyal fibrilasyonun sinus ritmine döndürülmesinde en etkili antiaritmik ise kinidin ve benzeri ilaçlardır.

Ventriküler aritmiler: Ia sınıfı ilaçlarla iyi sonuç alınır.

Paroksismal supraventriküler taşikardi: Karotid sinüs masajı, göz kürelerine bastırma, Valsalva manevrası gibi nonfarmakoljik yöntemler bazan başarılı olabilir. En etkili antiaritmik ilaçlar ise kalsiyum kanal blokerleri ve beta-blokerlerdir.

Dijital zehirlenmesinde görülen aritmilerde en çok tercih edilen ilaçlar fenitoin, lidokain, v.b. ilaçlardır.

İleti bozukluklarına bağlı aritmilerde sempatomimetik ilaçlar kullanılır. İzoprenalin en yaygın olarak kullanılanıdır. Bradiaritmilerde i.v. atropin yararlı olabilir. İlaç tedavisi başarısız kalırsa pacemaker (kalp pili) takılarak kalp ritmi sürdürülür.

İSKEMİK KALP HASTALIĞI

Koroner arterlerde herhangi bir nedenle bir daralma olursa miyokardın kanlanması bozulur ve iskemik kalp hastalığı ortaya çıkar. Koroner damarların daralmasının en sık nedeni ileri yaşlarda pek çok faktöre bağlı olarak gelişebilen aterosklerozdur. İskemik kalp hastalığı koroner arterlerin bilinmeyen nedenlerle spazmına bağlı olarak da görülür. Bu hastalarda koroner kan akımı başlangıçta istirahatte yeterlidir. Ancak efor sırasında kalp kasının oksijen gereksinimi artar ve koroner arterler bu gereksinimi karşılayamaz. Bu durumda eforla gelen ve istirahatle geçen göğüs ağrısı görülür. Buna "angina pektoris" adı verilir. Ağrı sırasında hasta korku içindedir. Efordan başka kalbin işini arttıran bütün olaylarda miyokardın kanlanması yetersiz kalarak bu tablo ortaya çıkabilir. Koroner damarların bir veya birkaçının pıhtı veya aterom plağı ile tam

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

tıkanması ise miyokard infarktüsüne yol açar.

Angina pektoris tedavisinde kullanılan ilaçlar altta yatan aterosklerozu düzeltmezler, ancak kalbin oksijen gereksinimini azaltabilirler ya da miyokardın kanlanmasını arttırabilirler.

ANGİNA PEKTORİS TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Angina pektoris tedavisinde iki amaç vardır: 1) ağrıyı geçirmek, 2) ağrı gelmesini önlemek. Nitritler, beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılan başlıca ilaçlardır.

Nitritler:

Nitritlerin esas kullanım alanı efor anginasının profilaksisi ve tedavisidir. Ayrıca kalp yetmezliğinin tedavisinde de son yıllarda önem kazanmışlardır. Direkt olarak düz kas üzerinde gevşetici etkiye sahiptirler. Bu etki özellikle damar düz kasında belirgindir. Bu nedenle hem arteriyoler hem de venöz yatakta vazodilatasyon oluşur. Sonuçta kalbin önünde ve arkasındaki yük ve dolayısıyla oksijen gereksinimi azalır. Ek olarak koroner damarları da genişleterek miyokarda oksijen sunumunu biraz artırabilirler.

Gliseril trinitrat, isosorbit dinitrat ve mononitrat, pentaeritritol tetranitrat, nitrogliserin gibi ilaçlar sublingual ve oral yoldan kullanılırlar. Ayrıca bazılarının pomad şekilleri göğüste cilt üzerine sürülerek veya flaster şekilleri cilde yapıştırılarak transdermal (TTS) yoldan kullanılırlar.

Nitritlerin bazı yan etkilerine olduğu gibi terapötik etkilerine de tolerans gelişebilir. Kronik kullanımda bunu önlemek için günlük doz eşit olmayan aralıklarla verilerek gün içinde uzun süreli nitritsiz zaman kalması sağlanır.

Yan etkileri: Nitritlere bağlı olarak hipotansiyon ve nadiren de senkop gelişebilir. Serebral damarlarda yaptıkları vazodilatasyona bağlı

olarak sıklıkla şiddetli başağrısı görülür. Ancak kullanılmaya devam edilirse bu yan etkiye kısa zamanda tolerans gelişir. İlacı almadan önce bu etkiler bakımından hasta uyarılmalıdır. Ender olarak methemoglobinemi gelişir ve hastada siyanoz görülür.

Nitrogliserin sublingual yoldan uygulanır ve etkisi 1 dakika içinde başlar, yaklaşık 10-15 dakika sürer. Mutad dozu 0.5 mg'dır, gerekirse doz tekrarlanır. Ayrıca merhem şekli vardır. Ancak bu şekilde doz ayarlanması zor olduğundan beklenen ilgiyi toplamamıştır. Flaster şekli ise cilde yapıştırıldığında ciltten yavaş emilip uzun süreli etki sağladığından angina pektoris profilaksisinde tercih edilen bir ilaçtır.

Isosorbid dinitrat hem angina atağını önlemede hem de anginal atak tedavisinde sublingual ve oral yoldan kullanılır. Mutad oral dozu günde 4 kez 20-40 mg'dır. İsosorbit mononitrat profilaktik olarak angina ataklarını önlemede oral yoldan kullanılır.

Pentaeritritol tetranitrat uzun etkilidir, etkisi birkaç saatten fazla sürer. Oral yoldan kullanılır.

Beta-blokerler:

Efor anginasında başarıyla kullanılan ilaçlardır. Kalpteki sempatik sistem aktivasyonunu engeller, özellikle ekzersiz sırasında ortaya çıkacak taşikardiyi önlerler. Miyokard kontraktilitesini azaltırlar. Bütün bu etkiler gerek istirahatte, gerekse ekzersiz sırasında miyokardın oksijen gereksinimini azaltır. Ayrıca kan basıncını da düşürerek, kalbin önündeki yükü azaltırlar.

Beta-blokerler profilaktik olarak angina ataklarının önlenmesinde kullanılırlar, angina atağı sırasında kullanılmaları söz konusu değildir. Vazospastik anginada kullanılmazlar.

Beta-blokerler oral yoldan etkili ilaçlardır. Farmakokinetik özellikleri ve diğer kullanım alanları ayrı bir bölüm halinde daha ayrıntılı anlatılacaktır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Kalsiyum Kanal Blokerleri:

Bu gruptaki ilaçlar hem vazospastik angina tedavisinde, hem de efor anginasının profilaksisinde başarıyla kullanılırlar. Birincil olarak arteriyoller üzerinde gevşetici etkiyle kan basıncını düşürürler. Böylece kalbin önündeki yük (afterload) azalır. Daha zayıf olarak venülleri gevşetici etki gösterirler. Koroner kan akımını artırırlar. Ayrıca kalp hızını yavaşlatırlar ve periferik vazodilatasyon yaparlar. Bütün bu etkiler sonunda kalbin oksijen tüketimi azalır. Kalp hızını yavaşlatıcı etkisi nedeniyle beta blokerlerle kombine edilmeleri tavsiye edilmez. Antianginal etki yönünden verapamil, nifedipin ve diltiazem yaklaşık benzer etkinlik gösterirler.

ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR

Kan basıncı periferik damar direnci, kalp debisi, dolaşımdaki kan hacmi, nöro-hümoral faktörler gibi birçok faktöre bağlı olarak kontrol edilir. Bu faktörlerden bir ya da birkaçındaki değişiklikler kan basıncını değiştirir.

Periferik damar direnci, arterioller ve venüller tarafından oluşturulur. Vücuttaki tüm kan damarlarının daralma veya genişlemesi ise başlıca sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Bu sistemin uyarılmasıyla kan basıncında yükselme olur.

Kalbin kasılması otonom sinir sisteminin kontrolu altındadır. Örneğin sempatik stimülasyon kalbi uyarır ve kalp debisini artırır, parasempatik stimülasyon ise tersini yapar. Kalp debisindeki artış, kan basıncında artmaya neden olur.

Dolaşımdaki kan hacmi, büyük oranda böbrekler aracılığıyla kontrol edilir. Böbrekte kan hacmine duyarlı reseptörler aracılığıyla renin salınımı düzenlenir. Kan basıncı düşünce uyarılan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi su ve tuz tutulmasına neden olur. Dolaşan kan hacminin artması da kan basıncını artırıcı yönde işlev görür.

Kan basıncını düzenleyen nörohümoral mekanizmalar arasında baroreseptör mekanizmalar, ADH, damarda lokal etkili faktörler sayılabilir.

Hipertansiyon:

Kan basıncı normal erişkinlerde genellikle 140/90 mm Hg'nın altındadır. Bu değerlerin üzerindeki kan basınçları, hipertansiyonun bir göstergesidir. Hipertansif kişilerde kan basıncı yinelenen ölçümlerde normal sınırların üzerinde bulunur. Hipertansiyon esas olarak iki grupta incelenebilir: 1) Esansiyel hipertansiyon 2) Sekonder hipertansiyon; feokromasitoma, renovasküler hastalıklar, bazı böbrek parankim hastalıkları, Cushing sendromu, primer hiperaldosteronizm, aort koarktasyonu, tirotoksikoz ve bazı ilaçların kullanımına sekonder olarak hipertansiyon gelişebilir.

Sekonder hipertansiyon olgularında amaç, altta yatan hastalığın tedavisidir. Esansiyel hipertansiyonda ise kan basıncını normal sınırlar içinde tutarak hipertansiyonun yol açabileceği çeşitli komplikasyonların önlenmesine çalışılır. Yükselmiş olan kan basıncı kalp hipertrofisine, koroner damar hastalığına, kalp yetmezliğine, serebrovasküler hastalıklara, nadiren böbrek yetmezliğine yol açabilir.

Kan basıncını düşürmek için kullanılan ilaçlar:

1) Sempatolitik ilaçlar:

   a) adrenerjik nöron blokerleri

   b) alfa-adrenerjik reseptör blokerleri

   c) beta-adrenerjik reseptör blokerleri

   d) santral etkili sempatolitik ilaçlar

2) Kalsiyum kanal blokerleri

3) Damar üzerine direkt etkili vazodilatör ilaçlar

4) Diüretikler

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

5) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

6) Hipertansif kriz tedavisinde kullanılan ilaçlar

1) Sempatolitik ilaçlar:

Hipertansif hastalarda genellikle sempatik tonus artmıştır. Sempatolitik ilaçlarla çeşitli basamaklarda bu hakimiyet ortadan kaldırıldığında sonuç olarak periferik damar direnci ve kan basıncını düşer.

a) Adrenerjik nöron blokerleri:

Bu ilaçlar adrenerjik sinir uçlarından noradrenalini boşaltarak sempatolitik etki yaparlar. Başlıca kullanım alanları orta ve ağır derecede hipertansiyon tedavisidir. Ancak son yıllarda daha az yan etkili antihipertansif ilaçların kullanıma girmesi bunların önemini azaltmıştır.

Rezerpin; Rauwolfia serpentina adlı Hindistanda yetişen bir bitkinin köklerinden elde edilen bir adrenerjik nöron blokeridir. Kan basıncını düşürücü etkisi yanında kalp hızını ve kalp debisini de düşürür. Oral verilişte maksimum etkisinin ortaya çıkması için birkaç gün hatta birkaç hafta gereklidir. Genellikle düşük dozda ve başka antihipertansif bir ilaçla birlikte kombine olarak verilir (bir diüretikle veya vazodilatörle). Ayrıca parenteral kullanım için preperatları vardır. Yan etkisi fazla olan bir ilaçtır. Santral etkisi nedeniyle sedasyon ve depresyona neden olabilir. Hatta bazı hastalarda rezerpine bağlı depresyon sonucu intihara eğilim ortaya çıktığı bildirilmiştir. Diğer yan etkileri arasında ortostatik hipotansiyon, bradikardi, burun tıkanıklığı, gastrointestinal belirtiler (diyare, mide asit salgısında artış, peptik ülser) sayılabilir. Peptik ülseri olanlarda nisbi kontrendikasyonu vardır. Erkekde ejekülasyon bozukluğuna yol açabilir. Vücutta su ve tuz birikmesi yaparsa da diüretiklerle kombine edilince bu etki görülmez. Rezerpin kullanan kişiler ayrıca sinir sistemini deprese eden bir ilaç alırlarsa (alkol, uyku ilacı) ortaya çıkacak olan depresyonun şiddeti artar. Trisiklik antidepresan ilaçlar ise rezerpinin antihipertansif etkisini tersine çevirir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ KİTAPLIĞI

Guanetidin; santral sinir sistemine girmeyen bir adrenerjik nöron blokeridir. Bu nedenle rezerpinden farklı olarak santral yan etkileri yoktur. En sık görülen yan etkileri ortostatik hipotansiyon ve senkoptur. Ortostatik hipotansiyon özellikle sabah yatakdan kalkarken ve ekzersiz sırasında belirgindir. Ejekülasyon bozukluğu, burun tıkanıklığı, diyare, halsizlik yapabilir. Su ve tuz tutulması olursa diüretik bir ilaçla kombine etmek gerekebilir.

Debrizokin, betanidin, guanadrel ve bretilyum diğer adrenerjik nöron blokerleridir.

b) Alfa-adrenerjik reseptör blokerleri:

Fenoksibenzamin, fentolamin gibi alfa-adrenerjik reseptör blokerleri rutin hipertansiyon tedavisinde pek kullanılmazlar. Çünkü uzun süre kullanıldıklarında etkilerine karşı tolerans gelişir ve sıklıkla bulantı, kusma, başağrısı, taşikardi, çarpıntı gibi yan etkilere yol açarlar.

Prazosin; Son yıllarda geliştirilen seçici $alfa_1$- adrenerjik reseptör blokeridir. Bu seçici etkisi sayesinde belirgin taşikardi görülmez. Hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Yan etkileri senkop, uyuşukluk duyumsama, başağrısı, burun tıkanıklığıdır. Uzun süreli kullanımda prazosinin etkisine de tolerans gelişebilir.

c) Beta-adrenerjik reseptör blokerleri:

Hipertansiyon tedavisinde çok yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bireysel değişkenlik nedeniyle genellikle düşük dozla başlanıp hastanın yanıtına göre doz yükseltilir. Çeşitli beta-blokerlerin etki süreleri farklıdır. Antihipertansif etki, kullanıma başlanmasından yaklaşık 1-2 hafta sonra ortaya çıkar. Kan basıncını düşürücü etkilerinin kardiyak etkilerinin sonucu olduğu savunulmaktadır. Kalpteki beta reseptörlerin bloke edilmesine bağlı olarak kalp debisi düşer. Hipotansif etkilerine tolerans gelişmez. Ayrıca ortostatik hipotansiyon ve seksüel fonksiyon bozukluklarına neden olmazlar.

Beta-blokerler hipertansiyon dışında, angina pektoris ve aritmi tedavisinde, miyokard infarktüsünden sekonder korunmada, hipertofik

obstrüktif kardiyomyopatide, hipertiroidide görülen aşırı sempatik aktiviteye bağlı bazı semptomları azaltmada, migren profilaksisinde, esansiyel tremorda kullanılırlar.

Beta-blokerler kardiyoselektif olanlar ve selektif olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılırlar.

a) Selektif olmayan beta-blokerler: Propranolol, oksprenolol, pindolol, timolol, nadolol.

Propranolol klinikte yaygın olarak kullanıma giren ilk beta-blokerdir. Kalpteki beta-reseptörleri bloke ederek kalp debisini, kasılabilirliğini, hızını azaltır ve ileti hızını yavaşlatır. Damarlardaki beta-reseptörleri bloke etmesi sonucu bazı damar yataklarında vazokonstriksiyona neden olur. Ancak kalp debisini azaltıcı etkisi daha hakim olduğundan vazokonstriktör etkiye bağlı olarak kan basıncı yükselmez, aksine düşer. Bronşlarda bulunan beta-reseptörleri inhibe ederek, özellikle astımlı kişilerde bronkokonstriksiyona yol açabilir. Karbonhidrat ve yağ metabolizması ile ilgili bazı etkileri de vardır.

Propranolol ağızdan alındığında, emildikten sonra karaciğerden geçerken ilk geçişte önemli oranda yıkılır. Bu nedenle i.v. kullanılan miktarları ile oral kullanılan miktarları arasında büyük fark vardır. Acil durumlar hariç oral yoldan kullanılır.

Yan etkileri: Çeşitli gastrointestinal bozukluklar, hava yollarında daralma (özellikle astımlı hastalarda) kardiyak rezervi düşük olan kişilerde kalp yetmezliği, A-V blok, hipoglisemi (özellikle diyabetik kişilerde) görülebilir. Periferik damar hastalığı olanlarda, özellikle Raynaud semdromlularda semptomları ağırlaştırır. Uzun süreli kullanımda depresyona, gece kabuslarına, libido bozukluklarına yol açabilir.

Timolol: Nonselektif bir beta-bloker olan timolol aköz hümör yapımını azaltarak göz içi basıncını azaltır. Pupilla çapını ve görmeyi etkilemez. Bu nedenle glokomda kullanılmak üzere göze uygulanan solüsyonu vardır.

b) Kardiyoselektif beta-blokerler: Metoprolol, atenolol, asebutolol, praktolol.

Selektif olarak miyokarddaki $beta_1$- reseptörleri bloke ederler. Özellikle broşlarda ve damarlarda bulunan, ayrıca metabolik etkilerden sorumlu olan $beta_2$- reseptörleri bloke etmedikleri için astım, diabetes mellitus ve Raynaud sendromu gibi vazospastik damar hastalığı olan hastalarda daha güvenli kullanıma sahiptirler.

d) Santral etkili sempatolitik ilaçlar:

Günümüzde ciddi yan etkileri nedeniyle hafif-orta derecede hipertansiyon olgularında pek tercih edilmezler.

Metildopa: Yan etkileri arasında ortostatik hipotansiyon, güçsüzlük, ejekülasyon bozukluğu, hiperprolaktinemi, jinekomasti sayılabilir. Hepatotoksisite gelişebilir, buna bağlı sarılık ortaya çıkar. Bu durum ilacı kesince ortadan kalkar. Bazen kan tablosunu da bozabilir, direkt Coombs testini pozitifleştirebilir.

Klonidin: Hem santral sinir sisteminde etkili hem de arterler üzerinde periferik etkili bir ilaçtır. İlacın kullanımıyla ilgili önemli bir nokta, ani olarak kesildiğinde gelişen rebound hipertansiyondur. Bu durum tehlikeli olabilir. Bu nedenle ilaç dozu yavaş yavaş azaltılmalıdır. Diğer yan etkileri bradikardi, sedasyon, ağız kuruluğu su ve tuz tutulmasıdır. Bir diüretikle kombine etmek gerekebilir.

2) Kalsiyum kanal blokerleri:

Kalsiyum kanal blokerleri kalp kası ve damar düz kası hücrelerine kalsiyum girişini engellerler. Sonuçta periferik ve koroner vazodilatasyon olur; kalp hızı ve kalbin oksijen tüketimi azalır; trombosit agregasyonu baskılanır. Bu etkileri sonucu efor anginasında, vazospastik anginada ve hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar.

Klinikte yaygın olarak kullanılan kalsiyum kanal blokerleri verapamil, diltiazem, nifedipin, nikardipin ve nimodipindir.

Verapamil ve diltiazem (-) inotrop ve (-) kronotrop etki yaparak kalbin kasılma gücünü ve hızını azaltır. Bu nedenle beta-blokerlerle birlikte kullanırken dikkat etmek gereklidir, bradikardik etkileri birbirine eklenebilir. Digoksin ile birlikte kullanımı sırasında da aynı tehlike var-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

dır. Ayrıca digoksin kullanan hastalarda digoksinin serum düzeyini yükseltir.

Nifedipinin periferik vazodilatör etkisi diğer kalsiyum kanal blokerlerine göre daha fazladır ve acil hipertansiyon tedavisinde sublingual yoldan da kullanılabilir.

Yan etkileri; baş ağrısı (zamanla tolerans gelişir), yüzde ve boyunda kızarıklık, başdönmesi, ayak bileğinde ödem, kaşıntı. Verapamille konstipasyon görülebilir. Bazı hastalarda bradikardi sorun olabilir.

3) Damar üzerine direkt etkili vazodilatör ilaçlar:

Hidralazin:

Arterioller üzerine direkt etkiyle vazodilatasyon yapar. Sistolik kan basıncını diastolik basınçtan daha fazla düşürür. Kan basıncı düşünce kalp refleks olarak uyarılır. Sonuçta kalbin işini artırır. Bu nedenle hipertansiyon tedavisinde tek başına kullanılmaz, bir başka antihipertansif ilaçla birlikte kullanılır. Su ve tuz tutulması yapar, bu nedenle tedaviye bir diüretik eklenmesi gerekebilir. Yan etkileri arasında başağrısı, artrit, bulantı, kusma, taşikardi, ödem sayılabilir. İlaca bağlı sistemik lupus eritematozusu taklit eden bir tablo ortaya çıkabilir.

Minoksidil:

Arterioller üzerine direkt etkiyle vazodilatasyon yapar. Renal vasküler rezistansı düşürdüğünden glomerüler filtrasyon hızı düşer; bunun sonunda su ve tuz retansiyonu olur. Tedaviye bir diüretik eklemek gerekebilir. Özellikle renal fonksiyonları bozuk olanlarda perikardial effüzyon ve tamponad oluşabilir. Bilinmeyen bir mekanizma ile hirsutizm görülür. Bu etkisinden yola çıkılarak günümüzde saç dökülmesinin tedavisinde kullanılmaktadır.

4) Diüretikler:

Tek başlarına olduğu gibi diğer antihipertansiflerle kombine edilerek hipertansiyon tedavisinde başarıyla kullanılırlar. Sınıflandırılmaları, etki mekanizmaları ve yan etkileri ayrı bir konu halinde anlatılmıştır.

Antihipertansif olarak etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte kısmen diüretik etkileri, kısmen de damar düz kası üzerine direkt etkileri öne sürülmektedir. Hipertansiyon tedavisinde en çok kullanılanlar tiazid grubu diüretikler, furosemid ve triamterendir.

5) Anjiotensin çevirici enzim (AÇE) inhibitörleri:

Böbrekte sentez edilen renin, anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünü sağlar. Anjiotensin II hem direkt etkiyle vazokonstriksiyon yapar, hem de aldosteron oluşumuna yol açarak su ve tuz tutulmasına neden olur. Daha önce de söz edildiği gibi renin-anjiotensin sistemi hipertansiyondan sorumlu mekanizmalardan biridir.

AÇE inhibitörleri anjiotensin I'in II'ye dönüşünü engelleyerek renin-anjiyotensin sisteminin etkilerini önlerler. Bu gruptaki ilaçlar arasında kaptopril, enalapril ve lizinopril bulunur.

Kaptopril klinik kullanıma giren ilk AÇE inhibitörüdür. Oral yoldan kullanılır. Kaptoprile bağlı proteinüri gelişebileceğinden böbrek fonksiyonlarının gözden geçirilmesi ve renal fonksiyonları bozuk olan kişilerde kullanılmaması tavsiye edilir. Nötropeni, ciltte döküntüler, tat almanın bozulması görülebilir. Kan bradikinin düzeyinin artışına bağlı öksürük olabilir.

Enalapril ön ilaçtır ve vücutta etkin şekline döner. Etki şekli kaptoprille aynıdır ve benzer yan etkiler daha nadir olarak bu ilaçla da görülebilir. En sık görülen yan etkileri başağrısı ve iştahsızlıktır.

Lizinopril diğer 2 ilaca göre uzun etkilidir. Yukarıda sayılan yan etkiler bu ilaçla pek görülmez.

6) Hipertansif kriz tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Hipertansiyonun acil tedavisi parenteral yoldan yapılır. Bu amaçla genellikle nitroprusid veya diazoksid kullanılır. Trimetafan kamsilat gibi otonom gangliyon blokeri ilaçlar uygulanabilir. Sublingual nifedipin de etkili olabilir. Uzun süreli parenteral tedavi hasta açısından uygun olmadığından kan basıncı yeterli derecede düşünce oral tedaviye geçilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Sodyum Nitroprusid:

Arteriolleri ve venülleri direkt etkiyle genişleterek vazodilatasyon yapar. Hipertansif kriz sırasında i.v. yoldan kullanılır. Etkisi 1 dakika içinde başlar ve enjeksiyon bittikten 5 dakika sonra da biter. Bu nedenle bu ilaçla kontrollu hipotansiyon sağlanabilir. Genellikle i.v. infüzyon şeklinde verilir. Yan etkileri bulantı, başağrısı ve palpitasyon olabilir. Metaboliti olan siyanüre yıkılır ve hipoksiye yol açabilir. Siyanür zehirlenmesi görülürse infüzyon şeklinde hidroksikobalamin kullanılır. Oksijen inhalasyonu da yararlıdır.

ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

Antikoagülan ilaçlar kanın pıhtılaşmasını engelleyen ilaçlardır. Bu grup ilaçlar ameliyat sonrası immobilizasyona bağlı olarak görülebilen derin ven trombozu, romatizmal kalp hastalığına bağlı trombüs oluşumu, serebrovasküler hastalıklar, miyokard infarktüsü, açık kalp ameliyatları gibi durumlarda kullanılırlar. Antikoagülan ilaçlar heparin ve oral antikoagülanlar olmak üzere iki grupta incelenirler.

Heparin:

Sığır akciğeri ve domuz ince barsak mukozasından elde edilen doğal bir karışımdır. Gastrointestinal kanaldan emilemediği için oral yoldan kullanılmaz. Genellikle i.v., bazen subkutan veya i.m. yoldan kullanılır. Hazırlanmış preperatın 1mg'ı 130 ü etkinlik gösterir ve 1 ml'sinde 5000 ü bulunur. Kanda heparinin antikoagülan etkinliği total kanın pıhtılaşma zamanı veya aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı ile değerlendirilir. Bu testlerin normalin 2 katı süreye ulaşması heparin tedavisinin amacına ulaştığını gösterir, ancak bu sürenin daha da aşılması istenmez.

Yan etkileri arasında kanamalar, purpura, ekimoz oluşması, melena, hematüri, allerjik belirtiler, trombositopeni, lokal nekroz ve uzun süre kullanıldığında osteoporoz gelişmesi sayılabilir. Aşırı heparin dozunun tedavisi için heparin kesilir, protamin sülfat solüsyonu i.v. infüzyon

şeklinde verilir. Heparinin her 80-110 ü'si için 1mg protamin sülfat vermek uygun bir doz sayılabilir.

Heparinin kontrendikasyonları arasında malign tümörler, intrakraniyel kanama, a-v malformasyonlar, kontrol altına alınmamış hipertansiyon, kanama riski olan diğer durumlar (peptik ülser gibi) vardır.

Oral Antikoagülan ilaçlar:

Bu grup ilaçlar K vitaminin antimetabolitidirler. Ağız yoluyla kullanılabilirler. Etkileri alınmalarını takiben 24 saatlik bir süreden sonra başlar. Bu nedenle hemen etki istenilen durumlarda heparinle başlayıp oral antikoagülanlarla tedaviye devam edilebilir. Etkileri tek basamaklı protrombin zamanı ile test edilir. Bu testin yapılma olanağı olmadığı durumlarda kullanılmamalıdırlar.

Oral antikoagülanlar 2 gruba ayrılır:

a) Kumarin türevleri: Varfarin, dikumarol, etilbiskumasetat, fenprokuman.

b) İndandion türevleri: Fenindion. Bu grup ilaçlar pek fazla tercih edilmezler.

Oral antikoagülanlar sütle bebeğe geçebilir. Bu nedenle süt veren annelerde antikoagülan olarak heparin tercih edilmelidir. Oral antikoagülanların başlıca yan etkileri çeşitli kanamalar, bulantı, kusmadır. Fenindion türevleri ayrıca lökopeni, agranülositoz, hepatit, sarılık, akomadasyon felci, nefropati ve ağızda ülserler oluştururlar. Oral antikoagülanların aşırı dozda uygulandığı olguların tedavisinde hemen ilaç kesilir; taze kan veya taze dondurulmuş plazma infüzyonu yapılır; K vitamini enjeksiyonu yapılır.

Oral antikoagülanlar heparinle aynı indikasyonlara sahiptirler. Kanama eğilimi olan durumlarda kullanılmamalıdırlar.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

KARDİYAK ARREST VE YENİDEN CANLANDIRMA

Kardiyak arrest, kalbin pompalama yeteneğinin aniden bozulması ve buna bağlı olarak dokuların yeterli derecede kanlanamaması durumudur. Eğer beyin kan akımı 3 dk. içinde yeniden sağlanamazsa sinir hücrelerinde geri dönmesi mümkün olmayan hasarlar görülür. Kardiyak arreste sıklıkla asistoli ve ventriküler fibrilasyon yol açar. Hastada gözlenen bulgular şunlardır; bilincin kaybolması, nabız basıncının kaybolması, solunumun durması, pupillaların dilate olması. Tedavide; kalp ritminin geri döndürülebilmesi amacıyla kardiyoversiyon veya eksternal kalp masajı, solunumun geri döndürülebilmesi için solunum pompasına bağlama yada ağızdan ağıza solunum yapılır. İlaç tedavisi olarak kalp atımlarını uyarmak amacıyla i.v. izoprenalin veya intrakardiyak adrenalin enjeksiyonu yapılır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ 1883

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

5. DİÜRETİKLER

Diüretikler böbreklerden idrar atılımını arttıran ilaçlardır. Çeşitli ödemli hastalıklarda ve hipertansiyonda yaygın olarak kullanılırlar.

Böbreğin en küçük fonksiyonel birimi nefrondur. Bir nefron glomerül, proksimal tübül, Henle kıvrımı ve distal tübülden oluşur. Böbreğe gelen kan glomerülden süzülerek sırasıyla bu bölümlerden geçerek toplayıcı kanallara akar. Diüretik ilaçlar nefrondaki primer etki yerlerine göre sınıflandırılırlar:

1) Primer etki yeri proksimal tübül olanlar: Bunlar zayıf etkili diüretiklerdir.

Karbonik anhidraz inhibitörleri: Asetazolamid.

Osmotik diüretikler: Mannitol, üre, glukoz, izosorbit, gliserin.

Ksantin türevleri: Teofilin, kafein, teobromin.

2) Primer etki yeri Henle kıvrımı olanlar: Bunlar en güçlü diüretiklerdir.

Furosemid, bumetanid, etakrinik asid.

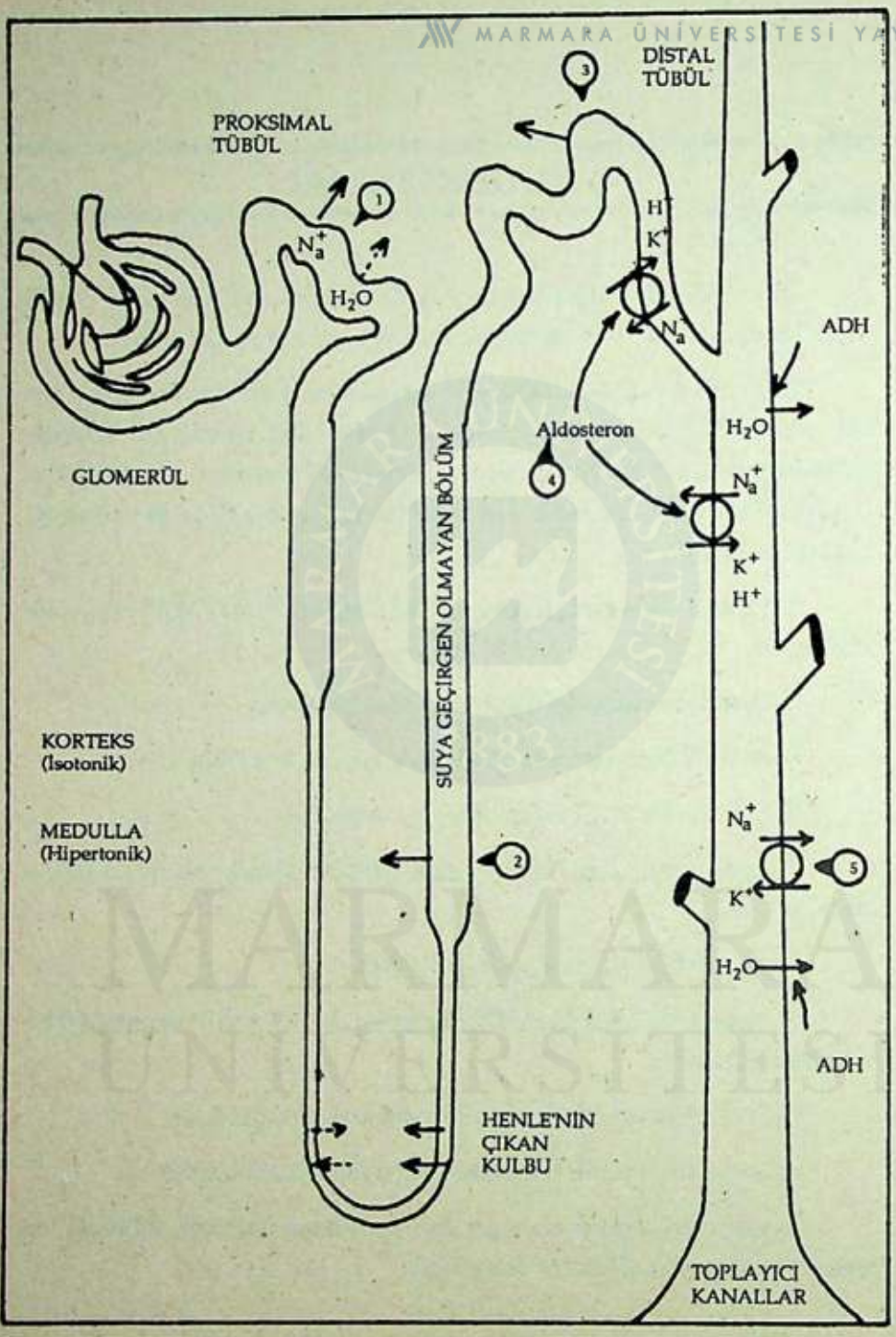
3) Primer etki yeri distal tübül olanlar: Zayıf ve orta derecede etkili diüretiklerdir.

a) Potasyum kaybettirenler: Tiyazid grubu diüretikler.

b) Potasyum tutanlar: Triamteren, amilorid, spironolakton.

Ayrıca gerek oral yoldan, gerekse i.v. yoldan (izotonik solüsyon halinde) alınan su fizyolojik bir diüretiktir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 9. Diüretiklerin nefronda etkiledikleri bölgeler. (1) karbonik anhidraz inhibitörleri, ozmotik diüretikler; (2) "loop" diüretikleri, cıvalı diüretikler; (3) tiyazid diüretikler; (4) aldosteron antagonistleri; (5) diğer potasyum-kaybettiren diüretikler; (→) aktif transport mekanizmaları; (– – – →) pasif difüzyon.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Diüretiklerin kullanılış yerleri:

1) Esansiyel hipertansiyon: Çeşitli diüretikler esansiyel hipertansiyon tedavisinde tek başlarına veya diğer antihipertansiflerle kombine edilerek kullanılırlar. Bu amaçla genellikle tiyazid grubu diüretikler, furosemid ve triamteren kullanılır. Hipokalemi veya hiperkalemi riskini azaltmak için sıklıkla bir potasyum kaybettiren ilaç ile bir potasyum tutan diüretik birlikte kullanılır.

2) Çeşitli ödemli hastalıklar: Konjestif kalp yetmezliği, primer hiperaldosteronizm, akut ve kronik böbrek yetmezliği, beyin ödemi, glokom, hepatik siroz, gebelik ödemi gibi ödemli durumlarda değişik diüretikler tercih edilir. Örneğin primer hiperaldosteronizmde spironolakton (aldosteron antagonisti), beyin ödemi ve glokomda osmotik diüretikler, kalp yetmezliğinin acil tedavisinde, akut akciğer ödeminde güçlü diüretikler tercih edilir. Şok ve çeşitli akut ilaç zehirlenmelerinde böbreklerde akut tübüler nekroz gelişmesini önlemek amacıyla furosemid veya mannitol kullanılır.

Karbonik anhidraz inhibitörleri:

Böbrekte tübülüs hücrelerinde karbondioksit ve suyun birleşerek karbonik asit oluşturmasını ve bu reaksiyonun ters yönde de çalışmasını sağlayan enzim karbonik anhidrazdır. Bu enzimi inhibe eden ilaçlar diüretik etki gösterirler. Asetazolamidin diüretik olarak değeri azalmıştır. İdrarı alkalileştirdiği için bu amaçla ve glokom tedavisinde kullanılır. Oral veya parenteral yoldan uygulanabilir. Yüksek dozda dalgınlık, karıncalanma şeklinde paresteziler yapabilir.

Tiyazid grubu diüretikler:

Klorotiyazid, hidroklorotiyazid, triklometiyazid, hidroflumetiyazid, benzdroflum, politiyazid, metiklotiyazid, siklopentiyazid, ve mefrusid klinikte kullanılan tiyazid grubu diüretiklerdir. Etki güçlerinin, absorbsiyon derecelerinin farklı olması nedeniyle doz ve etki süresi bakımından fark gösterirler. Diüretik etkilerine ek olarak antihipertansif etkileri de vardır. Oral yoldan kullanılırlar ve gastrointestinal kanaldan %50-65

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

oranında absorbe edilirler. Plazma proteinlerine değişik oranda bağlanırlar. Diüretik etkilerini gösterebilmek için proksimal tübülden sekrete edilmeleri gereklidir. Klinikte yaygın olarak kullanılırlar. Bunun sebebi ağızdan kullanılabilmeleri, vücuttaki sodyumun fazlasını atıp aşırı sodyum ve su kaybına neden olmamaları, antihipertansif etkilerinin olması ve toksisitelerinin düşük olmasıdır. Hafif ve orta dereceli hipertansiyon, kalp yetmezliğine bağlı ödem, siroz, premenstrüel ödem, nefrojenik diabetes insipidus, kalsiyum nefrolitiyazisi gibi durumlarda kullanılırlar. Yan etki olarak hipokalemi, hiperürisemi, hiperglisemi, siroz ve renal ödemde kanda amonyak seviyelerini artırmaları nedeniyle hepatik koma, nadiren hiperkalsemi, serum trigliserid düzeyinde artma görülebilir. Bu nedenle gut artriti ve diyabeti olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdırlar. Bilirübini plazma proteininden ayırdıklarından sarılığı arttırırlar ve gebeye, yenidoğana verildiklerine neonatal sarılığı arttırıcı etki yaparlar. Süt aracılığıyla bebeğe geçebilir, mide-barsak kanalında tahrişe, alerjik döküntülere, semptomsuz trombositopeniye neden olabilirler. Ayrıca hipokalemi yapıcı etkileri nedeniyle dijital kullananlarda doz ayarlamasına, lityum kullananlarda intoksikasyon olasılığına dikkat etmek gerekir.

Furosemid:

Yapıca tiyazidlere benzeyen, en fazla tercih edilen güçlü bir diüretiktir. Sodyum ve klorür itrahını ileri derecede arttırır. Belirgin derecede hipovolemi, dehidratasyon ve hipokalemi yapabilir. Kalsiyum reabsorbsiyonunu inhibe ederek atılımını arttırır. Bu nedenle hiperkalsemi tedavisinde yararlı olabilir. Tiyazidler gibi antihipertansif etki yapar. Gastrointestinal kanaldan % 65 oranında emilir ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Yarısı değişmeden tübüler sekresyonla atılır ve bu diüretik etkisini göstermesi için gereklidir. Diğer yarısı karaciğerde metabolize edilir. Oral, i.m. veya i.v. yoldan kullanılır. Kalp yetmezliğine bağlı akut akciğer ödeminde, akut ve kronik böbrek yetmezliğinde, nefrotik ödemde, akut ilaç zehirlenmelerinde zorlu diürez için kullanılır. Diğer diüretiklere rezistan sirotik ödem ve asit olgularında etkilidir ancak, dikkatli kullanmak gerekir. Furosemide bağlı olarak hipovolemi, dehidratasyon, hipokalemi, hiperürisemi, hiperglisemi, reversibl veya kalıcı

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

işitme kaybı gelişebilir. Bu nedenlerle gut artriti ve diyabeti olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca diğer ototoksik ilaçlarla (örn. aminoglikozid antibiyotikler) birlikte kullanılmamalıdır. İleri derecede diürez birden başlarsa prostat hipertrofisi olan olgularda idrar retansiyonu olabilir. Sülfonamidlere duyarlı kişilerde kullanılmamalıdır.

Etakrinik asit:

Etki yeri ve şekli bakımından furosemide benzeyen güçlü bir diüretiktir. Oral veya parenteral yoldan konjestif kalp yetmezliği, böbrek hastalığına ve karaciğer sirozuna bağlı ödemli durumlarda kullanılır. Türkiye'de müstahzarı yoktur. Yan etkileri arasında hiponatremi, hipovolemi, hipokalemi, hipokloremik alkaloz, akut ekstrasellüler dehidratasyon, yaşlı kişilerde mesane atonisine bağlı idrar retansiyonu, hiperürisemi, oral yoldan kullanıldığında bulantı, kusma, ishal, gastrointestinal kanama, cilt döküntüleri, kaşıntı, görme bulanıklığı, ortostatik hipotansiyon, geçici veya kalıcı işitme kaybı sayılabilir.

Bumetanid:

Kimyasal yapısı, etki mekanizması ve kalıbı açısından furosemide benzer. Ona bir üstünlüğü yoktur.

Triamteren:

Potasyum tutan diüretiklerdendir. Tiyazid grubu diüretiklerle kombine edildiğinde hem diüretik etkiyi artırır, hem de onların hipokalemik yan etkilerini önler. Oral yoldan kullanılır. Terapötik endikasyonları tiyazidlerle aynıdır. Metabolik asidoz, tek başına kullanılırsa hiperkalemi, bulantı, kusma, hafif ishal, nadiren başağrısı ve ağız kuruluğu, kaşıntılı cilt döküntüleri yapabilir. Uzun süreli kullanımda folik asid eksikliğine bağlı megaloblastik anemi görülebilir. Hiperkalemi ve azotemiyi artırabileceğinden böbrek hastalıklarında kullanılması pek önerilmez.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Amilorid:

Etki mekanizması, etki kalıbı ve kullanılışı triamteren gibidir.

Aldosteron antagonistleri:

Aldosteron adrenal korteksten salgılanan, su ve tuz tutulumuna neden olan mineralokortikoid bir hormondur. Etki yeri distal tübülüslerdedir. Spironolakton ve kanrenon ise aldosteron antagonisti olarak aldosteronun bu etkilerini ortadan kaldırarak diüretik etki gösterirler. Bunlar az kullanılan, hafif etkili diüretiklerdir. Oral yoldan kullanılırlar. Özellikle hiperaldosteronizmin eşlik ettiği ödem olgularında tiyazidler veya güçlü diüretiklerle birlikte kullanılırlar.

Osmotik diüretikler:

Mannitol, üre, gliserin, izosorbid gibi bazı maddeler vücutta değişmeden glomerüllerden süzülürler. Fiziksel özellikleri nedeniyle nefron boyunca lümende kalarak ultrafiltratın osmolaritesini artırırlar. Böylece beraberlerinde su tutarak suyun reabsorpsiyonunu önlerler. Sonuçta idrarla atılan su, yani idrar hacmi artar. Osmotik diüretikler akut ilaç zehirlenmelerinde ve hipovolemi, dehidratasyon, şiddetli travma gibi akut tübüler nekroz gelişme olasılığı olan durumlarda glomerüler filtrasyon hızını yeterli düzeyde tutmak için kullanılırlar. Ayrıca beyin ödemi ve glokom olgularında tercih edilirler. Genellikle parenteral yoldan kullanılırlar. Uzun süreli kullanılırlarsa aşırı hiperosmotik sıvı yüklenmesine bağlı yan etkilere neden olabilirler.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

6. SOLUNUM SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR

BRONKODİLATÖR İLAÇLAR

Bu grup ilaçlar bronşiyal astım ve başka nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan bronkospazm hallerinde yaygın olarak kullanılırlar. Bronşiyal astım patogenezinde bronş hiperreaktivitesinin üstüne eklenmiş mukoza ödemi ve hasarı, bazı iltihabı kan elemanlarının ve endojen maddelerin birikmesi sayılabilir. Astımlı hastaların tedavisinde hem profilaksi, hem de atakları geçirme bakımından ilaç tedavisi önemlidir. İlaçla tedavide, beta-adrenerjik reseptör uyarıcıları, mast hücre stabilizatörleri, fosfodiesteraz inhibitörleri ve kortikosteroidler yer alırlar. Bu ilaçların bir kısmı hem astım nöbetlerinin gelişmesini önlemede hem de astım nöbetinin tedavisinde kullanılır, bir kısmı ise sadece profilaksi amacıyla nöbetleri önlemede kullanılır.

Beta-adrenerjik reseptör uyarıcıları

Bu ilaçlar bronş düz kas hücrelerinde bulunan $beta_2$- adrenerjik reseptörleri uyararak sempatomimetik etki gösterirler. Sonuç olarak hava yollarında genişlemeye yol açarlar.

Salbutamol: Esas olarak bronşlardaki $beta_2$-reseptörleri uyardığı için bronşlarda gevşemeye yol açar. Selektif etkili olduğundan kalp üzerine çok az etkisi vardır. Bunun kardiyak aritmi riskini ortadan kaldırma açısından önemi vardır. İnhalasyon yoluyla kullanılarak bronş düz kasında maksimum etki diğer vücut bölgelerinde ise minimal etki sağlanır. İnhale edildikten yaklaşık 5 dakika sonra etki başlar ve 6 saat kadar sürer. Oral yoldan da kullanılabilir. Bu şekilde kullanıldığında yan etkileri daha fazla ortaya çıkar.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Bronşiyal astım nöbetinde, nöbetleri önlemek için ve diğer bronkospazm hallerinde kullanılır. Yan etkileri arasında çarpıntı hissi, taşikardi, tremor, kalp debisinde hafif artış, başağrısı, santral sinir sisteminde eksitasyona yol açması sayılabilir.

Orsiprenalin de selektif etkili bir bronkodilatördür. Astım nöbetlerinin önlenmesinde oral ya da inhalasyon yoluyla kullanılır. Kriz sırasında kullanılmak üzere çıkarılmış preperatları da vardır ve i.m. veya subkutan kullanılır. Yan etkileri taşikardi, çarpıntı, tremor, kalp ritminde bozulma, işeme güçlüğü, başağrısıdır.

Adrenalin nonselektif etkili sempatomimetik bir ilaç olduğundan vücutta yaygın etkileri vardır. Astım tedavisindeki etkinliğinde hem güçlü bir bronkodilatör olması hem de mukoza damarlarını kasarak ödemi ve sekresyonu azaltması rol oynar. Bronşiyal astım tedavisi dışında anafilaktik şoka bağlı olarak gelişen bronkospazmda da kullanılır. Bu tablodaki kalp debisini, kan basıncını arttırıcı, larinks ödemini çözücü etkileri nedeniyle tercih edilir. Astım nöbeti sırasında subkutan veya serum fizyolojik ile seyreltilerek i.v. yoldan kullanılır. Yan etkileri kan basıncında yükselme, taşikardi, aritmi, başağrısı, anksiyetedir. Serebrovasküler hadiselerde, hipertansiyonda, koroner yetmezlikte, hipertiroidide kontrendikedir.

İzoprenalin, adrenalin gibi nonselektif etkili sempatomimetik bir ilaçtır, ancak adrenalin gibi vazokonstriksiyon yapmaz, vazodilatasyon yapar. Bu nedenle astımda mukoza ödemini azaltmaz. Kalp üzerinde uyarıcı etkisi nedeniyle aritmiye yol açabilir. Astım nöbetinin tedavisinde ve profilaksisinde inhalasyon şeklinde veya subkutan yoldan kullanılır. Yan etkileri arasında çarpıntı, taşikardi, tremor vardır.

Efedrin adrenaline benzer fakat ona göre daha zayıf etkilidir. Astım nöbetlerini önlemede oral yoldan kullanılır.

Fosfodiesteraz İnhibitörleri:

Bronş düz kas hücrelerinde bulunan fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek hücre içinde siklik AMP birikmesine neden olurlar. Bunun sonu-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

cunda bronkodilatasyon ortaya çıkar.

Teofilin en sık kullanılan fosfodiesteraz inhibitörüdür. Vücutta metabolize edilmesi bireysel değişkenlik gösterir. Bu nedenle ulaşılan plazma konsantrasyonu bireyden bireye farklıdır. Ayrıca güvenlik indeksi dar bir ilaçtır. Bronşiyal astımda hem nöbetlerin önlenmesi hem de nöbetlerin tedavisi amacıyla kullanılır. Oral yoldan veya i.v. enjeksiyon şeklinde uygulanır. Terapötik kan düzeyi 10-20 µg/ml'dir. Teofilin zehirlenme belirtileri bulantı, kusma, karın ağrısı, çarpıntı, solunum sıklığında artma ve konvülsiyondur. Teofilin zehirlenmesinin tedavisinde mide yıkanır, aritmi varsa antiaritmik bir ilaç kullanılır, konvülsiyon görülürse diazepam gibi bir antikonvülsan ilaç kullanılır. Teofiline bağlı diğer yan etkiler arasında başağrısı, huzursuzluk, hipotansiyon sayılabilir.

MAST HÜCRE STABİLİZATÖRLERİ:

Bu grup ilaçlar bronkodilatör etki göstermez, sadece astım nöbetlerinin profilaksisi amacıyla kullanılırlar.

Disodyum Kromoglikat: Diğer ilaçlarla yapılan tedaviye yardımcı olarak ve inhalasyon yoluyla kullanılır. En sık görülen yan etkileri arasında dermatit ve miyozit sayılabilir.

Ketotifen: Profilaksi amacıyla kullanılan bir ilaçtır. Ağız yoluyla kullanılır. Hastada uyuşukluk haline yol açabilir.

OKSİJEN İNHALASYON TEDAVİSİ

Oksijen inhalasyon tedavisi bazı acil durumlarda hayat kurtarıcı bir tedavidir. Erişkinlerde genellikle maske veya burun deliğine yerleştirilen bir kateter aracılığıyla ile, bebeklerde oksijen çadırı ile uygulanır. Akciğer hastalıklarına veya başka nedenlere bağlı hipoksi olgularının acil tedavisinde, anesteziyolojide sıklıkla kullanılır. Diğer tedaviler gibi oksijen tedavisi de bilinçsiz uygulanırsa hastaya yarar yerine zarar vere-

bilir. İnhale edilen oksijenin konsantrasyonu ve basıncı özenle ayarlanmalıdır. İleri derecede hipoksik hastalarda oksijen tedavisine başlandığında oksijen apnesi görülebilir. Böyle hastalarda oksijen tedavisini kesmek çok büyük bir hatadır. Aksine bu hastanın oksijen ihtiyacını gösterir. Ancak beraberinde solunumun gerekirse yapay cihazlarla desteklenmesi gerekir. Yenidoğanlarda uzun süre uygulandığında körlükle sonuçlanabilen retina zedelenmesi yapabilir. Ayrıca vücuttaki tüm dokuları tutan oksijen zehirlenmesine yol açabilir. Bütün bu nedenlerle oksijen inhalasyon tedavisinin bilinçli ve dikkatli uygulanması gereklidir.

ANTİTUSİF İLAÇLAR

Öksürük normalde hava yolunda bulunan sekresyon veya herhangi bir yabancı maddenin dışarı atılması için gerekli fizyolojik bir reflekstir. Ancak bazı hastalıklarda hastayı rahatsız edecek, uyku ve istirahati engelleyecek derecede sık ve şiddetli olabilir. Bu durumlarda öksürük refleksini kısmen baskılayan ilaçlar, yani antitusif ilaçlar kullanılır.

Kodein pek çok "öksürük şurubu"nun içinde antitusif madde olarak bulunan opioid grubu bir ilaçtır. Öksürük kesici etkileri yanında konstipasyon, sedasyon ve analjezi gibi morfin benzeri diğer etkileri de vardır. Bağımlılık yapma potansiyeli morfine göre düşükse de kodein içeren şuruplar morfin bağımlıları tarafından suistimal edilebilir. Bu yüzden bu müstahzarlar kontrola tabi, reçetesiz satılmayan ilaçlar arasındadır.

Dekstrometorfan hidrobromür de kodein gibi öksürük kesici reseptörleri etkileyerek öksürük merkezini baskılar. Kodeinden farklı olarak analjezik ve kabızlık yapıcı etkileri yoktur. Bağımlılık yapma riski çok azdır. Yüksek dozda toksik psikoza neden olabilir.

Bunlar dışında levopropoksifen napsilat, noskapin, benzonatat gibi diğer bazı ilaçlar da antitusif olarak kullanılır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

EKSPEKTORAN İLAÇLAR

Bu grup ilaçlar balgamın yapışkanlığını azaltırlar, sulandırırlar, ve böylece atılımını kolaylaştırırlar. Etkinliklerinin artması için beraberinde bol sıvı almak gereklidir. Ekspektoran etkili ilaçlar arasında iyot tuzları (örn. potasyum iyodür), amonyum klorür, ipeka şurubu, gliseril guayakolat sayılabilir. Bu maddeler genellikle "öksürük şurupları" içinde antitusif maddelerle birlikte bulunurlar.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ 1883

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA
ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

7. GASTROİNTESTİNAL SİSTEME ETKİLİ İLAÇLAR

ÜLSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Midede motilite ve mukozadan salgılanan maddeler ile yiyeceklerin emilebilir hale gelmesi sağlanır. Mideyi çevreleyen kasların güçlü peristaltik dalgalarıyla yiyecekler küçük parçacıklara ayrılarak karışır ve uygun bir süreden sonra barsaklara aktarılır. Mide mukozası hücrelerinden salgılanan mukusun mukozayı koruyucu özelliği vardır. Pariyetal hücreler besinleri parçalamak için HCI ve vitamin B_{12} emilimi için intrinsik faktör salgılar. Esas hücrelerden salgılanan pepsinojen pepsine dönüşerek proteinlerin yıkımında rol alır. Yukarıda sayılanların dışında midenin zayıf da olsa asit-baz dengesini tamponlayıcı görevi vardır.

Mide asit salgısının düzenlenmesi sefalik, gastrik ve intestinal kaynaklı sinirsel ve hormonal stimuluslarla sağlanır.

Peptik ülser mide ve duodenum ülseri için kullanılan ortak addır. Peptik ülserin iki önemli özelliği asit ve pepsin ile temas eden yerlerde olması ve mide mukozasının erimiş olmasıdır. Peptik ülser oldukça sık görülür ve genellikle geç yaşlarda ortaya çıkar. Sık sık, özellikle bahar aylarında yineler. İlaç tedavisinin amacı mide asit salgısını azaltarak ülserin iyileşmesini hızlandırmak, ayrıca ağrıyı geçirerek hastayı rahatlatmaktır.

Mide tarafından salgılanan asidin peptik ülseri başlatıp başlatmadığı tartışma konusudur. Gastrik ülserli hastalarda asit salgısının artmış olduğuna dair bulgular olmadığı için asidin fazla etkili olmadığı düşünülse de duodenal ülserli hastaların yarıdan fazlasının artmış asit

salgılaması nedeniyle bu hastalarda asidin rolünün fazla olduğu düşünülmektedir. Ülser bir kez oluştuktan sonra ağrıdan büyük ölçüde asidin sorumlu olduğu bilinmektedir. Asidin azaltılması ağrının geçmesini sağlar. Asidite, antasidlerle veya sık ve az beslenme ile asidi nötralize ederek veya mide asit salgısını azaltarak azaltılabilir.

Asit sekresyonu komplike bir süreçtir. 3 yolla uyarıldığı düşünülmektedir:

1. Vagus sinirinin uyarılması asetilkolin salgılanmasına ve asit salgısının artmasına yol açar. Sağlam insanda bu iştah açıcı bir yemeğin düşüncesi, kokusu veya görüntüsü ile başlar. Böylece yemek mideye geldiğinde parçalanması için yeterli asit ve pepsin hazır olur.

2. Midenin distansiyonu gastrin salınımına yol açarak asit salgısını arttırır.

3. Mide duvarında bulunan histaminositlerden salınan histamin de H_2 reseptörler aracılığıyla gastrik asit salgılanmasına neden olur.

Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar 4 grupta incelenir:

1. Asit salgılanmasını azaltan ilaçlar

2. Lokal etkili antasid ilaçlar

3. Mukoza ve özellikle ülserli alanda koruyucu bir tabaka oluşturan ilaçlar

4. Sitoprotektif ilaçlar

Asit salgılanmasını azaltan ilaçlar

a) Histamin H_2 reseptör antagonistleri: Etkinliği yeterli olan ve yeterince denenmiş olan histamin H_2 reseptör blokerleri halen peptik ülser tedavisinde en tercih edilen ve en fazla kullanılan ilaçlardır. Sadece dışarıdan verilen histaminin yaptığı asit salgılanmasını değil gastrin, yemek, vagus stimulasyonu, kafein, insülin enjeksiyonu ve psişik refleks gibi bütün etkenlerin yaptığı asit salgılanmasını inhibe ederler.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Simetidin müstahzar olarak çıkarılmış ilk histamin H_2 reseptör blokörüdür. Midenin 24 saatlik asit salgısını peptik ülserli hastalarda % 55 ve daha yukarı oranlarda azaltmıştır. Emilim süresini ve dolayısıyla etki süresini uzatmak için simetidinin yemek sırasında alınması önerilir. Değişik dozlamlarla oral yoldan alınır. Acil durumlarda parenteral uygulanabilir. En sık görülen yan tesirleri, baş ağrısı, yorgunluk, diyare, kas ağrısı, ciltte döküntü ve kabızlıktır. Erkeklerde antiandrojenik etkisine bağlı olarak libido azalması, impotans, jinekomasti yapar. Kan prolaktin seviyelerini artırabilir. Yaşlılarda konfüzyona yol açabilir. Karaciğerde mikrozomal enzimleri indüklediği için çeşitli ilaç etkileşmelerine yol açabilir.

Ranitidin daha yeni bir histamin H_2 reseptör blokörüdür. Etki süresi simetidine göre daha uzundur ve yan etkileri daha azdır. Antiandrojen, mikrozomal enzimleri indükleyici, prolaktin seviyelerini artırıcı ve santral yan etkilerinin bulunmadığı iddia edilmektedir.

Famotidin ve nizatidin ise daha uzun etki süreli ve az yan etkili histamin H_2 reseptör blokörleridir.

b) Proton pompası inhibitörleri: Mide asit salgısını en güçlü şekilde bloke eden benzoimidazol türevi yeni bir ilaç olan omeprazolün etkinliği histain H_2 reseptör blokörlerinden daha yüksektir. Ağız yolundan kullanılır. Başlıca yan etkileri diyare, bulantı, baş ağrısı ve astenidir. Ancak henüz yeni bir ilaç olduğundan yan etkileri açısından dikkatle izlenmelidir. Peptik ülserde ilk ilaç olarak yeri yoktur. Multipl ülserlerin görüldüğü bir hiperasidite durumu olan Zollinger-Ellison sendromunda ise seçilecek en etkin ilaçtır.

c) Antimuskarinik ilaçlar: Pariyetal hücreler üzerindeki M_3 reseptörleri ve histaminositler ve gastrin hücreleri gibi kolinerjik stimulasyona aracılık eden hücrelerin M_1 reseptörlerini bloke ederler. Böylece asit ve pepsin salgısı azalır. Asit salgısının hacmini azaltırlar fakat asit konsantrasyonunu diğer iki gruptaki ilaçlar kadar değiştirmezler. Seçici olmayan bir antimuskarinik ilaç atropin ve benzerleri düşük etkinlikleri ve sık görülen yan etkileri nedeniyle ancak gerektiğinde diğer ilaçlara

eklenebilirler. Pirenzepin ve telenzepin seçici M_1 muskarinik reseptör antagonistidirler. Bu nedenle yan etkileri diğerlerine göre önemli derecede daha azdır.

Antasidler

Mide mukozasının salgıladığı hidroklorik asidi nötralize ederek mide suyunun asiditesini azaltan, dolayısıyla pepsini inaktive eden ve ağız yolundan alınan lokal etkili ilaçlardır. Antasid ilaçlar peptik ülser olgularında ülserin nedbeleşmesini kolaylaştırmak ve hızlandırmak, ülserin neden olduğu ağrıyı gidermek, ve iyileşmiş hastalarda tekrar ülser gelişmesini önlemek amacıyla kullanılırlar.

Hangi maddenin antasit olarak kullanılacağına dair karar verirken aşağıdaki noktalara dikkat etmelidir:

1) Etkinin süresi: Kullanılacak antasit gastrik asiditeyi azaltmalı ve olabildiğince uzun süre etkisini sürdürmelidir.

2) Alkaloz oluşumu: Mide-barsak mokuzasından emilmesi halinde alkaloza yol açabileceğinden, emilmeyen ilaçlar tercih edilir.

3) Barsaklara etkisi: Antasidler aşırı diyare veya kabızlığa neden olmamalıdır.

4) Bulunabilirlik: Antasidler bulunabilir ve ucuz olmalıdır.

Antasid ilaçlar kimyasal bakımdan hidrokorik asit ile reaksiyona giren bazik metal tuzları veya hidroksidleridir.

Aluminyum bileşikleri: Suda çözünmeyen, beyaz toz şeklinde, gel veya tablet olarak piyasada bulunur. Gastrik asit ile birleşerek aluminyum klorit ve su oluşturur. Mideyi terkettikten sonra emilmez ve alkaloza neden olmazlar. Aluminyum hidroksid antasid etkisinin yanısıra muhtemel direkt etkisiyle de pepsini inhibe edebilir. Kabızlık oluşturmaları nedeniyle genellikle tek başlarına kullanılmazlar.

Magnezyum bileşikleri: Oldukça iyi antasidlerdir. Çok az çözünebildiklerinden barsaklardan emilmez ve alkaloza neden olmazlar. Ancak magnezyum barsak içerisinde bir miktar su tutup diyareye neden olabi-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

lir. Aluminyum tuzları ile birleştirilerek kullanıldıklarında bu yan etki ortadan kalkabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda birikerek hipermagnezemi ve buna ek olarak santral sinir sistemi depresyonu ve çizgili kas felci ortaya çıkabilir.

Asid nötralize etme kapasitesi yüksek olan Kalsiyum Karbonat kuru toz halinde kullanıldığında en ucuz olan antasit ilaçtır. Etkisi çabuk başlar ve uzun sürer. Aluminyum tuzları gibi tek başlarına kullanılırsa kabızlık yapar. Midede asitle reaksiyonu CO_2 oluşturduğu için midede gerilmeye, gerginlik duyumsamaya ve geğirmeye yol açar. En önemli sakıncası diğer antasit ilaçlara göre en fazla rebound asit salgılanmasına neden olmasıdır.

Suda fazla çözünebilen Sodyum Bikarbonat etkisi en çabuk başlayan, fakat kısa süren bir antasiddir. Metabolik alkaloza ve sodyum yüklenmesi sonucu plazma ve ekstrasellüler sıvı hacminin artmasına neden olması en önemli sakıncalarıdır.

Mide mukozası üzerinde koruyucu tabaka oluşturan ve sitoprotektif ilaçlar:

Sükralfat: Ülserin üzerindeki protein ve fibrinojen tabakası ile kompleks oluşturarak onu örten ve asit, pepsin ve safra asidlerini geçirmeyen yapışkan bir bariyer oluşturur. Duodenum ülseri tedavisinde 4-6 hafta süre ile günde 4 kez 1 gr. dozunda oral yoldan kullanılır. Az olmakla birlikte yan etki olarak en çok konstipasyon görülür.

Kolloidal bizmut bileşikleri: Eskiden beri ülsere karşı kullanılan ilaçlardır. Son zamanlarda etkinliği yüksek olan bileşikler geliştirilmiştir. Bunlardan en tanınmış olanı tripotasyum disitrato bizmutat ve bizmut sitropeptik kompleksidir. Etki mekanizmaları sulfakrat gibi ülser yüzeyinde sitoprotektif bir tabaka oluşturma yoluyladır. Aynı zamanda bakterisid etkileri de vardır. Yemeklerden yarım saat önce ve gece yatarken olmak üzere günde 4 kez 5 ml (120-160 mg BiO_2'ye eşdeğer) dozunda ağızdan alınırlar.

Ayrıca Prostaglandin E_2 ve prostasiklinin mide mukozasında sitoprotektif etkileri vardır.

LAKSATİF VE PURGATİF İLAÇLAR

Midede kısmi olarak emilen yemekler daha sonra protein, karbonhidrat ve yağın emildiği ince barsağa geçerler. Yiyeceklerin ince barsağa geçişi 12-24 saat arasında olup daha sonra kolona geçerler. Kolonda sıvı komponenti emilerek barsak içeriği yarı katı hale gelir. Daha sonra içerik boşaltılır. Barsak içeriğinin barsaklardan geçişi peristaltizm ile olur, relaksasyon ve kontraksiyon dönemleri vardır. Parasempatik stimulasyon peristaltik aktiviteyi arttırır, sempatik stimulasyon ise azaltır. Kabızlık durumlarında dışkılama sıklığı azalmıştır ve barsak içeriği normalden katıdır. Bu nedenle dışkılamayı sağlamak amacıyla bazı durumlarda ilaç kullanımı gerekli olur. Altta yatan bir hastalık veya ilaç kullanımı yoksa, fonksiyonel kabızlık öncelikle lifli diyet, yeterli sıvı alımı ve yeterli fiziksel egzersiz ile tedavi edilmeye çalışılmalıdır. Ancak bu mümkün olmazsa laksatif ilaçlardan yararlanılabilir. Sekonder kabızlık hallerinde ise öncelikle kabızlığa neden olan altta yatan hastalığın tedavisi gereklidir.

Laksatifler feçesin yumuşamasını sağlayan ve böylece defekasyon sırasında atılmasını kolaylaştıran ilaçlardır. Purgatifler (katartikler) ise feçesin sulu kalmasını sağlayan ve istem dışı olarak hızlı bir şekilde atılmasına neden olan ilaçlardır. Purgatif etki laksatif etkinin şiddetlenmiş şeklidir. laksatif ve purgatif ilaçlar kronik kabızlığın tedavisinde, fıtık ve çeşitli kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ıkınmanın zararlı olduğu hastalarda, hemoroid ve diğer anorektal hastalıklarda ameliyat öncesi ve sonrası dönemde feçesi yumuşatmak amacıyla, kolonun divertiküler hastalığında ve irritabl kolon hastalığında kullanılırlar.

Başlıca laksatif ve purgatif ilaçlar şunlardır:

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

1) Yumuşatıcı laksatifler

a) Lubrikanlar

b) Nemlendiriciler

2) Kitle oluşturan laksatifler

3) Osmotik laksatif- purgatifler

4) Stimülan laksatif- prugatifler

Sıvı vazelin: Mide-barsak kanalında sindirilmez; absorbsiyonu hiç denecek kadar az olduğundan barsağa ulaşarak feçesi ve mukoza yüzeyini yağlayıp feçesin atılmasını kolaylaştırır. Sıvı vazelin bu yüzeyel yan etkisinin yanısıra feçesin kitlesi içerisine emülsiyon şeklinde sokulmak suretiyle de onun yumuşamasını sağlar. Ağız yolundan başka, enema şeklinde rektal yoldan da verilebilir.

Gliserin, zeytinyağı, pamuk yağı ve sıvı bitkisel yağlar kısmen kaydırıcı (lubrikan) etki sonucu ve kısmen de lokal stimülasyon sonucu defekasyonu kolaylaştırabilir.

Dokuzat sodyum, dokuzat potasyum gibi nemlendirici ilaçlar barsak suyu ile yağların feçes kitlesi içine kolayca nüfuz etmesini sağlarlar ve böylece feçesin yumuşak kalmasına neden olurlar. Etkileri alınmaya başlandıktan sonra 1 - 2 gün içinde belirgin duruma gelir.

2) Kitle oluşturan laksatifler:

Mide-barsak kanalında sindirilmeyen ve absorbe olmayan bitkisel kaynaklı heterojen polisakkaritlerdir. Su ile temasa geçtiklerinde su tutarak şişer, kitleleri artar böylece feçesin yumuşak kalmasını sağlarlar. Metilselüloz ve sodyum karboksimetilselüloz, agar, kepek bu gruptan maddelerdir.

3) Osmotik laksatif-purgatifler:

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Barsakta absorbe edilmeden kalan bu ilaçlar beraberinde su tutarak feçesin sulu kalmasına neden olur ve ayrıca barsak çeperinin gerilmesi sonucu motiliteyi arttırırlar. Osmotik etkili ilaçlar en çabuk etkili purgatiflerdir. Bu grupta magnezyum sülfat, magnezyum sitrat, sorbitol ve mannitol vardır.

4) Stimülan laksatif ve purgatifler:

Barsak mukozası üzerinde tahriş edici etki yaparlar. Bazılarının temas ettikleri yerlerde duyusal sinir uçlarını, düz kas tabakaları arasında yer alan parasempatik ganglion hücrelerini stimüle etmek yoluyla barsak motilitesini hızlandırdıkları düşünülmektedir.

Bisakodil: Supozituar veya enema şeklinde kullanılır, 15 dakika içinde ishale neden olur.

Fenolftalein: Kalın barsağı stimüle eder, su kaybına neden olur. Epitel hücrelerinde zedelenmeye neden olabilir.

Hind yağı: Ağız yolundan kullanılır. Etkisi çabuk ve kuvvetlidir. Tadı ve kokusu hoş olmadığından meyva suları içinde verilir.

Sinameki: Bu bitkinin yaprağı ve meyvaları ile bunlardan elde edilen senotid A, senotid B ve senokot adlı ilaçlar hafif etkili maddelerdir.

İnce ve kalın barsağın emme kapasitesinin üzerindeki miktarda izotonik tuzlu su kısa zamanda alınırsa purgatif etki yapar.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

ANTİDİYAREİK İLAÇLAR

Diyare feçesin belirgin şekilde sıvılaşması ve defekasyon sıklığının artması ile karakterize bir durumdur. Diyarenin uzun sürmesi sonucunda dehidratasyon, hipokalemi ve metabolik asidoz gibi birçok bozukluklar ortaya çıkabilir.

Diyareye yol açan etkenler arasında çeşitli bakteriler, diğer mikroorganizmalar, besinler içinde oluşan zehirler, çeşitli ilaçlar ve kimyasal etkenler, barsakta sindirim enzimlerinin azalması ve safra asidlerinin çoğalması gibi durumlar bulunur. Mümkün olduğunca diyareye karşı nedene dönük tedavi uygulanır ancak bu yapılamıyorsa ve diyare ileri derecede sıvı ve elektrolit kaybına neden oluyorsa antidiyareik ilaç kullanılır. Bu ilaçlarla birlikte uygun bir sıvı ile elektrolit tedavisi yapılır.

Opiyatlar ve Diğer Opioidler:

Kalın barsakta sirküler düz kaslarda spazm yapmak, itici peristaltik hareketleri inhibe etmek ve artmış olan sıvı salgılanmasını azaltmak suretiyle antidiyareik etki yaparlar. En çabuk ve en güçlü etki yapan antidiyareik ilaçlardır. Akut diyare olgularında kısa süre kullanılmaları halinde bağımlılık yapma potansiyelleri bir sorun oluşturmaz. Kronik diyare gibi uzun süre kullanılmalarını gerektiren durumlarda bağımlılık oluşması mümkündür. Opyum tentürü, paregorik eliksir, kodein, difenoksilat ve loperamid antidiyareik opioid ilaçlardır. Bu grup ilaçların en yenisi olan loperamid bağımlılık yapma potansiyeli en düşük olandır.

Parasempatolitik (Antikolinerjik) İlaçlar:

Atropin ve benzeri ilaçlar terapötik doz aralığının üst sınırına yakın dozlarda birçok yan tesir pahasına barsaklarda peristaltik hareketleri azaltarak zayıf antidiyareik etki fakat güçlü antispazmodik etki yaparlar. Diyarenin rutin tedavisi için değil ona eşlik eden spazm ve kolik hallerinin giderilmesi için kullanılabilirler.

Absorban ve Kitle Oluşturan İlaçlar:

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Bizmut bileşikleri, metilselüloz ve benzerleri çeşitli yollarla feçesin kıvamını koyulaştırarak etkilerini gösterirler.

EMETİK VE ANTİEMETİK İLAÇLAR:

Kusma, mide ve ince barsağın üst kısmının içeriğinin diyafragma ve karın kaslarının kasılması sonucu ağız yolundan boşalmasıdır. Kusmayla birlikte olan bulantı ve diğer otonom sinir sistemini ilgilendiren durumların hepsine emezis denilir. Antiemetik ilaçlar emezis halini önleyen veya ortadan kaldıran ilaçlardır. Etki yerleri genellikle santral sinir sistemidir. Kusma nörofizyolojik açıdan karmaşık bir reflekstir ve beyin sayında bulunan kusma merkezi tarafından kontrol edilir. Bulantı ve kusma bir hastalık değil, çeşitli hastalıkların semptom ve işaretlerinden biridir.

Emetik ilaçlar:

Ağızdan alınan maddelerle olan akut zehirlenmelerin tedavisi gibi kısıtlı bir amaçla hastayı kusturmak için kullanılan Apomorfin ve bitkisel kaynaklı bir ilaç olan İpeka bu gruptandır.

Antiemetik ilaçlar:

Çeşitle hastalıklar, zehirlenme, taşıt tutması ve bazen gebelik sırasında oluşan devamlı emezis hallerinin önlenmesi veya tedavisi için kullanılan ilaçlardır. Emezis oluşturan etkenlerin farklı yollarla etki yapmaları gibi, antiemetik ilaçlar da değişik mekanizmalarla etki ederler.

Bundan dolayı belirli durumlarda bir antiemetik ilaç türü etkili olduğu halde diğer tür antiemetikler etkisiz kalabilir

Skopolamin: Parasempatolitik etkili bir Belladon Alkoloididir. Taşıt tutmasının yarattığı emezisi önlemek için kullanılır.

Antihistaminikler: Taşıt tutması ve vestibüler kaynaklı diğer bulantı kusma halleri, gebelik kusmaları, post-operatif kusmalar gibi durumlarda kullanılabilirler.

Nöroleptik ilaçlar: Özellikle metabolik (üre gibi) veya eksojen toksinlerin yaptığı emeziste, radyasyon hastalığında, antineoplastik ilaçlarla tedavi sırasında veya ameliyatlardan sonra ortaya çıkan bulantı ve kusmalara karşı kullanılırlar. Trimetobenzamid, metoklopromid, domperidon bu amaçla kullanılan ilaçlardandır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

8. VİTAMİNLER

Vitaminler vücutta bazı metabolik olayların sürdürülmesi için gerekli maddelerdir. Genellikle besinler içinde, gerektiğinde de ilaç şeklinde alınırlar. İnsanda yalnızca bazı vitaminlerin eksikliğine bağlı hastalıklar tanımlanmıştır. Öte yandan bazı vitaminlerle de zehirlenmeler olabilir. Bu nedenle vitaminlerin bilinçsiz kullanımı gereksiz ve bazen de tehlikelidir.

Vitaminler çözünürlüklerine göre ikiye ayrılırlar: a) Yağda çözünen vitaminler: A, D, E ve K vitaminleri. b) Suda çözünen vitaminler: B kompleks vitaminleri, C vitamini ve folik asid.

Suda çözünen vitaminler genellikle bitkisel besinlerde (sebzeler, meyveler, hububat), yağda çözünenler ise et, yumurta, süt ve sakatat gibi hayvansal gıdalarda bulunur. Aktif vitamin D_3, niasin, K vitamini piridoksin ve tiamin gibi bazı vitaminler ise vücutta sentez edilirler. Dengeli bir diyet genellikle günlük vitamin gereksinimini karşılar. İnsanda günlük vitamin gereksiniminin arttığı durumlar ise şunlardır: Gebelik, laktasyon, büyüme, aşırı kas çalışması gibi metabolizmanın hızlandığı fizyolojik durumlar; ağır veya uzun süren hafif ateşli hastalıklar, travma, hipertiroidizm, ağır doku yıkımı gibi metabolizmanın hızlandığı patolojik durumlar; dengesiz diyetle beslenme; bazı gastrointestinal hastalıklara veya alınan ilaçlara bağlı olarak biyoyararlanımın bozulduğu durumlar; genetik ve diğer kişisel özelliklere bağlı olarak; iklim ve coğrafi bölge farklılıkları; antivitamin niteliğindeki ilaçlarla tedavi.

Besin içinde kişinin gereksinimine yetecek vitamin bulunmaması; vitaminlerin absorpsiyonunun bozulması veya gereksinimin artması durumlarında belirgin vitamin eksiklikleri görülebilir.

Öte yandan vitaminler toplumumuzda tehlikesiz sanılarak sıklıkla

suistimal edilmektedirler. Oysa A ve D vitaminlerinin aşırı dozda alınması zehirlenmelere (hipervitaminoz) neden olmaktadır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Yağda çözünen vitaminler:

A vitamini (Retinol):

Et, balık, sakatat, süt, tereyağı, yumurta gibi hayvansal besinlerde bulunur. Ayrıca sarı ve kırmızı renkli bazı sebze ve meyvelerde (örn. havuç, domates, elma, kayısı, şeftali, balkabağı) A vitamini prekürsörleri (provitaminler) bulunur. Görme ve epitel hücrelerinin normal durumlarının sürdürülmesi olaylarında A vitaminin önemli rolü vardır. Antineoplastik etkisi olduğu ileri sürülmüşse de insanda böyle bir etkinlikle ilgili yeterli kanıt yoktur.

Retinol içeren kapsül, draje ve damla şeklinde müstahzarlar vardır. Malabsorpsiyon ve eksiklik hallerinde parenteral yoldan da kullanılabilir. En önemli kullanımı gebelik, laktasyon, bebeklerde malabsorpsiyon ve malnütrisyondur. Ayrıca sentetik A vitamini analogları "akne vulgaris" tedavisinde kullanılmaktadır.

Besinler içinde fazla miktarda alınması zehirlenme yapmaz. Ancak retinol müstahzarlarının aşırı dozda kullanılması akut ve kronik zehirlenmeye neden olabilir. Akut zehirlenme durumlarında bebeklerde kafa içi basıcı artar, erişkinlerde bulantı, kusma, başağrısı, başdönmesi, uyuşukluk, ciltte eritemler ve soyulmalar görülür. Kronik zehirlenmeye bağlı olarak da benzer belirtiler ortaya çıkar. Çocuklarda büyümenin durması ve zeka geriliği gibi kalıcı bozukluklar saptanmıştır.

D vitamini:

Bu vitamin aslında vücutta kalsiyum dengesinde önemli rol oynayan bir hormondur. Yanlış olarak halen vitamin olarak anılmaktadır. Diyetle alınan veya citte ultraviyole ışınlarının yardımıyla sentez edilen provitamin (kolekalsiferol) karaciğerde ve böbrekte kademeli olarak aktive edilir. Kalsiyumun barsaktan absorpsiyonunu ve kemiklerden mobili-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

zasyonunu kontrol eder. Güneşli iklimlerde yaşayan kişilerde eksikliği pek görülmez. Yeterli güneş ışığına maruz kalmayan, özellikle de gereksinimi artmış kişilerde eksikliği ortaya çıkar. Bu tabloya çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalazi denir. Gerek profilaksi, gerekse tedavi amacıyla kullanılmak üzere hazırlanmış müstahzarları vardır.

E vitamini (tokoferoller):

Hububat taneleri, bitkisel sıvı yağlar, bitkisel margarinler, et, hayvansal yağlar, sakatat, balık eti ve yumurtada bulunur. Kızartma, kaynatma, saklama sırasında önemli ölçüde parçalanır. Anne sütünde oldukça fazladır. İnsanda fizyolojik önemi henüz çok ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Yeni doğanlarda ve bebeklerde görülen bir hematolojik sendromun tedavisinde, ve prematüre yenidoğanlarda oksijen inhalasyon tedavisine bağlı olarak gelişen retrolental fibroplazinin profilaksisinde kullanılmaktadır. Oral ve parenteral müstahzarları vardır. Öte yandan E vitamini besinlerde çok yaygın olarak bulunduğu için dengesiz bir diyetle beslenenlerde dahi günlük gereksinim diyetle karşılanabilir.

K vitamini:

K_1 vitamini yeşil bitkiler tarafından sentez edilir. K_2 vitamini insanda terminal ileumda ve kolonda bulunan barsak florası bakterileri tarafından yapılır. K_3 vitamini ise suda çözünen sentetik K vitaminidir. İnsanda barsak florası tarafından sentez edilene ek olarak besinlerle de alınır. Kanın pıhtılaşmasında önemli rol oynar. Ayrıca kemiklerde kalsiyum çökmesi ile ilgili olarak da fizyolojik önemi olduğu bulunmuştur. Hem vücutta sentez edildiği, hem de yaygın olarak besinlerde bulunduğu için eksikliği sık görülmez. Ancak eksiklik hallerinde kanamalar görülür. Oral ve parenteral müstahzarları vardır. Oral antikoagülan ilaçlar etkilerini K vitamini üzerinden gösterdiklerinden bu ilaçların aşırı dozda kullanılmasına bağlı kanamalarda K vitamini tedavi edicidir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Suda çözünen vitaminler:

C vitamini (askorbik asid):

İnsanda vücutta sentez edilmez. Limon, portakal, greyfurt gibi turunçgillerde en fazla olmak üzere meyve ve sebzelerde bulunur. Bu meyve ve sebzelerin bayatlaması, ısıya maruz kalması, doğranması C vitamini içeriklerinin azalmasına neden olur. Kollagen sentezinde gereklidir. Bu nedenle yara iyileşmesini, yanık ve travmalardan sonra lezyonların düzelmesini hızlandırır. Ayrıca ağır infeksiyon ve diğer stres hallerinde strese karşı hormonol reaksiyonda katkısının bulunduğu iddia edilmektedir.

Uzun süre yetersiz C vitamini alınması "skorbüt" denilen hastalığa neden olur. Bu hastalık tedavi edilmediği takdirde konvülsiyonlar, koma ve ölüme yol açabilir. Gereksinimin arttığı hallerde C vitamini alınmalıdır. Ancak gerektiğinden fazla alındığında ise böbreklerden itrahı hızlanır. Oral ve parenteral müstahzarları vardır. Skorbütün proflaksisinde ve tedavisinde, yanık tedavisinde, methemoglobinemi tedavisinde ve idrarı asitleştirmek amacıyla kullanılır. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında koruyucu rolü bilimsel dayanaktan yoksundur.

B kompleks vitaminleri:

Bu gruptaki vitaminler şunlardır: tiamin (B_1 vitamini), riboflavin (B_2 vitamini), piridoksin (B_6 vitamini), niasin ve niasinamid, biotin, kobalaminler (B_{12} vitamini).

Tiamin: Tane halindeki hububat türlerinde (pirinç, buğdaş) özellikle kabuk (kepek) kısmında, mayada, az miktarda da et ve karaciğerde bulunur. Özellikle santral ve periferik sinir sistemi hücrelerinin işlevi için gereklidir. Besinlerle yetersiz alınması halinde, gereksinimin arttığı durumlarda, uzun süren kusma, gastrektomi, mide kanseri, pilor obstrüksiyonu ve kronik ishal gibi emiliminin azaldığı hallerde ve kronik al-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

koliklerde tiamin eksikliği belirtileri görülür. Bunlar çabuk yorulma, bellek zayıflaması, uyku bozukluğu, ağrı, iştahsızlık, sindirim bozuklukları ve konstipasyon şeklinde hafif belirtiler olabileceği gibi, belirgin eksiklik halinde ise "beri beri" adı verilen sendrom ortaya çıkar. Bu hastalık tiamin tedavisine hızla yanıt verir. Oral ve parenteral kullanıma uygun müstahzarları vardır.

Riboflavin: Süt ve sütün fermentasyon ürünlerinde bol miktarda, mayada, et ve sakatatta, az miktarda ancak yaygın olarak da bitkisel gıdalarda bulunur. Eksikliği en sık görülen vitamindir. Ancak eksiklik belirtileri hafiftir. Dudakların birleşme yerinde, dilde ve yanakta mukoza iltihabı, kornea iltihabı, vücudun çeşitli bölgelerinde dermatit ve anemi görülebilir. Genellikle eksikliği diğer B vitaminleriyle birlikte bulunduğundan müstahzarlarında da tek başına bulunmaz. Oral yoldan kullanımı yeterli tedavi sağlar.

Piridoksin: Maya ve hububatta en fazla, yeşil yapraklı sebzelerde, sütte ve yumurtada daha az bulunur. Ek olarak barsak florasında sentez edilen piridoksin de emilir. Vücutda bazı absorpsiyon, metabolizma ve transport olaylarında rolü vardır. Normalde eksikliği sık görülmez. Gereksinimin arttığı durumlarda ve bazı ilaçlara bağlı olarak (örn. izoniazid, hidralazin, penisilamin) piridoksin eksikliği görülebilir. Eksiklik hallerinde periferik nörit, konvülsiyonlar, anemi, cilt ve mukoza lezyonları olur. Oral ve parenteral müstahzarları vardır. Eksiklik belirtilerinin giderilmesi için ve izoniazid, v.b. ilaçların kullanımı sırasında profilaktik olarak kullanılır.

Niasin (nikotinik asid) ve niasinamid (nikotinamid): Maya, et, sakatat, süt, tavuk eti, yumurta, domates ve yeşil yapraklı sebzelerde bulunur; barsakta bakteriler tarafından ve karaciğerde triptofandan sentez edilir. Sinir sistemi, cilt ve mukozaların normal durumlarını sürdürmeleri için gereklidir. Niasin ve proteinden fakir diyetle beslenme, kronik diyare, karaciğer sirozu, parenteral glukozla beslenme, izoiazid tedavisi ve karsinoid tümör eksikliğine yol açabilir. Belirgin eksikliğine "pellegra" adı verilir. Pellegralı hastalarda dermatit ve stomatit, gastrointestinal

bozukluklar ve demans, halusinasyonlar gibi santral sinir sistemi ile ilgili belirtiler ortaya çıkar. Oral veya parenteral yoldan pellegra tedavisinde niasin veya niasinamid, ayrıca vazodilatör ve hipolipidemik ilaç olarak da niasin kullanılır.

Biotin: Besinlerde yaygın olarak bulunur. Barsak florası tarafından da sentez edilir. Parenteral beslenme, barsak rezeksiyonu ve bazı metabolik bozukluklar dışında eksikliği görülmez. Eksiklik hallerinde oral yoldan kullanılır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ 1883

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

9. ANEMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Demir eksikliği anemisi

Demir kanda kırmızı küreler içinde bulunan hemoglobinin esansiyel bileşenlerinden biridir. Hemoglobin vücutta oksijenin akciğerlerden dokulara taşınmasını sağlar. Yıkılan eritrositlerden açığa çıkan demir yeni hemoglobin yapımında kullanılır. Ayrıca az bir kısım demir de depolarda tutulur. Ağızdan alınan demir midede ferröz hale çevrilir ve ince barsakların üst bölümünden emilir. Bu arada barsak duvarında ferritin adlı proteinle gevşek bir bağ yapar. Kanla kemik iliğine taşınır ve burada hemoglobin sentezinde kullanılır.

Kadınlarda menstruasyon kanaması gibi fizyolojik olaylar veya gastrointestinal kanamalarda olduğu gibi patolojik durumlarda kronik olarak demir kaybedilir. Gebelik sırasında ise annenin demiri bebek tarafından da paylaşılacağından anneye ek demir verilmezse demir eksikliği ortaya çıkar. Bütün bu durumların sonucunda ortaya "demir eksikliği anemisi" çıkar. Demir eksikliği anemisinin profilaksisinde ve tedavisinde demir tuzları kullanılır. Bunlar genellikle oral yoldan, nadiren de parenteral olarak verilir.

Ferröz sülfat, ferröz glukonat, ferröz glisin sülfat, demir-dekstran, demir-sorbitol sitrat şeklinde demir müstahzarları vardır. Ağızdan alınan demir müstahzarları genellikle renkli drajeler halinde olduğundan çocuklar tarafından şeker sanılarak çok miktarda yutulması sonucu zehirlenmeler olabilir.

Diğer tipte anemilerin tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Vitamin $B1_{12}$ (kobalaminler):

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İnsanda siyanokobalamin eksikliği halinde görülen anemi tipine pernisyöz anemi denir. Bu aneminin nedeninin barsaktan kobalamin emiliminde bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Pernisiyöz anemili hastalarda midede sentez edilen ve barsaktan kobalamin emilimi için gerekli olan intrinsik faktör yapımında eksiklik olduğu bulunmuştur.

Tedavide parenteral olarak kobalamin kullanılır. Bu amaçla kullanmak üzere hidroksokobalamin ve siyanokobalamin müstahzarları vardır.

Folik asid:

Folik asid bitkisel ve hayvansal kaynaklı besinlerle alınır ve barsakta bakteriler tarafından sentez edilir. Vitamin gereksiniminin arttığı durumlarda ve malabsorpsiyon olgularında eksikliği görülebilir. Folik asid eritrositlerin olgunlaşması için gereklidir. Bu nedenle eksikliğinde megaloblastik anemi gelişir. Tedavi amacıyla folik asid oral veya parenteral olarak verilir. Ancak pernisyöz anemi olgularında kullanılırsa anemiyi düzelttiği halde nörolojik bulguların daha da kötülüşmesine neden olur. Folik asid tedavisine başlanmadan önce ayırıcı tanı dikkatle yapılmalıdır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

10. ENDOKRİN SİSTEME ETKİLİ İLAÇLAR

Endokrin bezler tarafından kan dolaşımı içine salgılanarak vücudun diğer hücrelerinde fizyolojik kontrol görevi yapan aktif kimyasal maddelere hormon adı verilir. Hormonlar, kendilerine duyarlı olan hedef hücrelerindeki reseptörlerini aktive ederek etkilerini oluştururlar. Bazı hormonların etkileri saniyeler içinde ortaya çıkar, bazılarının etkilerinin başlaması için saatler, hatta günler gerekebilir.

Sinir sistemi ile endokrin sistem arasında sıkı bir ilişki vardır. Sinir sisteminden gelen uyarıların hormonların salgılanma hızı üzerine önemli etkileri vardır ve ayrıca beynin bazı alanları da (hipotalamus gibi) bir endokrin organ gibi işlev görerek çeşitli hormonlar salgılarlar.

Hormonlar, üremenin sağlanması, büyüme ve gelişmenin gerçekleştirilmesi, değişen iç ve dış koşullara uyumun sağlanması ve sürdürülmesi, enerji üretimi, tüketimi ve depolanması gibi başlıca 4 ana olayın düzenlenmesinde rol oynarlar.

HORMONLARIN SINIFLANDIRILMASI

Hormonlar kimyasal yapılarına göre başlıca üç sınıfa ayrılırlar:

1) Peptid hormonlar (insülin, v.b.)

2) Steroid hormonlar (kortizon, v.b.)

3) Amino asid hormonlar (katekolaminler, tiroid hormonlar)

Fizikokimyasal özelliklerine göre hormonları iki sınıfa da ayırabiliriz:

1) Suda çözünür hormonlar (peptidler ve katekolaminler)

2) Lipidde çözünür hormonlar (steroidler ve tiroid hormonları)

HORMON RESEPTÖRLERİ

Reseptörlerin lokalizasyonu çeşitli hormon türleri için aşağıdaki gibidir:

1) Membran: Peptid hormonlar ile katekolaminlerin reseptörleri membranda bulunur.

2) Sitoplazma: Steroid hormonların reseptörleri sitoplazmada yer alır.

3) Nukleus: Tiroid hormonlarının reseptörleri nukleusta yer alır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Peptid Hormonların Ve Katekolaminlerin Etki Mekanizması

Peptidler ve katekolaminler suda çözünür hormonlar olup reseptörleri hedef hücrelerin sitoplazma membranının dış yüzeyinde bulunur. Bu reseptörler bazı efektör moleküllerle kenetlenmiş durumdadır. Hormonlar bu efektör moleküller aracılığıyla etkilerini oluştururlar.

Efektör molekülleri şöylece sıralayabiliriz:

1) Enzimler: Bu enzimler sitoplazma membranında yerleşmişlerdir ve ikincil ulak oluştururlar. Peptid hormonların çoğu, kendilerine özgü reseptörlerine bağlandıktan sonra hedef hücrelerin membranının iç yüzünde yer alan adenilat siklaz enzimini aktive ederek ATP'nin siklik 3,5-adenozin monofosfat SAMP dönüşümünü arttırırlar. Siklik AMP bir hücre içi hormonal mediatör, yani ikincil ulak işlevi görmektedir. Oluşan siklik AMP diğer enzimleri de aktive eder. Her hedef hücre tipinde siklik AMP'ye yanıt olarak ortaya çıkan özgün etki, hücre içi mekanizmalarının türüne bağlıdır.

Bazı hücreler bir enzim setini, diğerleri ise farklı bir enzim setini içermektedirler. Buna bağlı olarak farklı hedef hücrelerde farklı işlevler ortaya çıkmaktadır. Diğer bir enzim guanilat siklaz'dır. Hücre membranında ve sitoplazmada bulunan bu enzim ile onun oluşturduğu siklik guanozin monofosfat'ın (sGMP) son yıllarda bazı hormonların etkisine aracılık ettiği gösterilmiştir.

2) Kalsiyum kanalları: Reseptörlerin hormon molekülleri tarafından aktivasyonu sonucu membranda bulunan kalsiyum kanalları ile hücre içine giren kalsiyum iyonları da ikincil ulak işlevi görür.

3) Fosfoinozitidaz C: Bazı hormon reseptörlerinin aktivasyonu sonucu bu enzim aktive edilir. Aktive edilen fosfoinozitidaz C membran fosfolipidleri arasında yer alan fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat'ın hidrolizine yol açar. Hidroliz sonucu diasilgliserol ve inozitol trifosfat oluşur. Bu iki farklı ikincil ulak hücre içinde başka enzimleri aktive eder.

4) Taşıyıcı protein molekülleri: Bu moleküller hormon reseptörleri-

nin aktivasyonu sonucu stimüle edilirler ve hedef hücre membranında glukoz, aminoasit, sodyum, kalsiyum ve iyodürün enerjiye bağımlı olarak aktif transportunu gerçekleştirirler.

İnsülin gibi bazı hormonların ikincil ulağı olup olmadığı henüz kesinlik kazanmamıştır. Bu tür hormonların reseptörüyle birleşmesinden sonra, aktive edilen reseptörün hücre içine geçerek protein kinaz etkinliği göstermesi, yani aynı zamanda ikinci ulak işlevi görmesi olası gibi gözükmektedir.

Steroid Ve Tiroid Hormonların Etki Mekanizması

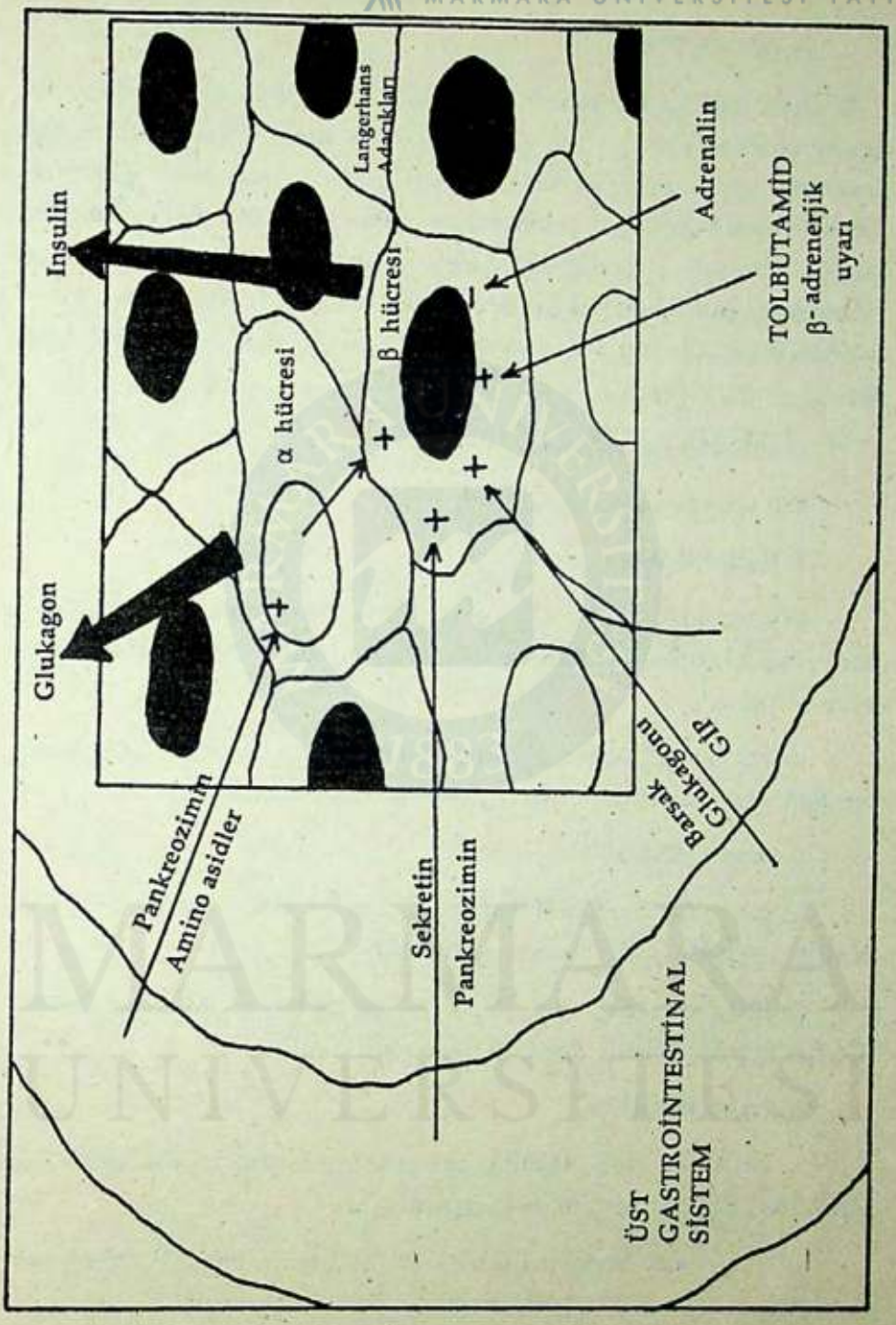
Steroid hormonlar sitoplazma içinde yer alan reseptörüyle birleştikten sonra reseptör-hormon kompleksi çekirdek içine taşınır. Bu kompleks, çekirdek kromatini üzerinde yer alan ve akseptör adı verilen bağlanma yerine bağlanarak DNA zinciri üzerindeki özel genlerle etkileşir ve bunun sonucunda yapımı artan mRNA'ların taşıdığı mesaja göre ribozomlarda özel proteinlerin sentezi hızlanır.

Tiroid hormonları ise doğrudan doğruya hücre çekirdeğine taşınırlar ve DNA zinciri üzerindeki özel genlerle etkileşerek özel mRNA'ların ve sonuçta özel proteinlerin sentezini arttırırlar.

İNSÜLİN

İnsülin vücuttaki bütün dokuları etkileyip glukoz, aminoasitler ve lipidler gibi maddelerin hücre içinde depo edilmesini sağlayan anabolik ve antikatabolik bir hormondur. Pankreasdaki beta hücrelerinde sentezlenir. Bir ünite insülin, aç bırakılmış 2 kg ağırlığındaki bir tavşanda glisemiyi 120 mg/dl' den, 45 mg/dl'ye düşüren insülin miktarıdır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 10. İnsülin yapımını ve salgılanmasını stimüle (+) ve inhibe (-) eden faktörler.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İnsülinin Etkileri:

İnsülinin karbonhidrat metabolizmasıyla ilgili en önemli etkisi hücrelere (özellikle çizgili kaslara) glukoz girişini arttırarak glukoz kullanımını sağlamasıdır. Ayrıca glikojenin glukoza yıkılmasını (glikojenoliz) ve glukoneojenezi, yani pirüvat ve amino asitlerden glukoz yapımını engeller. Bu şekilde kan glikoz düzeyini sabit tutar. Yağ metabolizması üzerinde de çeşitli etkileri vardır. Lipolizi engeller. Lipojenezi arttırır ve antiketojenik etki gösterir. İnsülin protein sentezini arttırır (anabolik etki).

İnsülin Preparatları:

Cilt altından enjekte edilirler.

1. Kısa Etkililer

a) Nötral regüler insülin: etkisi 15 - 30 dakikada başlar, 5-7 saat sürer, diğer insülinlerle karışır. İntravenöz olarak uygulanabilen tek insulin türüdür.

b) Semilente insülin: Etkisi 30-60 dakikada başlar, 12-16 saat sürer. Sadece lente insülinler ve regüler insülinle karıştırılabilir.

2. Orta Etkililer

a) İzofan insülin (NPH insülin): Etkisi 2-4 saatte başlar, 18- 24 saat sürer. Regüler insülin ile karıştırılabilir.

b) Karma lente insülin: Etkisi 2-4 saatte başlar, 18-24 saat sürer. Regüler insülin ve lente insülinlerle karıştırılabilir.

3. Uzun Etkililer

a) Protamin çinko insülin: Etkisi 7 saatte başlar, yaklaşık 32-36 saat sürer. Regüler insülin ile karıştırılabilir.

b) Ultralente insülin: Etkisi 7 saatte başlar, yaklaşık 25-36 şaat sürer. Regüler insülin ve lente insülinler ile karıştırılabilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İnsülinin Yan Etkileri:

İnsülin tedavisinin en sık görülen yan etkisi hipoglisemidir. Hipoglisemi diyabetli kişilerde ölüm sebebi olarak karşımıza çıkabilir. İnsülin enjeksiyonları alerjik reaksiyonlara yol açabilir. En sık görülen alerjik reaksiyon enjeksiyon yerinde kaşınma ve batma şeklindedir. İnsülin sürekli aynı noktaya enjekte edildiğinde bazen lipoatrofiye yol açabilir. Bazı hastalarda ise lokal lipojenik etkisine bağlı olarak lipohipertrofiye yol açabilir. Uzun süre tedavi görmemiş hastalarda tedaviye başlayınca gözdeki osmotik dengenin bozulması sonucu presbiyopi (görme bozukluğu) ortaya çıkabilir, bu durum bir süre içinde kendiliğinden geçer. İnsüline zamanla rezistans gelişebilir.

ORAL ANTİDİYABETİKLER

1) Sulfonilüre grubu: Depolanmış insülini salıverdirirler. Ayrıca hedef hücrelerde insülinin etkinliğini arttırırlar.

1. Kuşak Sülfonilüre Grubu:

1. Tolbutamid: Etkisi en kısa olanıdır. Etki süresi 6-12 saat sürer.

2. Asetoheksamid: Etki süresi 12-16 saattir.

3. Tolazamid: Etki süresi 24 saattir.

4. Klorpropamid: Etkisi en uzun süren oral antidiyabetiktir. Su tutucu etkisi vardır.

2. Kuşak Sulfonilüre Grubu:

1. Gliburid (Glibenklamid): Hipoglisemik etkinliği en güçlüdür.

2. Glipizid

3. Glikazid

4. Glibornurid

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Yan Etkileri:

Sülfonilüreler mide-barsak kanalında tahrişe yol açarak bulantı, kusma ve diyareye yol açabilirler. Alerjik reaksiyonlar, kemik iliği depresyonu ve ona bağlı lökopeni ve trombositopeni oluşturabilirler. Aşırı dozda ilaç alınması, karaciğer ve böbrek yetmezliğinin bulunması, hipoglisemi yapma potansiyeli bulunan ilaçların (propranolol ve diğer β- adrenerjik reseptör blokerleri gibi) birlikte kullanılması durumunda hipoglisemi ortaya çıkar. Bazı kişilerde klorpropamid veya tolbutamid ile birlikte alkol alındığında alkole dayanıksızlık ortaya çıkabilir. Bu yan etkinin en göze çarpan belirtisi yüzde kızarmadır. Klorpropamid ve tolazamid vücutta su tutulmasına neden olabilir. Gebeliğin ilk trimestrinde kullanıldıklarında teratojenik etkiye yol açarlar. Bu yüzden ilk trimesterde kullanılmamalıdırlar.

2) Biguanid Bileşikleri: Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir.

1. Fenformin: Laktik asidoz yapar.

2. Metformin: Fenformine oranla daha seyrek laktik asidoz yapar. Bu grubun teratojenik etki potansiyeli vardır.

ADRENOKORTİKAL HORMONLAR:

Adrenal korteksten salgılanan adrenokortikal hormonlar steroid yapısında hormonlardır. Adrenal korteks üç tabakadan oluşmaktadır. En dışta zona glomeruloza, ortada zona fasikülata ve en içte zona retikülaris bulunmaktadır. Zona glomerüloza'dan mineralokortikoidler salgılanır. İnsanda en önemli mineralokortikoid aldosterondur. Diğer bir mineralokortikoid olan dezoksikortikosteron ise az miktarda salgılanır. Zona fasikülata'da ise glukokortikoidler sentez edilirler. İnsanda salgılanan başlıca glukokortikoid kortizol'dur. Zona retikülaris'ten ise adrenal kaynaklı androjenler salgılanmaktadır. Tüm bu hormonlar kolesterolden sentez edilirler. Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler 21 karbon atomu, androjenler ise 19 karbon atomu içerirler.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Doğal Glukokortikoidler

Kortizol (hidrokortizon) ve diğer doğal glukokortikoidler (kortizon gibi) adrenal korteksin zona fasikülata tabakasında sentez edilirler.

İnsanda başlıca doğal glukokortikoid kortizol'dür. Kortizolün salgılanması hipofiz ön lobundan salgılanan adrenokortikotropik hormonun (ACTH) kontrolu altındadır. ACTH ise hipotalamustan salgılanan kortikotropin salıverici hormon (CRH) etkisiyle salınır.

Adrenal korteks ile hipotalamohipofizer sistem arasında negatif bir tepkileşme (negatif feedback) mekanizması vardır, yani kanda kortizol düzeyi arttığında hipotalamus'tan CRH ve hipofiz ön lobundan da ACTH salgılanması inhibe edilir.

CRH, ACTH ve dolayısıyla kortizol salgılanması gün boyu ritmik değişiklikler gösterir. Kortizol salgılanma hızı sabahın erken saatlerinde en yüksek, gece yarısı ise en düşük düzeydedir.

Kortizol, plazmada yaklaşık % 95 oranında kortikosteroid bağlayan globüline bağlı durumdadır. Dolaşımdaki yarılanma ömrü yaklaşık 90 dakika kadardır. Kortizol büyük ölçüde karaciğerde, daha az miktarlarda da böbreklerde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilmektedir.

Yeni (sentetik) glukokortikoidler

Kortizol ve kortizonun güçlü glukokortikoid etkileri dışında belirgin mineralokortikoid etkileri de vardır, yani sodyum ve su tutulmasına yol açarlar. Hem etki süresini uzatmak ve hem de mineralokortikoid etkinliği azaltmak amacıyla yeni glukokortikoidler sentezlenmiştir. Yeni glukokortikoidlerde mineralokortikoid etkinlik çok düşüktür veya hemen hemen hiç yoktur.

Etki mekanizması

Glukokortikoidler hedef hücrelerin nükleusunda bulunan reseptör

protein ile birleşir. Hücre nükleusundaki steroid-reseptör kompleksi sonra kromatine bağlanır. Steroid reseptör-kromatin kompleksi mesenjer RNA (mRNA) oluşumunu stimüle eder. mRNA ise glukokortikoidlerin etkilerine aracılık eden özel proteinlerin sentezini uyarır.

Glukokortikoidlerin etkileri:

Glukokortikoidlerin karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması, üriner ve hemopoetik sistem gibi çeşitli sistemler üzerine etkileri vardır.

1) Karbonhidrat metabolizması: Glukokortikoidler insüline zıt yönde etki yaparlar. Karaciğerde glukoneojenezi arttırırlar. Yağ dokusu hücreleriyle, çizgili kas hücrelerine glukoz girişini azaltırlar ve karaciğerde glikojen depolanmasını arttırırlar.

2) Protein metabolizması: Genellikle antianabolik etki gösterirler, yani protein sentezini inhibe ederler. Protein yıkımını da arttırırlar (Katabolik etki). Karaciğer hücrelerine ise amino asit girişini arttırırlar. Küçük dozlarda çizgili kaslarda protein sentezini artırırırlar. Yüksek dozlarda ise protein sentezini azaltırlar.

3) Yağ metabolizması: Yağ hücresine glukoz girişini azaltırlar. Lipolizi arttırırlar.

4) Antiinflamatuar etkileri: İltihap olaylarını inhibe ederler. Lökositlerin iltihap alanına migrasyonunu inhibe ederler. Lizozom membranlarının parçalanmalarını ve içlerindeki proteolitik enzimlerin çevreye yayılmalarını önlerler. Prostanoidlerin sentezini inhibe ederler.

5) İmmünosupresif etki: Glukokortikoidler fizyolojik konsantrasyonlarda humoral immunite ile ilgili faktörlerin yapımını ve düzeylerini etkilemezler. Yüksek dozlarda antikor oluşumunu azaltıcı etkileri vardır. Hücresel immunite oluşumu ile ilgili mekanizmaların bazılarını inhibe ederler.

6) Renal etkileri: Kortizol su dengesini düzenler. Kortizol yetersizliğinde böbreklerin su atma kapasitesi azalır. Kortizol'ün ayrıca sodyum ve su tutucu etkisi vardır. Bu nedenle ödeme yol açar.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

7) Hematopoietik sistem üzerine etkileri: Glukokortikoidler kemik iliğinde hemoglobinin, eritrositlerin, polimorf nüveli lökositlerin ve trombositlerin yapımını arttırır. Eozinofil ve bazofil lökositlerin, monositler ile lenfositlerin sayısını azaltır.

8) Diğer etkileri: Glukokortikoidlerin SSS'i üzerinde hafif uyarıcı etkisi vardır. Öfori, huzursuzluk ve iştah artmasına yol açarlar. Yüksek dozlarda uzunca bir süre verildiklerinde depresyona neden olabilirler. D vitaminine zıt yönde etki yaparlar. Kalsiyumun barsaklardan emilimini azaltırlar, böbreklerle atılımını ise arttırırlar. Kemiklerde protein matriksinin sentezini inhibe ederler ve ayrıca osteoklastik etkinliği arttırırlar. Bu nedenle osteoporoza yol açarlar. Çocuklarda büyümeyi inhibe ederler. Mide asidinin sekresyonunu arttırırlar ve ülser oluşumuna karşı direnci azaltırlar. Beyin ödemini önlerler.

Glukokortikoidlerin kullanım alanları

Glukokortikoidler yerine koyma şeklinde ya da antiinflamatuar etkileri nedeniyle çok çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılırlar.

1) Yerine koyma tedavisi şeklinde Addison hastalığı denilen primer adrenal korteks yetmezliği, adrenalektomi sonrası, sekonder ve tersiyer adrenokortikol yetmezlik ve konjenital adrenal hiperplazi gibi adrenal fonksiyon bozukluklarında kullanılır.

2) Antiinflamatuar ve immunosupresif etkileri nedeniyle artrit ve tendonit, allerjik hastalıklar ve bronşial astma, cilt hastalıkları (egzema, temas dermatiti v.b.), beyin ödemi, şok, hematolojik hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, akut solunum zorluğu sendromu, hiperkalsemi, idyopatik nefrotik sendrom, malign tümörler gibi endokrin dışı patolojik durumlarda kullanım alanı bulurlar.

Glukokortikoidlerin yan etkileri:

Glikokortikoidler uzun süre ve özellikle yüksek dozda kullanıldık-

larında çeşitli yan etkilere yol açarlar. İyatrojenik Cushing sendromu en önemli yan etkilerden biridir ve ilaç kesilince geçer. Su ve sodyum retansiyonu sonucu ödem ve hipertansiyon görülür. Aldosteron benzeri etkileriyle hipokalemi yapabilirler. Uzun süreli tedavide miyopati osteoporoz görülebilir. Çocuklarda büyümenin supresyonu önemli bir yan tesir olarak karşımıza çıkabilir. Ciltte incelme, yara iyileşmesinin gecikmesi, psişik bozukluklar, infeksiyon gelişmesinin kolaylaşması, göz içi basıncının artması (Glokom), diabet oluşumu, peptik ülser oluşumu, hipokalsemi, kanın koagülasyon yeteneğinin artması glukokortikoid tedavisine bağlı olarak ortaya çıkabilecek istenmeyen etkilerdir.

Kontrendikasyonları

Gözde herpes simpleks infeksiyonu, aktif tüberküloz, infeksiyonlar, peptik ülser, hipertansiyon, osteoporoz, psikoz, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, glokom, tromboflebit, böbrek yetmezliği, gebelik gibi durumlarda glukokortikoidlerin kullanılmaları kontrendikedir.

Uygulama prensipleri

Adrenal korteksin doğal salgılamasını taklit etmek için oral glukokortikoidlerin sabah saat 8 civarında uygulanması tavsiye edilir.

Uzun süreli glukokortikoid tedavisi sırasında ACTH salgısı azalır ve adrenal kortekste atrofi oluşur. Bu nedenle tedavinin birden kesilmesi çok sakıncalıdır. İlaç birden kesildiği taktirde akut adrenal korteks yetmezliğine ait belirtiler ortaya çıkar. Bu nedenle ilacın günlük dozu tedricen ve uzunca bir süre boyunca azaltılmalıdır. İlaç kesildikten sonra adrenal korteksin fonksiyonu 1 yıl içinde normale döner.

Kronik hastalıkların tedavisinde, başlangıçta hastalık kontrol altına alınana kadar glukokortikoid ilaç her gün verilir. Daha sonra gün aşırı ilaç uygulanmasına geçilir. Gün aşırı uygulama, terapötik etkinliğin sürdürülmesi için yeterli olduğu gibi, Cushing sendromu belirtilerinin önlenmesine veya minimum düzeye indirgenmesine de yardımcı olur. Gün aşırı uygulama çocuklarda büyüme hızı azalmasını da önemli derecede önlemektedir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Tablo 5. Glukokortikoidlerin anti inflamatuar ve sodyum tutucu güçleri ile eşdeğer oral dozları

Glukokortikoid	Anti inflamatuar etki gücü	Sodyum tutucu gücü	Eşdeğer oral dozu (mg)
KISA ETKİLİ (12 saat veya daha az)			
- Hidrokortizon	1	1	20
- Kortizon	0.8	0.8	25
ORTA ETKİLİ (12-24 saat)			
- Prednizolon	4	0.7	5
- Prednizon	4	0.7	5
- Metilprednizolon	5	0	4
- Triamsinolon	5	0	4
UZUN ETKİLİ			
- Betametazon	40	0	0.6
- Deksametazon	30	0	0.75

Glukokortikoidler oral, intravenöz, intramüsküler, intraartiküler, lokal (losyon, krem, pomad, süpozituvar, damla) olarak veya inhalasyon yoluyla uygulanırlar.

Kortikotropin (Adrenokortikotropik hormon, ACTH)

Hipofiz ön lobundan salgılanan polipeptid yapısında bir hormon olup adrenal korteksin endokrin fonksiyonunu düzenler. İnsan kortikotropini 39 amino asidden oluşur. ACTH'nın sentetik türevleri de endojen ACTH'nın etkilerini gösterirler ve bu nedenle ilaç olarak kullanılırlar.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Etki mekanizması

Adrenal korteks hücrelerinin membranları üzerinde bulunan kendine özgü reseptörleri uyararak etkilerini oluştururlar.

Etkileri

Ön planda adrenal korteksinde yapılan glukokortikoidlerin sentezini ve salıverilmesini arttırır.

Kullanıldıkları yerler

Kortikosteroidlerin kullanılması gereken durumlarda genellikle glukokortikoidler kortikotropine tercih edilirler. Kortikotropin başlıca, adrenal korteksinin ACTH'ya yanıt verme yeteneğini ölçmek için kullanılır.

Kullanılışı: ACTH polipeptid yapısında olduğu için ağız yoluyla kullanılmaz. Parenteral olarak (i.m. veya i.v.) uygulanır.

Yan etkileri: Yan etkileri oldukça seyrektir. En önemli yan etkisi allerjik reaksiyonlardır. Toksik etkileri doza bağımlıdır ve adrenallerden salıverilen kortikosteroidlerden kaynaklanır.

Mineralokortikoidler

Mineralokortikoidler, böbrekteki etkileri ile sodyum iyonlarını tutan ve potasyum iyonlarının atılımını arttıran hormonlardır. Ana mineralokortikoid hormon aldosteron'dur. Diğer doğal mineralokortikoid hormon ise dezoksikortikosterondur. Aldosteron salgılanması renin-anjiotensin sistemi ile ACTH tarafından düzenlenir.

Diğer bir mineralokortikoid hormon olan fludrokortizon sentetik olarak elde edilir ve adrenal korteks yetmezliğinin tedavisinde en fazla kullanılan bir ilaçtır. Güçlü glukokortikoid ve mineralokortikoid etkinliği vardır ve oral olarak uygulanır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

ANDROJENLER

Testosteron ve diğer androjenler testislerde, adrenal kortekste ve çok az miktarlarda overlerde sentez edilir. Testosteron plazmada % 98 oranında seks hormonu bağlayan globuline (SHBG) bağlanmış durumda bulunur. Testosteron bazı dokularda (prostat, epididimis ve cilt gibi) dihidrotestosterona dönüşerek etkinliği artar.

Testosteron hızla karaciğerde metabolize edildiğinden ağız yolundan verildiğinde etkisi azalır. Bu nedenle parenteral verilmeli veya oral yoldan aktif olan analogları uygulanmalıdır.

Etkileri

Testosteron, erkek fetus ve bebeğin normal gelişimi için gereklidir. Erkekte puberteden itibaren salgılanması artan testosteron dış genital organlar ile ürogenital kanalın virilizasyonu (erkekleşmesi) ve pubertede gelişmesi, pubis, koltukaltı, ekstremitelerde kılların büyümesi ve kalınlaşması, bıyık ve sakalın çıkması, ses kalınlaşması, cildin kalınlaşması ve ciltteki yağ bezlerinin salgısının artması, büyümenin hızlanması gibi androjenik etkilerden sorumludur.

Androjenlerin anabolik etkisi de vardır, yani proteinlerin sentezini arttırır ve aminoasidlerin ve proteinlerin yıkımını inhibe eder. Bu nedenle pubertede çizgili kas kitlesi gelişir ve kas gücü artar. Testosteron ve diğer androjenler çizgili kaslar üzerindeki bu anabolik etkileri nedeniyle sporcular tarafından doping ilacı olarak suistimal edilirler. Androjenler ayrıca kemik iliğinde eritropoiezi stimüle eder, yani alyuvarların yapımını arttırır.

Kullanım alanları

Androjenler erkeklerde hipogonadizm olgularında, aplastik anemide, habis hastalıklar sırasında oluşan anemilerde veya kronik böbrek yetmezliğinde gelişen anemilerde uygulanırlar. Özellikle aplastik anemilerde başarılı sonuçlar alınabilir. Kadınlarda estrojen sekresyonunun veya fonksiyonunun baskılanması için kullanılabilirler.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Yan etkileri

Androjenlerin en önemli yan etkileri virilizasyon adı verilen ve çocuklar ile kadınlarda belirgin olarak ortaya çıkan yan etkilerdir. Bunları şöylece sıralayabiliriz: Ses kalınlaşması, yüz ile vücudun diğer kısımlarında kıllanma, yüzde akne oluşması, klitoris hipertrofisi, menstruasyon bozuklukları.

Androjenler ayrıca kolestatik tipte sarılığa yol açabilirler. Kanda bilirubin düzeyleri, alkalen fosfataz ve SGOT düzeyleri artar.

ESTROJENLER

Kadınlarda overlerde sentez edilen ana estrojen hormon estradiol'dür. Diğer estrojen hormonlar estron ve estriol'dür. Plasenta, adrenal korteksi ve yağ dokusu başta olmak üzere diğer dokularda da estrojen sentezi yapılır ve salgılanır.

Estrojen hormonlar, plazmada albumin ile seks hormonu bağlayan globülin adlı moleküle bağlanırlar.

Etkileri

Estrojenler dişinin normal seksüel gelişimi için gereklidir. Genital yapıların çocukluk çağında büyümesi ve gelişmesinden (vajina, uterus ve tubaların), sekonder seks karakterlerinin ortaya çıkmasından ve puberte sırasında hızlı büyüme, yani boy uzamasından sorumludur. Estrojenlerin metabolik etkileri de vardır. Hücrelerin protein sentezini arttırırlar. Plazmada kolesterol düzeyini düşürürler, trigliserid düzeyini ise arttırırlar. Antiaterosklerotik etkinlik gösteren yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) nin sentezini ve plazmadaki düzeyini arttırır. Hücrelerde glukoz utilizasyonunu inhibe ederler, yani antiinsülinik etkinlik gösterirler. Kemikte kalsiyum rezorbsiyonunu inhibe ederler. Böbrek tubuluslarından sodyum ve su reabsorbsiyonunu arttırırlar.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Estrojen İlaçlar

Estrojen ilaçlar ikiye ayrılırlar:

1) Doğal estrojen ilaçlar
   - Estradiol ve esterleri

2) Sentetik estrojen ilaçlar
   - Etinil estradiol
   - Mestranol
   - Dietilstilbestrol

Kullanım alanları

Östrojen ilaçların başlıca kullanım alanı oral kontrasepsiyondur. Bu amaçla projestinlerle birlikte kullanılırlar. Ateş basması, aşırı terleme, vajina atrofisi gibi postmenapozal dönemde ortaya çıkan klimakterik belirtilerin ortadan kaldırılması için yararlıdırlar.

Ayrıca osteoporoz, amenore, dismenore ve prostat kanserinde kullanılırlar.

Yan etkileri

Östrojen ilaçların en sık görülen yan etkisi bulantıdır. Ayrıca kullanan kişilerde endometrium hiperplazisi, endometrium kanseri, tromboembolizm, hipertansiyon, migren ve epilepsi nöbetlerinde sıklaşma ve kolesistopati gibi istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Teratojenik etkileri nedeniyle gebelerde kontrendikedir.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

PROJESTİNLER

İnsanlarda ana projestin hormon projesterondur. Projesteron overler, testisler ve adrenal kortekste sentez edilir. Karaciğerde hızla metabolize edildiğinden yarılanma ömrü kısadır. Bu nedenle projesteron ağız yoluyla verildiğinde etkisizdir.

Etkileri

Projestinler ovumun döllenmesi ile ilgili olayları kolaylaştırırlar. Ayrıca döllenmiş ovumun uterusta endometriyuma implantasyonunu ve gebeliğin sürdürülmesini sağlarlar. Estrojen ile birlikte gebelik sırasında memelerin süt salgılayan bezlerinin gelişmesine neden olurlar. Estrojenlerin aksine protein ile karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri pek belirgin değildir.

Projestin olarak kullanılan ilaçlar

1) Projesteron ve türevleri:

Projesteron: Sadece intramüsküler olarak uygulanır.

Hidroksiprojesteron kaproat: İntramüsküler olarak kullanılır.

Metroksiprojesteron asetat: Hem oral hem de intramüsküler olarak uygulanır.

2) Sentetik projestinler: Karaciğerde yavaş metabolize edildikleri için ağız yolundan etkilidirler.

Kullanıldıkları yerler

En yaygın kullanılış alanını oral kontrasepsiyon oluşturur. Bu amaçla estrojen ve projestin içeren kombine haplar veya sadece projestin içeren minik haplar veya injeksiyonluk preparatlar uygulanır. Uterustaki patolojik bir bozukluğa bağlı olmayan ve over fonksiyonundaki bozuk-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

luğa bağlı olan disfonksiyonel kanamalarda kullanılır. Yüksek dozda projestin uygulaması endometrium kanserinin ve metastazlarının gelişmesini yavaşlatır. Obeziteye veya kronik obstrüktif akciğer hastalığına bağlı hipoventilasyona bağlı belirtileri düzeltmek amacıyla kullanılır.

Yan etkileri

Yan etkileri estrojenlerinkine oranla oldukça azdır. Memelerde duyarlılık, saçlarda yağlanma ve akneye yol açabilir.

PROLAKTİN

Hipofiz ön lobu tarafından salgılanır. Peptid yapısındadır. Prolaktinin en önemli etkisi, gebelikte meme bezlerinin laktasyon için hazırlanması ve postpartum dönemde de laktasyonun sürdürülmesi yönündedir.

Prolaktin salgılanması hipotalamus tarafından kontrol edilir. Hipotalamustan salgılanan prolaktin inhibe edici faktör (PİF) kontrolu sağlayan esas faktördür. PİF aslında dopamindir. Dopamin ve dopamin agonisti maddeler ön hipofizden prolaktin salgılanmasını inhibe ederler. Dopamin agonisti bir madde olan bromokriptin hiperprolaktineminin tedavisinde kullanılmaktadır.

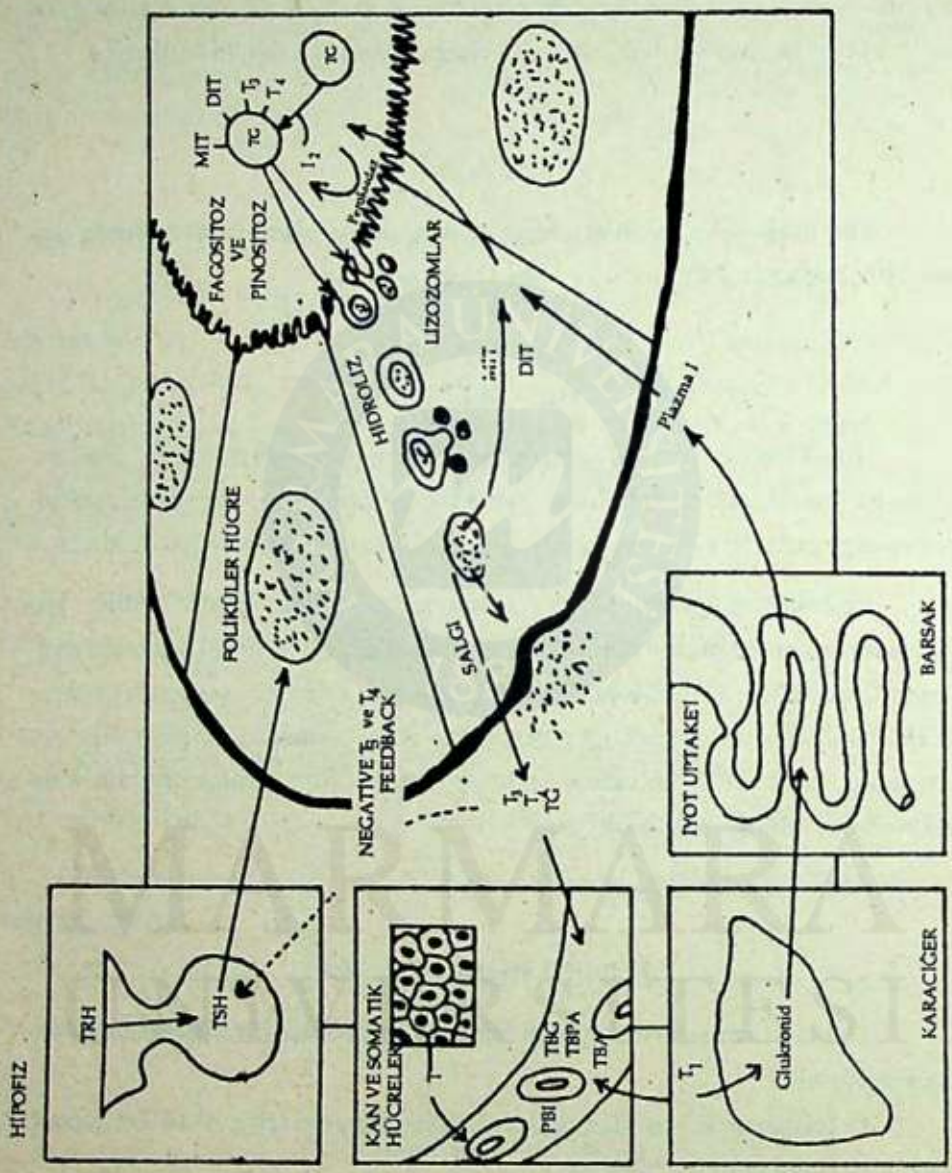
TİROİD HORMONLARI

Tiroid hormonlarının tiroid bezi follikülleri içinde sentezi aşağıdaki şekilde olur:

1) İyodür iyonları plazmadan follikül hücresi içine aktif transportla alınır ve konsantre edilirler.

2) İyodür iyonları hücre içinde tiroid peroksidazı aracılığı ile atomik iyoda oksitlenir. Bu olay için ortamda hidrojen peroksid bulunması gereklidir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 11. Tiroid hormonlarının biyosentez ve metabolizmaları

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

3) Atomik iyod hücre içinde bulunan tiroglobulin moleküllerinin tirozin kalıntılarına bağlanarak onları monoiyodotirozin (MİT) veya diiyodotirozin (DİT)'e dönüştürür.

4) Daha sonra iyodotirozinler kenetlenir. İki DİT molekülünün kenetlenmesiyle tiroksin (T_4), bir DİT ve bir MİT molekülünün kenetlenmesiyle triiyodotironin (T_3) oluşur.

5) Sentez edilen tiroid hormonları (T_3 ve T_4) follikülleri dolduran ve esas olarak tiroglobulinden oluşan kolloid içinde depolanırlar.

6) Tiroglobulin moleküllerinin kolloidden tekrar follikül hücresine dönerek orada proteolitik enzimlerle parçalanması sonucu T_3 ve T_4 serbest hale geçer. T_3 ve T_4 daha sonra folliküller çevresinde yer alan kapillerler içine salgılanarak dolaşıma katılırlar. Sağlıklı bir kişide günde ortalama 75 mikrogram T_4 ve 25 mikrogram T_3 salgılanmaktadır. Hipotalamustan salgılanan tirotropin salıverici hormon (TRH) ön hipofizden tirotiropin (TSH) salgılanmasına yol açar. TSH, tiroid hormonlarının kana salıverilmesini kontrol eder. T_3 ve T_4, hipotalamustan TRH (tirotropin salıverici hormon) salgılanmasını ve hipofiz ön lobundan TSH salgılanmasını negatif feedback mekanizma ile inhibe ederler.

Tiroid hormonlarının büyük bir kısmı plazmada tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) adı verilen taşıyıcı bir proteine bağlanmış durumdadır:

Plazmadaki T_4 düzeyi 5-12 mikrogram/dl, T_3 düzeyi ise 80-180 nanogram/dl civarındadır.

Tiroid Hormonlarının Etkileri

T_3, T_4'e oranla 4-8 kez daha güçlü etkinlik gösterir. T_3 daha çabuk etki yapar. Tedaviye başlandıktan 48 saat sonra T_3'ün maksimum etkisi ortaya çıkar. T_4'ün etkisi daha geç başlar. T_4'ün biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 7 gün, T_3'ün ise 1 gündür. Tiroid hormonları hedef hücrelerdeki etkilerinin büyük bir kısmını hücre çekirdeği içinde yer alan resep-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

törleri aracılığı ile az bir kısmını ise mitokondriler içinde ve sitoplazma membranı üzerinde bulunan reseptörler aracılığı ile yaparlar.

Tiroid hormonları büyüme ve gelişmeyi düzenler. Dokuların oksijen tüketimini arttırırlar (kalorijenik etki). Fizyolojik düzeyde salgılandıkları zaman tiroid hormonları protein sentezini arttırırlar. Fazla salgılandıklarında veya yüksek dozda verildikleri zaman ise protein sentezini inhibe ederler ve protein yıkımını arttırırlar. Fizyolojik dozlarda hücrelere glukoz girişini ve karaciğerde glikojen sentezini arttırırlar. Aşırı miktarda salgılandıkları veya yüksek dozlarda verildikleri zaman glikojenolizi ve glukoneojenezi stimüle ederek hiperglisemiye neden olurlar. Lipolizi stimüle ederler. Plazmada kolesterol, trigliserid ve serbest yağ asidlerinin düzeyini düşürürler. Hücrelerin vitaminlere olan gereksinimini arttırırlar. Bazı dokuların, özellikle kalbin sempatik uyarılara karşı duyarlılığını arttırırlar.

Tiroid hormonlarının kullanıldıkları yerler

Tiroid hormonları kretenizm ve miksödemde yerine koyma tedavisi şeklinde kullanılırlar. Ayrıca basit (toksik olmayan) guatr, tiroidit, tiroid supresyon testi ve tiroid kanserinde endikedirler.

Tiroid hormon preparatları

1) Sodyum levotiroksin: L-tiroksin'in sodyum tuzudur. Etkisi geç başlar, uzun sürer. Oral veya intravenöz yoldan kullanılır.

2) Sodyum liyotronin: Triiyodotironin'in sodyum tuzudur.

Etkisi çabuk başlar, kısa sürer. Tabletleri ve injeksiyonluk preparatı vardır.

3) Liyotriks: Tiroid bezinin doğal salgısını taklit etmek amacıyla hazırlanmış bir preparattır. Sodyum levotiroksin ve sodyum liyotiro-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

nin'in 4:1 oranındaki karışımını içerir. Oral yoldan kullanılır.

4) Tiroid ekstresi: Mezbahalardan alınan koyun, sığır ve domuz tiroid bezlerinden hazırlanır. Kurutulmuş ve yağı alınmış tiroid tozu içerir. Oral yolla uygulanır.

5) Tiroglobülin: Domuz tiroidininden hazırlanan tiroglobülin fraksiyonudur. Oral yoldan kullanılır.

Tiroid hormonlarının yan etkileri

Yüksek dozlarda kullanıldıklarında ortaya çıkan yan etkiler hipertiroidizm halinde görülen klinik belirtilere benzerlik gösterir. Taşikardi, aritmi, sinirlilik, tremor, uykusuzluk, sıcak basması, terleme, zayıflama, diyare ve halsizlik sıklıkla görülen yan etkilerdir.

Tiroid hormonları adrenokortikal yetmezlik, ateroskleroz, kardiak hastalıklar (iskemik kalp hastalığı dahil), diabetes mellitus, hipertansiyon, hipertiroidizm öyküsü, myokard infarktüsü, panhipopituitarizm, renal yetmezlik ve tirotoksikoz gibi durumlarda dikkatle kullanılmalıdırlar.

ANTİTİROİD İLAÇLAR

1) TİYOÜRE TÜREVLERİ

Hipertiroidizm tedavisinde kullanılan 3 tiyoüre türevi olan ilaç vardır:

Propiltiyourasil
Karbimazol
Metimazol

Bu ilaçlar üç mekanizma ile tiroid hormonlarının sentezini inhibe ederler:

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

1) Tiroid hücresi içine alınan iyodürün orada atomik iyoda oksitlenmesini ve tiroglobülin moleküllerinin tirozin kalıntılarına bağlanmasını inhibe ederler.

2) İyodotirozinlerin kenetlenmesini, yani DİT'in diğer bir MİT veya DİT molekülü ile birleşmesini önlerler.

3) Tiroid dışındaki dokularda, T_4'ün daha etkin olan T_3'e dönüşümünü azaltırlar. (Sadece propiltiyourasil bu etkiyi gösterir)

Bu ilaçlar plasentayı geçerler ve fötüste guatr oluşumuna yol açabilirler.

Yan etkileri

En sık görülen yan etkileri cilt döküntüleri, ilaç ateşi ve ciddi sonuçlara yol açabilecek olan agranülositozdur. Agranülositoz riskinden dolayı tedavi sırasında sık aralıklarla lökosit sayımı yapılmalıdır. Ayrıca tedavi sırasında kolestatik sarılık, eklem ağrıları ve myalji istenmeyen etkiler olarak ortaya çıkabilir.

2) İYODÜRLER

İyodürler, iyodun tiroid hücreleri içindeki tiroglobulin moleküllerinin tirozin kalıntılarına bağlanmasını önlerler. Tiroglobulin'in parçalanmasını ve sonuçta tiroid hormonlarının salıverilmesini inhibe ederler. Büyümüş tiroid bezini küçültürler ve vaskülaritesini azaltırlar.

Tiyoüre türevi ilaçlara oranla hormon salıverilmesini daha hızlı bir biçimde inhibe ederler. Bu nedenle tirotoksikoz krizi gibi acil durumların önlenmesinde veya tedavisinde uygulanırlar. Ayrıca hastayı subtotal tiroidektomiye veya tiroid ile ilgili olmayan acil bir ameliyata hazırlamak amacıyla da kullanılırlar.

İyodür tedavisi için oral yolla ya Lugol solüsyonu (%5 iyod ve %10

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

potasyum iyodür içerir) veya doymuş potasyum iyodür solüsyonu uygulanır.

Gebelerde kullanılmaları kontrendikedir. Uzun süre verildikleri zaman iyodizm denilen kronik zehirlenme tablosuna yol açarlar.

3) RADYOAKTİF İYOD

Radyoaktif iyod (131) tiroid bezi tarafından yakalanarak konsantre edilir. Beta ve gama ışınları yayınlar. Beta ışınları tiroid follikül hücrelerini tahrip ederek aşırı hormon salıverilmesini azaltır. Uygun görülen hipertiroidizm olgularında tedavi amacıyla uygulanır. 40 yaşın altındaki hastalarda ve emziren annelerde kullanılması sakıncalıdır.

4) DİĞER İLAÇLAR

Ağır tirotoksikoz hallerinde bazı organlarda aşırı sempatik etkinliğe bağlı olarak ortaya çıkan belirtileri önlemek amacıyla beta-adrenerjik reseptör blokörleri (örn. propranolol) kullanılabilir. Bu ilaçlar taşikardi gibi özellikle kalp ile ilgili belirtileri önlemede etkilidirler.

KALSİYUM METABOLİZMASINI ETKİLEYEN HORMONLAR

PARATİROİD HORMON

Paratiroid hormonu peptid yapısındadır. Ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum ve fosfat düzeylerini düzenler. Paratiroid hormonun sentez ve salgılanması ile kandaki iyonize kalsiyum düzeyi arasında ters bir ilişki vardır. Kanda ionize kalsiyum düzeyi arttığı zaman paratiroid hormon sentez ve salgılanması inhibe edilir.

Etkileri

Paratiroid hormonun başlıca görevi hipokalsemiyi önlemek veya düzeltmektir. Kemiklerde paratiroid hormonu kemik rezorbsiyonunu sti-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

müle ederek kalsiyum mobilizasyonuna yol açar. İnce barsaktan kalsiyum ve fosfat absorbsiyonunu arttırır. Bu etki D vitamini aracılığı ile olur. Ayrıca böbrek tubuluslarından kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırır, buna karşın fosfat reabsorbsiyonunu azaltır.

Kullanılışı

Hipoparatiroidizm olgularının tedavisinde rutin olarak kullanılmaz. Hipoparatiroidizmin rutin tedavisi için kalsiyum tuzları, yüksek dozda D vitamini veya bu vitamine benzer etkili semisentetik bir bileşik olan dihidrotaşisterol kullanılır.

D VİTAMİNİ

İki türlü D vitamini vardır. Bunlardan biri D_2 vitamini (kalsiferol), diğeri ise D_3 vitaminidir (kolekalsiferol). D vitamininin iki temel fizyolojik görevi vardır:

1) Vücutta kalsiyum ve fosfat tutulmasını sağlayarak bunların kan düzeylerini arttırmak

2) Tutulan kalsiyum ve fosfat iyonlarının kandan kemik matriksine geçmesini sağlamak.

Bu iki temel görevi başlıca üç hedef yapıyı etkilemek suretiyle yapar:

1) Barsaktan kalsiyum ve fosfat absorbsiyonunu arttırır.

2) Böbreklerden fosfat ve kalsiyum atılımını azaltır.

3) Kemik dokusunun rezorpsiyonunu arttırarak kalsiyum ve fosfat mobilizasyonuna yol açar.

D vitamini eksikliğinde bebeklerde ve büyük çocuklarda raşitizm, erişkinlerde ise osteomalasi denilen hastalık tabloları ortaya çıkar. D vitamini raşitizm ve osteomalasi tedavisinde kullanılır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

KALSİTONİN

Kalsitonin tiroid bezinin parafoliküler hücreleri tarafından salgılanan peptid yapısında bir hormondur. Kanda kalsiyum düzeyi yükseldiği zaman hormon salgısı artar, düştüğü zaman ise hormon salgısı azalır. Paratiroid hormonunun fizyolojik antagonisti olarak görev yapar. Ana görevi, kandaki kalsiyum düzeyini düşürmek ve bu iyonun kemiklerde çökmesini sağlamaktır. Paget hastalığı gibi kemik turnover'ının hızlandığı durumlarda kullanılır. İntra müsküler veya subkutan olarak uygulanır. Son yıllarda intranazal uygulanan nazal sprey şekli de pazarlanmıştır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ 1883

MARMARA
ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

11. SANTRAL SİNİR SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR

TRANKİLİZAN İLAÇLAR

Uygun dozda kullanıldıklarında sedasyon yapmaksızın hastadaki anksiyeteyi ortadan kaldıran ilaçlardır. Doz arttırıldığında ise uyuklama, sedasyon, motor fonksiyonlarda bozukluk yaparlar.

Benzodiyazepinler;

a) Uzun etkililer; diazepam, flurazepam, nitrazepam, klordiyazepoksid.

b) Orta etki süreliler; oksazepam, lorazepam.

c) Kısa etkililer; flunitrazepam, midazolam.

Bu grup ilaçlar genel olarak karaciğerde metabolize edilirler. Anksiyolitik etkileri dışında doza bağımlı olarak sedatif ve hipnotik etki de gösterirler. Motor fonksiyonları ve entellektüel faaliyetleri doz arttırıldıkça bozarlar. Antikonvülsan etkileri vardır, bu nedenle bu gruptan bazıları epilepsi tedavisinde kullanılırlar. Çizgili kas gevşemesi yaptıklarından, kas gevşetici olarak da kullanılırlar.

Alkol veya bir diğer santral sinir sistemi depresanı ilaçla birlikte alındıklarında zehirlenme belirtilerine yol açmaları kolaylaşır. Teratojenez yapabilirler. Benzodiyazepinlerin uzun süre kullanıldıklarında bağımlılık yapma potansiyelleri vardır. Bu nedenle kontrole tabi ilaçlardır. Yan etkileri arasında uyuşukluk, baş ağrısı, amnezi, konstipasyon ve hipotansiyon sayılabilir.

Meprobamat;

Sedatif ve kas gevşetici etkilerinin yanında antiepileptik etki de

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

gösterir. Yan etkileri başağrısı, alerji, diplopi, senkop ve bronkospazmdır.

Hidroksizin;

Trankilizan etkinliği bu gruptaki diğer ilaçlara göre daha zayıftır. Daha çok antihistaminik ve antiemetik etkinliğinden yararlanmak için kullanılır.

Buspiron;

Trankilizan ilaç olarak benzodiyazepinler kadar etkilidir. Etkilerinin ortaya çıkması için 1-2 haftalık bir latent periyoda gerek vardır.

SEDATİF VE HİPNOTİK İLAÇLAR

Bu grup ilaçlar uyku bozukluklarına karşı kullanılırlar. Ufak dozda hastada sedasyon da oluştururlar, bu nedenle anksiyolitik etkileri de vardır. Doz arttırıldığında anestezi hali oluştururlar. Bütün hipnotik ve sedatif ilaçlar uzun süre kullanıldıklarında bağımlılık yaparlar ve kontrole tabi ilaçlardandır.

Barbitüratlar; etkilerinin başlama süresine, devam süresine, etki şiddetindeki farklılıklara bağlı olarak 4 alt gruba ayrılırlar;

a) Uzun etki süreliler; fenobarbital, barbital.

b) Orta etki süreliler; pentobarbital, allobarbital, butalbital.

c) Kısa etkililer; sekobarbital, heksobarbital.

d) Çok kısa etkililer; tiyopental, metoheksital.

Küçük dozlarda oluşturdukları sedatif hipnotik etkinin yanı sıra antikonvülsan ve anestezik etkileri de vardır. Ayrıca hipotansiyon, kabızlık, çizgili kaslarda biraz gevşeme, yüksek dozda solunum depresyonu yaparlar. Barbitüratlara bağımlılık ve tolerans gelişir. Başlıca yan etkileri artık etki, uyuşukluk hali, rebound uykusuzluk, alerjik reaksiyonlar, solunum depresyonu, porfiria'nın şiddetlenmesi ve miyaljidir. Barbitü-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

ratlarla akut zehirlenme olguları görülebilir. Akut barbitürat zehirlenmesinde, spesifik bir antidot olmadığından ancak destekleyici tedavi yapılır.

Benzodiyazepinler; yukarıda da anlatıldığı gibi trankilizan olarak sıklıkla kullanılırlar. Bu grup içinde nitrazepam ve flurazepam hipnotik olarak da kullanılır.

Aldehidler (kloral hidrat, paraldehid); yan etkileri ve artık etkileri az olan ilaçlardır. Bu amaçla tercih edilirler.

NÖROLEPTİK İLAÇLAR

Bu grup ilaçlar şizofreni gibi bazı psikotik hastalıkların tedavisinde kullanılırlar. Bu ilaçları alan kişilerde çevreye ilgisizlik, etrafdan gelen uyarılara yanıtsızlık, heyecansızlık hali vardır. Öfori hali yapmazlar. Benzodiyazepinler hariç diğer trankilizan ve sedatif-hipnotik ilaçlara göre güvenlik indeksleri yüksektir. Çok yüksek dozda komaya yol açarlar.

Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılırlar:

a) Fenotiyazinler

b) Fenotiyazinlere benzeyenler

c) Butirofenonlar

Fenotiyazinler;

Bu grup ilaçlar arasında klorpromazin, tioridazin, flufenazin vardır. Antipsikotik etkileri nedeniyle şizofrenide kullanılırlar. Ajitasyonları, halüsinasyonları azaltırlar, sedasyon oluştururlar. İskelet kas tonusunu azaltarak, uygulanan postürün aynen korunması ile karakterize katatoniye neden olurlar. Kusma merkezini belirgin şekilde, vazomotor ve solunum merkezini de hafif şekilde deprese ederler. Hipotermi, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, ağız kuruluğu, konstipasyon yaparlar. Konvülsiyonları önlemezler, güçlü antihistaminik ve hepatoksik etkileri vardır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Butirofenonlar;

Bu grup içinde en sık kullanılanı haloperidoldür. Antipsikotik etkilerinin yanında sedatif ve antiemetik etkileri de vardır.

ANTİDEPRESAN VE ANTİMANİK İLAÇLAR

Depresyondaki hastalarda iştah kaybı, konstipasyon, uyku bozuklukları (uykuya dalmada bozukluk, erken uyanma gibi), çevreye ilgisizlik vardır. Manide ise aşırı bir öfori hali, uyku ihtiyacının azalması, hayattan fazlaca keyif alma, herşeyi yapabilme hissi vardır. Depresyon ve mani tedavisinde kullanılan ilaçlar şunlardır:

a) Trisiklik antidepresanlar

b) MAO inhibitörleri

c) Lityum

Trisiklik antidepresan ilaçlar;

Bu grup ilaçlar arasında, imipramin, klomipramin, amitriptilin, nortriptilin, opipramol vardır. Bu ilaçların antidepresan etkilerinin yanında sedasyon, konsantrasyon yeteneğinde azalma, ağız kuruluğu, konstipasyon, işeme güçlüğü gibi antikolinerjik etkilerinin yanında, ortastatik hipotansiyon gibi kardiyovasküler etkileri de vardır. Yüksek dozda solunumu deprese ederler. Yaşlı hastalarda doz ayarlamasını dikkatli yapmak gerekir. Trisiklik antidepresan ilaçlarla MAO inhibitörleri bir arada kullanılmazlar. Ayrıca bu hastalarda intihar eğilimi fazla olduğundan yüksek dozda alınabilirler. Bu durumda trisiklik antidepresanların antidotu olarak fizostigmin kullanılır. Yan etkileri arasında yukarda sözü edilen antikolinerjik yan etkilerinin yanı sıra tremor, başağrısı, epilepsili hastalarda konvülsiyon sıklığında artma, alerjik reaksiyonlar sayılabilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MAO inhibitörleri;

MAO enzimini irreversibl olarak inhibe ederler. Böylece beyinde bazı nörötransmitterlerin düzeyini arttırarak etki ederler. Depresyonlu kişide psikostimülan etki, öforisi olan kişilerde depresan etki yapar.

Lityum;

Yan etkilerine rağmen manik-depressif psikozda sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Ancak kullanımı sırasında mutlaka kan seviyeleri izlenmeli ve doz ona göre ayarlanmalıdır.

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Bu grup ilaçlar esas itibariyle epilepside görülen konvülsiyon tiplerine karşı etkili olan ve genellikle belirgin sedasyon yapmaksızın epilepsi nöbetlerini önleyen ilaçlardır. Ağız yolundan uzun süre kullanılırlar. Genellikle verildikleri sürece nöbet oluşmasını önlerler. Çoğu kez kombine kullanılırlar. Barbitüratlar ve trankilizanlar hariç bağımlılık ve tolerans oluşturmazlar. İlacın kesilmesi gereken durumlarda doz giderek azaltılmalıdır. Eğer herhangi bir nedenle (örn. ciddi alerji) ilacı birden kesmek gerekirse, birlikte verilen diğer ilacın dozunu arttırmak veya bir diğer antiepileptik ilaca başlamak gerekir.

Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılırlar:

a) Fenitoin ve benzerleri
b) Fenobarbital ve türevleri
c) Süksinimidler
d) Oksazolidinler
e) Karbamazepin
f) Antiepileptik benzodiyazepinler (klonazepam, diazepam)
g) Sodyum valproat

Fenitoin;

Grand mal epilepsiye karşı en fazla tercih edilenidir. Mide-barsak kanalından emilimi yavaştır ve kişiler arasında fazla farklılık gösterir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Karaciğerde metabolize edilir. Böbreklerden, kısmen de safrayla itrah edilir. Sodyum tuzu kullanıldığından, mide barsak tahrişi yapabilir, bu nedenle yemekten sonra alınmalıdır. Epilepsi tedavisinde oral yoldan, status epileptikus tedavisinde i.v. yoldan kullanılır. Yan etkileri; nistagmus, ataksi, dizartri, sinirlilik hali, uykusuzluk, tremor gibi nörolojik yan etkiler, gingiva hipertrofisi, alerjik döküntüler, makrositer anemi gibi hematolojik bozukluklar, D vitamini eksikliği, hirsutizm, K vitamini düzeyindeki azalmaya bağlı kanama, teratojen etkiler.

Fenobarbital ve türevleri;

Barbitüratların hepsi yeterli dozda verildiklerinde antikonvülsan etki yaparlar. Bunlardan antiepileptik olarak sadece uzun etki süreli olanlar kullanılır; fenobarbital, pirimidon. Fenobarbital halen kullanılmakta olan antiepileptikler içinde en sık kullanılanı, en az toksik olanı, grand mal epilepsi ve karmaşık kısmi tutarıklara etkili, çocuklardaki febril konvülsiyonlarda da kullanılabilen bir ilaçtır. Oral yoldan kullanılır, gastrointestinal kanaldan yavaş olarak ama tama yakın emilir. Yan etkileri; sedasyon, baş dönmesi, ataksi, diplopi gibi nörolojik etkiler, cilt döküntüleri, lenfadenopati, trombositopeni, sistemik lupus eritematosus, anemi, raşitizm, osteomalazi, K avitaminozuna bağlı kanamalar.

Süksinimidler;

Petit mal epilepsinin tedavisinde en tercih edilen ilaçlardır. Bu grup ilaçlar arasında etosüksimid, fensüksimid, metsüksimid vardır. Oral yoldan kullanılır, çabuk ve tama yakın emilir. Yan etkileri arasında bulantı, kusma gibi gastrointestinal etkiler, uyuşukluk, öfori, başağrısı, fotofobi, psikoz gibi nörolojik yan etkiler, alerjik belirtiler, lökopeni, trombositopeni ve anemi vardır.

Oksazolidindionlar;

Bu grupta trimetadion ve parametadion vardır. Trimetadion petit mal epilepside ve etosüksimide alerjisi olan kişilerde kullanılır. Oral yoldan kullanılır. Yan etkileri arasında sedasyon, uyuşukluk, göz kamaşması, alerji, kemik iliği depresyonuna bağlı fatal olabilen aplastik anemi, teratojen etki sayılabilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Karbamazepin;

Fenitoinin yerine grand mal epilepside, psikomotor epilepside, trigeminal nevraljide kullanılır. Uyuşukluk, ataksi, baş dönmesi, diplopi, nistagmus gibi nörolojik, ağızda kuruluk, midriyazis, yakın görmenin bozulması, idrar retansiyonu gibi antikolinerjik yan etkileri vardır. Ayrıca alerjik döküntüler, kemik iliği depresyonu, hipertansiyon, teratojenezis görülebilir.

Antiepileptik benzodiyazepinler;

Klonazepam oral kullanılabilen uzun etkili bir ilaçtır. Status epileptikusda i.v. kullanılabilir. Ancak yan etkileri fazladır; uyuşukluk hali, ataksi, nistagmus, dizartri, agresif davranışlar, hiperkinezi bu yan etkiler arasındadır.

Diazepam status epileptikusda en çok tercih edilen ilaçtır, i.v. yavaş enjeksiyon şeklinde verilir.

Gebelikte ilaç kullanımı; Kural olarak gebelikte bazı risklere rağmen antiepileptik ilaç uygulaması sürdürülür. Fenobarbital hariç bütün antiepileptik ilaçların teratojen etki potansiyeli olduğu kabul edilir.

PARKİNSON HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Parkinson hastalığında hareketlerde yavaşlama, maske yüz, çizgili kaslarda katılık, istirahat halinde oluşan tremor, postür bozukluğu vardır. Bu hastalıkta beyinde (bazal gangliyonlarda) kolinerjik ve dopaminerjik sistemlerin etkinliği arasındaki denge kolinerjik etkinliğin artması şeklinde bozulmuştur. Parkinson hastalığı progressif bir hastalıktır, ilaçlar ancak semptomatik iyileşme sağlayarak hastayı rahatlatırlar ve belki hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilirler.

Parkinson belirtilerini azaltan ilaçlar;

a) Dopaminerjik etkinliği arttıran ilaçlar; L-Dopa, amantadin, am-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

fetamin, MAO inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, bromokriptin.

b) Santral etkili antikolinerjik ilaçlar.

c) Cerrahi tedavi.

L-dopa sık kullanılan Parkinson ilacı olarak tanınmaktadır. Ancak etkilerine tolerans gelişmesi önemli bir sorun oluşturmaktadır. Yan etkileri arasında gastrointestinal bozukluklar, aritmiler, ortastatik hipotansiyon, istek dışı anormal hareketler, psişik tesirler vardır.

GENEL ANESTEZİKLER

Anestezi duyumsama yokluğu demektir. Genel anestezi için kullanılan ilaçlar bu durumu reversibl olarak meydana getirirler. Genel anestezi ile elde edilmesi öngörülen 4 ana amaç vardır:

1. Analjezi
2. Narkoz
3. Çizgili kazların gevşemesi
4. Hiporefleksi veya arefleksi

Klinikte genel anestezi, esas itibarıyla cerrahi girişimin hastayı en az rahatsız edecek şekilde yapılmasını mümkün kılmak için uygulanır.

Hastanın operasyondan önce genel anesteziye hazırlanması için, anestezi veya operasyondan önceki birkaç saat içinde ilaç verilmesine "preanestezik medikasyon" adı verilir. Preanestezik medikasyon, 1. hastayı sakinleştirip ameliyat anksiyetesini ve korkusunu azaltmak, 2. indüksiyonu kolaylaştırmak ve kısaltmak, 3. genel anestezik ilacın yan tesirlerini (solunum yollarında aşırı salgı gibi) ve operasyon sırasında organların ellenmesinin otonom sinir sistemi ile ilgili refleks etkilerini önlemek, 4. santral sinir sistemi eksitabilitesini azaltarak kullanılacak genel anestezik dozunu azaltmak, 5. varsa operasyon öncesi ağrıyı kesmek ve post operatif ağrı ve bulantı kusmayı azaltmak, ve 6. hastada preoperatif amnezi oluşturmak amacıyla uygulanır. Sedasyon amacıyla

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

morfin veya türevleri, diazepam veya fenotiazin grubu ilaçlar, aşırı sekresyonu önlemek amacıyla da atropin ve benzerleri kullanılır.

Genel Anestezinin Evreleri:

1. Dönem: Analjezi dönemi

2. Dönem: Eksitasyon veya delirium dönemi

3. Dönem: Cerrahi anestezi dönemi

Birinci ve ikinci dönemler anestezinin indüksiyon dönemini oluştururlar.

Genel anestezik ilaçlar aşağıdaki şekilde sınıflandırılırlar:

1) İnhalasyon anestezikleri: halotan, azot protoksid, eter, enfluran, izofluran, metoksifluran, trikloretilen, kloroform.

2) Katı genel anetezikler: tiyopental, ketamin.

3) Özel kombinasyon anestezikleri.

1. İnhalasyon anestezikleri:

Halotan:

Analjezik etkisinin yetersizliğinden dolayı tek başına kullanılmaz. Solunum merkezine direkt etkisi ile solunumu deprese eder.

Azot protoksid:

Renksiz ve kokusuz bir gazdır. Genel anestezik etkisi düşük fakat analjezik etkisi güçlüdür.

Eter:

Yanıcı ve patlayıcı özellikleri vardır. Analjezik etkisi de güçlüdür. En iyi kas gevşetici etkisi olan bir genel anesteziktir.

Enfluran:

Çabuk indiksiyon yapan güçlü bir sıvı anesteziktir. Solunumu deprese eder.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İzofluran:

Etkinliğinin yeterliği ve toksisitesinin diğer halojenli genel anesteziklere göre düşüklüğü nedeniyle ideale yakın bir genel anesteziktir.

Metoksifluran:

Kimyasal yapısı bakımından halotan ve etere benzer. Bu ilaç kısa süreli analjezi veya çizgili kas gevşemesini gerektiren durumlarda kullanılır.

Trikloretilen

Güçlü analjezik etkisi vardır.

Kloroform

Anestezik ve analjezik etkisi güçlüdür ancak fazla mortaliteye neden olduğundan terk edilmiştir.

2. Katı genel anestezikler

İntravenöz yoldan uygulandıkları için intravenöz anestezikler adını da alırlar. İndüksiyon yapmak için sıklıkla kullanılırlar, daha seyrek olarak da cerrahi anestezinin idamesi için kullanılırlar. Kimyasal yapılarına göre çeşitli alt gruplara ayrılırlar.

Tiopental

Çok kısa etki süreli barbitüratlar arasında en sık kullanılanıdır.

Ketamin

Ufak cerrahi girişimlerde kullanılabilir ancak halüsinasyonlara neden olabilir.

3. Özel kombinasyon anestezikleri

Genel anestezik ilaçlar, narkotik analjezikler ve nöroleptik ilaçlar ile kombine edilmek suretiyle yapılan özel anestezi şeklidir. Kombinasyon anestezisinin dengeli ve nörolept anestezi olmak üzere iki şekli vardır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Sinir lifleri ile uygun konsantrasyonlarda temasa ettiklerinde bu liflerdeki impuls iletimini reversibl olarak bloke eden ilaçlardır. Çeşitli çaptaki sinir lifleri genellikle farklı duyu modalitelerinin iletimi ile ilgili olduklarından önce ağrı duyusu kaybolur. Sonra sırasıyla temparatür, dokunma ve en son derin basınç duyusu kaybolur. Lokal anestezik solüsyonlarına uygulanma yerlerinden emilimlerini azaltmak için vazokonstriktör ilaç ilave edilir. Emilimin azalması ilacın lokal uygulanma yerinde daha yüksek konsantrasyonda ve daha uzun süre kalmasını sağlar, böylece lokal anestezinin şiddet ve süresini arttırır. Ayrıca emilimin azalması sistemik toksik tesirleri azaltır.

Ancak bu amaçla lokal anesteziklere katılmış adrenalin ve benzeri sempatomimetik vazokonstriktörler tirotoksikoz, hipertansiyon, diyabet ve kan basıncı sınırda olan gebelerde ciddi hipertansif krize neden olabilir, koroner damar hastalığı olanlarda angina krizine yol açabilir. Ayrıca parmaklar, burun, kulak kepçesi, penis gibi nekroz ve gangrene doğal olarak elverişli lokal anestezi yaparken vazokonstriktör ilaç konulmuş solüsyonların kullanılması kontrendikedir.

Lokal anestezi şekilleri

Uygulanma şekline ve yerine göre birkaç çeşit lokal anestezi vardır:

1) Yüzeysel anestezi (topikal blok); konjuktiva kesesi, burun, boğaz, trakea, üretra ve diğer yerlerdeki mukaza yüzeylerine uygulanır. Göz muayenesi ve ameliyatlarında, bronkoskopide, özofagoskopide refleksleri ve ağrıyı ortadan kaldırmak için sıklıkla kullanılır. Bu amaçla en çok lidokain tercih edilir.

2) İnfiltrasyon anestezisi; ağrı duyusunun kaldırılmak istendiği bölgede ve çevresinde cilt altına infiltre edilir. İnfiltrasyon için tercih edilen lokal anestezikler, prokain ve kloroprokain gibi vücutta çabuk bir şekilde inaktive edilen ilaçlar veya lidokain gibi toksisitesi düşük ilaçlardır.

3) Sinir bloku ve bölgesel blok; cerrahi girişim bölgeyi innerve eden sinir gövdesinin yanına lokal anestezik ilacı ufak hacim içinde yüksek konsantrasyonda injekte etmek suretiyle yapılır. Bölgesel bloğun periferik blok ve santral blok olmak üzere iki şekli vardır.

4) Spinal (intratekal anestezi); lokal anestezik solüsyon omuriliğin alt ucunun (L2 vertebra hizası) altında kalan bölgede subaraknoid aralığa yani serebrospinal sıvı içine enjekte edilir. Alt ekstremiteler, rektum, perine ve pelvise yapılan cerrahi girişimlerde tercih edilir.

5) Epidural anestezi; lokal anestezik solüsyonun epidural aralığa enjeksiyonuyla yapılır.

Lokal anesteziklerin yan etkileri

Uygulama yerinden sistemik dolaşıma geçen lokal anestezik madde konsantrasyonu yükseldiğinde santral sinir sistemi etkilenmesi sonucu önce bir eksitasyon, buna bağlı olarak esneme, huzursuzluk, korku ve sinirlilik hali, tremor, baş dönmesi, kulak çınlanması, nistagmus, görme bulanıklığı, bulantı ve kusma meydana gelir. Bu eksitasyonu takiben depresyon yapabilir. Solunum merkezi depresyonu ile ölüme neden olabilirler. Barbitüratlar ve benzodiazepinler lokal anesteziklerin yaptığı konvülsiyonları ortadan kaldırırlar.

Kardiyovasküler sistemde ise miyokardda kontraktiliteyi, uyarılabilmeyi ve ileti hızını azaltırlar. Lokal etkileri ile arteriolleri genişletirler ve uygulandıkları bölgede kan akımını arttırırlar. Genellikle önce hipotansiyon ve bradikardi daha sonra taşikardi gelişir. Hipotansiyon halinde hasta Trandelenburg pozisyonuna sokulur, gerekirse fenilefrin gibi vazokonstriktör bir ilaç verilir. Yüksek konsantrasyonlarda dolaşıma geçtiklerinde nöromusküler kavşak ve otonom gangliyonlardaki impuls aşırımını bloke ederek felç hali meydana getirebilirler.

Yukarıda isimleri belirtilmiş olan lokal anestezikler kimyasal yapılarına göre ester yapılı olanlar ve amid yapılı olanlar diye ikiye ayrılırlar:

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

1. Ester yapılı lokal anestezikler:

Kokain: Toksisitesi, bağımlılık oluşturduğu için suistimal edilmesi nedeniyle günümüzde artık kullanılmaz.

Prokain (Novakain): Lokal anestezik etkisinden başka, penisilinle kompleks yaptırılıp penisilinin i.m. enjeksiyon yerinden emilimini yavaşlatarak etki süresini uzatmak için de kullanılır.

Tetrakain ve klorprokain de ester yapılı lokal anesteziklerdir.

2. Amid yapılı lokal anestezikler:

Lidokain (Xylokain): Prokaine göre üstünlüğü yüzeyel anesteziye olanak vermesi, etkisinin çabuk başlaması, dokuda daha iyi yayılması etkisinin daha iyi ve güçlü olmasıdır. Ayrıca ventriküler aritmilerin tedavisinde i.v. yoldan uygulanır. Bu amaçla uygulanacak solüsyonun adrenalinsiz olmasına dikkat etmek gerekir.

Prilokain hidroklorür: Etki yönünden lidokaine benzer. Methemoglobinemi yapabilir.

Diğer amid yapılı lokal anestezikler arasında bupivakain, etidokain, dibukain sayılabilir.

NARKOTİK ANALJEZİKLER

Afyondan elde edilen morfin bilinen en güçlü analjezik maddedir. Sonraları yarı sentetik ve sentetik türevleri elde edilmiştir. Morfin ve benzeri maddeler narkotik analjezikler olarak anılırlar. Ancak bu terim doğru değildir. Bu nedenle yeni kaynaklarda opioid analjezikler adı tercih edilmektedir.

Bu grup ilaçların güçlü aneljezik ve santral sinir sistemi depresyonu yapıcı etkileri vardır. Bağımlılık yapma potansiyelleri kullanımlarını kısıtlayan en önemli faktördür. Dozları arttıkça narkoz hali oluştururlar. Narkotik olamayan analjeziklerden farklı olarak antipiretik etkileri ve anti inflamatuvar etkileri yoktur. Genel olarak inflamatuvar niteliği ol-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

mayan ve narkotik olmayan analjeziklere yeterli cevap vermeyen orta ve fazla şiddetli ağrılı durumlarda, örneğin postoperatif ağrılı durumlarda, kırıklarda, koliklerde, terminal kanser olgularında, obstetride, akut sol kalp yetmezliğinde, preanestezik medikasyonda, diyarede, şiddetli öksürükte kullanılırlar.

Opioid analjezikler aşağıdaki şekilde sınıflandırılırlar:

1. Morfin, kodein ve yarı sentetik türevleri
2. Sentetik agonistler (meperidin, metadon, fentanil)
3. Karma etkililer (nalorfin, pentazosin, butorfanol)

Opioid analjezikler arasında halen morfin en potent analjezik ajan olarak değerini korumaktadır. Diğerleri esas olarak morfinin farmakolojik etki profilini paylaşırlar. Aralarında farmakokinetik özellikleri, yan etkileri ve bağımlılık yapma potansiyeli açısından bazı farklar vardır. Bu nedenle morfinin farmakolojik özelliklerinin bilinmesi diğerleri hakkında da temel bilgi edinmeyi sağlar. Morfinin farmakolojik etkileri şunlardır:

Analjezi; anksiyete, endişe ve ruhi gerginliğin azaltılması ve buna bağlı olarak öfori hali; sedasyon; solunum depresyonu; antitussif etki; bulantı, kusma; miyozis; hipotansiyon; hipotermi; hiperglisemi; konstipasyon; histamin açığa çıkarmasına bağlı astımlılarda bronkokonstriksiyon; tolerans ve bağımlılık yapıcı etki.

Morfin bağımlılığı kolayca gelişebilir ve bu kişilerde tolerans kısa zamanda ortaya çıkar. Morfin bağımlıları bu nedenle normalde toksik olabilecek çok yüksek dozları tolere edebilirler. Morfin bağımlılarında ilaç kesilmesine bağlı olarak yoksunluk sendromu ortaya çıkar. Bunun belirtileri lakrimasyon, rinore, esneme, terleme, irritabilite, tremor, midriyazis, kan basıncında artma, taşikardi, tavuk derisi görüntüsü, bulantı, kusma, diyare, karın krampları, kas ağrılarıdır.

Morfin kafa travması, biliyer kanal ameliyatları, safra kolikleri, bronşiyal astım, solunum rezervi düşük olan hastalar, konvülsif hasta-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

lıklar, deliryum tremens, prostat hipertrofisi bulunan kişilerde kullanılmamalıdır.

Morfin bağımlıları tolerans nedeniyle çok yüksek miktarlara gereksinim duyduklarından kolayca akut morfin zehirlenmesi görülebilir. Akut morfin zehirlenmesinde koma, ileri derecede solunum depresyonu, pupillalarda simetrik ve ileri derecede büzülme tablosu çıkar. Tedavide narkotik antagonist nalokson kullanılır.

NARKOTİK OLMAYAN ANALJEZİKLER

Bu gruptaki ilaçlara steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar adı da verilir. Özellikle artrit, osteoartrit ve benzeri romatizmal hastalıklar gibi, genellikle inflamasyona bağlı ve uzun süre analjezik ilaç verilmesini gerektiren durumlarda yararlıdırlar. Bağımlılık yapmazlar. Antiinflamatuar etkileri vardır. Terapötik etkilerine karşı tolerans gelişmez. Yüzeysel yapıların ağrılarında, özellikle ağrı orta derecede ve künt karakterde ise yeterli analjezi yaparlar. Başağrısı, myalji, artralji, diş ağrısı gibi genellikle lokal iltihabi reaksiyona bağlı olan ağrı çeşitlerinde de kullanılırlar. Büyük bir kısmında antipiretik etki de bulunur.

Bu ilaçlar kimyasal yapılarına göre sınıflandırılırlar:

1. Salisilatlar
2. Paraaminofenol türevleri
3. Pirazolon türevleri
4. Fenilpropionik asit türevleri
5. Fenilasetik asit türevleri
6. İndol türevleri
7. Fenamik asit türevleri
8. Diğerleri

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Salisilatlar (aspirin ve sodyum salisilat):

Aspirin sadece per oral kullanılır. Toksisitesi düşüktür. Midenin asit ortamında non iyonize durumdadır ve mideden absorbe edilir. Etkisi yaklaşık 20 dakikada başlar. İdrar pH'si yükseltilince itrahı artar. Aspirinin 0.5-0.6 g dozunda alınması yeterli analjezi yapar. Daha yüksek dozda alınması daha fazla analjezi yapmaz.

Salisilatların yan tesirleri:

1. Gastrointestinal sistem iritasyonu, ülserojenik etki ve kanama.

2. Kan tablosu: Ufak dozda trombosit agregasyonunu inhibe eder, kanama zamanını uzatır. Yüksek dozda karaciğerde protrombin ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin ve fibrinojenin sentezini azaltır.

3. Alerjik reaksiyonlar: Astım, ürtiker veya anjinörotik ödem.

4. Solunum: Terapötik dozlarda solunum merkezini hafif stimüle eder.

5. Salisilizm: Yüksek dozda ortaya çıkan orta derecede bir salisilat zehirlenmesi tablosudur. Belirtileri; baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, görme bulanıklığı, hiperventilasyon, bulantı, kusma, bazen diyare, işitme kaybı, kulak çınlamasıdır. Son iki belirti erken belirtilerdir ve reversibldir.

6. Ürit asit itrahını düşürür dolayısıyla kan düzeyini arttırır. Yüksek dozda hiperglisemi, glukozüriye neden olur. Diabetlilerde ise tersine glisemiyi düşürür.

7. Hepatotoksik etki.

8. Böbrek bozukluğu.

9. Aspirin ve gebelik: Teratojen etkisi yoktur. Düşük doğum ağırlığına, doğumun gecikmesine, doğum sırasında ve sonu kanamalarda artışa neden olur.

10. Reye sendromu: Yağlı karaciğer dejenerasyonu ve akut ensefalit tablosudur.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Salisilat Zehirlenmesi:

Hipertermi, asidoz, dehidratasyon, cilt döküntüleri, çocuklarda hipoglisemi, koma, solunum ve dolaşım depresyonu sonucu ölüm olur. Tedavisi için hipertermi ve dehidratasyon düzeltilir; asidoz için sodyum bikarbonat infüzyonu, gerekirse hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz yapılır. Sodyum bikarbonat infüzyonu aynı zamanda idrarı alkalileştirerek salisilatın idrarla atılımını hızlandırır.

Para-aminofenol türevleri (asetaminofen, fenasetin):

Fenasetin analjezik nefropatisine yol açması nedeniyle yasaklanmıştır.

Asetaminofenin analjezik, antipiretik, zayıf anti inflamatuar ve zayıf antitrombositer etkisi vardır. Per oral yoldan kullanılır, çabuk absorblanır, etkisi çabuk başlar. Karaciğerde metabolize edilip idrarla itrah edilir. Solunum, kardiyovasküler sistem ve asit-baz dengesi üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Midede iritasyon ve kanamaya neden olmaz. Protombin sentezini etkilemez. Ürik asit itrahını etkilemez.

Yan etkileri arasında akut karaciğer nekrozu, methemoglobinemi, hemolitik anemi, alerjik döküntüler, analjezik nefropatisi sayılabilir.

Pirazolon türevi ilaçlar:

Aminopirin
Propifenazon
Dipiron
Fenilbutazon
Oksifenbutazon

Yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle, bazı kaynaklar bu ilaçların sadece diğer analjeziklerin etkilemediği ağrılı veya romatizmal durumlarda uygulanmalarını önerirler. Önemli yan tesirleri kemik iliği depresyonu, peptik ülser, su ve tuz retansiyonudur.

Diğer narkotik olmayan (nonopioid) analjezikler ise aşağıda belirtilmiştir. Farmakolojik etkileri ve yan etkiler açısından salisilatlara benzerler.

Fenilpropionik asit türevleri:

İbuprofen, naproksen, ketoprofen, fenoprofen.

Fenilasetik asit türevleri:

Diklofenak sodyum, fenklofenak.

İndol türevleri:

İndometasin, tolmetin, sulindak.

Fenamik asit türevleri:

Mefenamik asit, flufenamik asit.

Diğerleri:

Piroksikam, prokuazon.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

12. AKUT İLAÇ ZEHİRLENMELERİ VE TEDAVİ İLKELERİ

İlaçlar veya diğer zehirli maddeler yanlışlıkla veya kasten alınabilirler; akut veya kronik zehirlenmelere neden olabilirler. Kronik zehirlenmelerin tedavisi ilacın derhal kesilmesi ve vücuttaki ilacın itrahının hızlandırılması esasına dayanır. Akut zehirlenmeler ise derhal ve etkin biçimde müdahale edilmesini gerektirir.

Zehirli maddeler vücuda inhalasyon yoluyla, ağızdan, parenteral yoldan veya deri yoluyla girebilir. Sanayi ve tarımda kullanılan zehirli maddelere ek olarak tıpta tanı ve tedavi amacıyla kullanılan pek çok ilaç, aşırı dozda kullanıldıklarında zehirlenmelere yol açarlar.

Akut zehirlenmelerde tedavi ilkeleri:

Teorik olarak tedaviye başlamadan önce, zehirlenmeye neden olan maddenin tespiti gereklidir. Ancak ne yazık ki zehirlenmeye yol açan pek çok maddenin spesifik antidotu bilinmemektedir. Bu nedenle akut zehirlenmelerin çoğunda belirtilere yönelik ve destek tedavi zorunluluğu vardır ve tanı için beklenmeden hemen girişimde bulunmak gereklidir. Bu nedenle bir yandan zehirlenmeye neden olan maddenin tanınması için araştırma yapılırken (örn. hasta ve yakınlarının sorgulanması, yol gösterici belirtilerin aranması, v.b.) diğer yandan aşağıdaki ilkeler doğrultusunda tedaviye başlanmalıdır.

1) Emilimin engellenmesi.

2) Emilmiş ilacın itrahının hızlandırılması.

3) Sistemik antidotla tedavi.

4) Semptomatik ve destekleyici tedavi.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

1) Emilimin engellenmesi:

Vücuda giren veya bulaşan zehirin emilim yerinden (örn. cilt, barsak, v.b.) uzaklaştırılması veya burada emilimin yavaşlatılması amaçlanır. Bunun için cilt yoluyla bulaşan zehirlenmelerde elbiseler çıkarılır ve cilt sabunlu suyla yıkanır. Ağızdan alınan zehirler ise kusturma veya mide yıkama yöntemleriyle uzaklaştırılır. Bunun için zehirin alınmasından sonra hemen hastaneye başvurulması çok önemlidir. Aksi halde zehirin büyük bir kısmı emilmiş olacaktır. Kusturma için gerektiğinde oral yoldan ipeka şurubu veya cilt altına apomorfin enjeksiyonu uygulanabilir. Hastanın bilinci kapalıysa kusturma aspirasyon tehlikesi nedeniyle yapılmaz, yalnızca mide yıkanır. Ayrıca hasta nöbet geçiriyorsa, yakıcı bir zehir almışsa, gaz yağı, benzin gibi soluk yoluna kolayca kaçabilecek maddelerle zehirlenmişse kusturma önerilmez. Yakıcı maddelerle zehirlenmelerde mide yıkama amacıyla boru sokulması ve bol miktarda su verilerek midenin gerilmesi delinmeye neden olabileceğinden tehlikelidir.

Ek olarak, bazı durumlarda oral yoldan veya mide yıkama suyuna katılarak lokal antidotlar verilerek zehirin barsak mukozasından emilimi önlenebilir veya yavaşlatılabilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Tablo 6. Zehirlenmeye neden olan bazı maddeler ve lokal antidotları.

Zehir	Lokat antidot
Striknin, fizostigmin, nikotin	Potasyum permanganat, tentürdiyotlu su.
Korozif asitler (nitrik asid, tuz asidi, v.b.)	Magnezi kalsine veya magnezi sütü gibi antasidler.
Parasetamol, aspirin	Kolestiramin.
Korozif alkaliler (Çamaşır suyu, v.b.)	Sirke, askorbik asid.
Çeşitli inorganik ilaçlar	Aktif kömür.
Kalp glikozidleri	Kolestiramin, aktif kömür.
Katyonik deterjanlar	Sabunlu su.
Fenol	Zeytinyağı.
BaCl	Magnezyum sülfat (%5).
İnorganik civa ve arsenik bileşikleri	Yumurta akı veya süt.
Gümüş nitrat	Yemek tuzu.
Iyot	Nişasta.
Demir tuzları	Desferroksamin, sodyum bikarbonat.
Formaldehid	Amonyaklı su.

Böcek sokmalarında ve cilt altına enjekte edilen bir maddeye bağlı zehirlenmelerde o ekstremiteye turnike uygulanması zehirin sistemik dolaşıma karışmasını yavaşlatır.

2) Emilmiş zehirin itrahının hızlandırılması:

Gerek hastaneye geç gelen zehirlenmelerde, gerekse hemen geldiği halde zehirin bir kısmı kana karışmış olabileceğinden emilmiş olan zehirin itrahının hızlandırılması için bazı girişimlerde bulunmak gereklidir. Bunlardan ilki böbreklerden itrahı artırmak için fizyolojik tuzlu su veya izotonik glukoz solüsyonu infüzyonu ile birlikte bir diüretik ilaç kullanılarak zorlu diürez sağlamaktır. Ayrıca iyon tuzağı mekanizması sayesin-

de idrarın bazikleştirilmesi asidik maddelerin, asitleştirilmesi ise bazik maddelerin böbreklerden itrahını hızlandırır. İdrarın bazikleştirilmesi için sodyum bikarbonat, sodyum laktat, laktatlı Ringer solüsyonu, trometamin (THAM) solüsyonu kullanılabilir. Amonyum klorür ve arjinin hidroklorür ise idrarı asitleştiren maddelerdir.

Periton diyalizi, hemodiyaliz, hemoperfüzyon ve kan değişimi gibi bazı yapay yöntemlerle de bazı ilaçların vücuttan elimine edilmeleri sağlanabilir.

3) Sistemik antidotla tedavi:

Spesifik antidotlar, vücuda girmiş olan zehiri inaktive etmek için sistemik yoldan kullanılırlar. Ne yazık ki ağır metaller ve bazı kolinesteraz inhibitörü insektisidler dışında pek az ilaç için spesifik sistemik bir antidot vardır.

Tablo 7. Zehirlenme yapabilen bazı maddelerin spesifik antidotları ve tedavide sistemik olarak kullanılan antagonistler.

Zehir	Antidot
a) Spesifik antidotlar:	
Ağır metaller	Dimerkaprol, EDTA, penisilamin.
Heparin	Protamin sülfat, toluidin mavisi.
Siyanür	Methemoglobin, amilnitrit.
b) Fizyolojik antagonistler:	
Striknin v.b. konvülsanlar	Antikonvülsanlar (barbitüratlar, diazepam, genel anestezi).
c) Farmakolojik antagonistler:	
Morfin, v.b.	Nalokson.
Çeşitli reseptör agonistleri	Söz konusu reseptörlerin antagonistleri.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

4) Semptomatik veya destekleyici tedavi:

Yukarıdakilere ek olarak akut zehirlenmelerde hastanın hayatını tehdit eden bazı bozukluklar hemen düzeltilmelidir. Bunlar arasında a) solunumun desteklenmesi, hava yolunun açık tutulması ve gerekirse yapay solunum yaptırılması; b) şokun önlenmesi için i.v. sıvı ve vazokonstriktör ilaç tedavisi; c) asit-baz dengesinin düzeltilmesi; d) konvülsiyonların önlenmesi veya i.v. diazepam gibi bir ilaçla tedavisi; e) akut böbrek yetmezliğinin önlenmesi (osmotik diüretikler veya furosemid), varsa tedavisi (hemodiyaliz, diyet, sıvı kısıtlaması); f) beyin ödeminin önlenmesi, varsa tedavisi (osmotik diüretikler veya hipertonik solüsyonlar, deksametazon); g) hipoterminin, mesane distansiyonunun dekübitis ülserlerinin önlenmesi sayılabilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

13. HEMŞİRENİN İLAÇLARIN UYGULANMASIYLA İLGİLİ SORUMLULUKLARI

İlaçların korunması:

1. Bütün ilaçlar özel yerlerinde tutulmalı, herkesin serbestçe alabileceği yerlerde bulunmamalıdır.

2. Narkotik ilaçlar yasalara uygun şekilde, kilitli bir kutu veya bölmede bulundurulmalıdır.

3. Yanlış yere koyulmuş ilaç ve araçların, uygulamada hatalara yol açacağı unutulmamalıdır.

4. İnternal veya eksternal yoldan uygulanan ilaçlar ayrı kısımlarda saklanmalıdır.

5. Serumlar, aşılar, bazı fitiller, bazı antibiyotikler ve insülin buzdolabında saklanmalıdır.

6. İlaçların etiketleri temiz ve okunaklı olmalıdır. Değilse tekrar etiketlenmek üzere eczacıya yollanmalıdır. Hemşireler ilaçları etiketlememeli veya etiketleri düzeltmemelidir.

7. İlaç şişeleri her zaman kapalı tutulmalı ve ışıktan korunmalıdır.

İlaçların uygulanması:

1. İlaçları hazırlarken veya verirken bütün dikkatinizi yaptığınız işe veriniz. İlaçlarla uğraşırken başka şeyle ilgilendirilmenize engel olunuz.

2. Uyguladığınız her ilaç için yazılı emir (order) bulunmasına dikkat ediniz. (Sözel emirler mutlaka sonradan yazdırılmalıdır.)

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

3. İlacı kutusundan veya şişesinden alırken etiketini okumayı adet ediniz.

4. İlaç kartındaki bilgi ile doktorun yazdığı emirin ve etiketteki bilgilerin aynı olduğundan emin olunuz. Bazan bir ilacın bir dozunun unutulması, fazla verilmesi kadar tehlikeli olabilir.

5. Etiketsiz veya etiketi okunaksız bir kaptan hiçbir zaman ilaç vermeyiniz.

6. Klinik eczacı olmadığı takdirde, bir başkası tarafından hazırlanmış ilacı uygulamayınız.

7. Eğer bir hasta için doz hesaplamanız gerekiyorsa ve yaptığınız hesaptan emin değilseniz, sonucu sorumlu bir kişiyle (doktor, hemşire, eczacı) kontrol ediniz.

8. Uygun ölçekler kullanınız. Sıvılar için kabın ölçü çizgisini göz hizasına getirerek bakınız.

9. İlaç verdiğiniz hastanın isminden (doğru kişi olduğundan) emin olunuz.

10. İlacı alana kadar hastanın yanında kalınız.

11. Kullanılmamış dozu stok şişeye geri koymayınız.

12. İlaç uygulanmadan kesinlikle uygulanmış gibi izlem kağıdına yazmayınız. İzlem kağıdına ilacın adı, dozu, uygulandığı saat, uygulanma yolu ve hastanın reaksiyonu kaydedilmelidir.

İlaç uygulanmasıyla ilgili diğer noktalar:

1. Dozaj formları (tablet, kapsül, v.b.) parmaklar değmeyecek şekilde tutulmalıdır. İlacı kabından gerekli kaba aktarırken temiz bir ilaç kartı, v.b. kullanınız.

2. Sıvı ilaçları boşaltırken şişeyi o şekilde tutunuz ki kenarlarından akıp etiketi kirletmesin. Tekrar kapağını kapatmadan şişenin ağzını temiz bir parça kağıt ile siliniz.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

3. Zayıf, yardıma muhtaç hastaların ilaçlarını almalarına yardım ediniz.

4. Sıvı ilaçların çoğunun su veya diğer sıvılarla sulandırılması gerekir. Bu özellikle ilacın tadı kötüyse istenir. Bu kuralda istisnalar yağlı ilaçlar ve boğazda lokal etkisi istenen ilaçlardır. Hastaya katı ilaçların yutulmasından sonra da yeterli miktarda su içirilmelidir. Ancak sıvı kısıtlaması olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

5. İlaç şişeleri sıcak sabunlu suyla yıkanıp sıcak suyla çalkalanmalıdır. Yağlı ilaçlar için kullanılan şikayetler ayrıca yıkanmalıdır.

6. Hemşire ilaç israfından kaçınmalıdır. İlaçlar pahalı maddelerdir. İlacı yere düşürmek israftır.

7. Eğer hastanın ilaca veya dozuna ilişkin kuşkusu varsa, hemşire onu ilacın veya dozun doğruluğuna inandırmalıdır. Nadiren hasta haklı olabilir. Doktorun emrini, ilaç şişesinin üzerindeki etiketi ve hasta kartını tekrar kontrol etmeniz gerekebilir.

8. İlaç tepsisini bir yerde bırakmayınız. Hasta odasından çıkmak zorunda kalırsanız, ilaç tepsisini de birlikte götürünüz.

9. Bir kural olarak hemşire ilaç karışımlarını hazırlamaz. Bunları eczacı hazırlamalıdır.

Reçete ile ilgili genel bilgiler:

Reçete hekim tarafından yazılan ve önerilen ilaç ve nasıl kullanılacağını belirten bir pusuladır. Reçetede mutlaka hasta ile ilgili olarak hastanın adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, bir hastanede izleniyorsa dosya numarası, v.b. bilgiler, reçeteyi yazan doktorun adı, soyadı, diploma numarası ve imzası bulunmalıdır. Bunlardan başka reçetede başlıca dört bölüm bulunur:

1. Superskripsiyon: R, Rx, Rp, R ile gösterilir. Eczacıya hitaben bu ilaçları hastaya veriniz anlamına gelir.

2. İnskripsiyon: Önerilen müstahzarın adı, farmasötik şekli, bu farmasötik şeklin içerdiği ilaç miktarı yazılır.

3. Subskripsiyon: Farmasötik şekil veya ambalaj sayısı belirtilir.

4. İnstruksiyon: Önerilen ilacın kullanılış şeklini anlatır. Başına konan bir sigma (S) işareti ile eczacıdan bu tarifi etiketin üzerine yazması istenir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ 1883
MARMARA ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

14. RADYOKONTRAST MADDELER

Radyoopak kontrast maddeler, X-ışınlarının vücuttan geçerken daha çok absorbe olmalarını sağlayan maddelerdir ve vücut boşluklarının sınırlarını çizmek için kullanılırlar. Halojenli bileşikler radyokontrast ortam oluştururlar. Bunlardan en çok radyoopak olanlar iyod ve baryum bileşikleridir.

Radyokontrast madde kullanılan başlıca radyolojik yöntemler:

Gastrointestinal sistem (GIS) incelemeleri

Histerosalpingografi (HSG)

Anjiyografi

Flebografi

Kolesistografi

Kolanjiyografi

Ürografi: retrograd pyelografi, intravenöz pyelografi (IVP)

Bilgisayarlı tomografi

Myelografi

Ventrikülografi ve sisternografi

Artrografi

Magnetik rezonans görüntüleme (MRI)

Günümüzde kullanılan intravasküler kontrast maddeler molekül ağırlığı 600 - 1300 arasında olan, genellikle hücre membranını ve kan beyin bariyerini aşamayan organik moleküllerdir. Başlıca itrah yolu böbrekler aracılığıyladır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Radyokontrast maddelerin uygulama yolları:

A) Lokal: oral
uterus içine
üreter içine
mesane içine
eklem içine
beyin ventrikülleri ve sisternalar içine
subaraknoid aralığa
intraarteriyel

B) Sistemik: oral
intravenöz

Radyokontrast maddeler, GIS incelemeleri için kullanılan baryum sülfat dışında genellikle iyod bileşikleridir:

a) Iyonik bileşikler: diatrizoat, iyotalamat, metrizoat

Bu maddeler, radyolojik tetkiklerde hipertonik solüsyonlar halinde ve genellikle sodyum veya meglumin tuzları şeklinde kullanılırlar.

b) Noniyonik bileşikler: metrizamid, iyoksaglik asid, iyopamidol, iyoheksol, iyopromid.

Bu maddelerin hipertonisiteleri, iyonik maddelere oranla 1/3 kez daha düşüktür. Bu nedenle hiperosmolaliteye bağlı yan etkileri daha azdır.

Radyokontrast maddeler değişik farmakokinetik özellikleri sayesinde, değişik tetkiklerde kullanılırlar:

1) Baryum sülfat, ağızdan alındığında mide-barsak kanalından emilmez. Bu sayede GIS içinde kalarak bu sistemin radyolojik incelemesine olanak sağlar.

2) Safra kesesi ve yollarının radyolojik incelenmesinde kullanılan maddeler zayıf asittirler. Bu nedenle daha çok noniyonize durumda bulunduklarından yağda çözünürlükleri fazladır. Ayrıca yüksek oranda

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu özellikleri nedeniyle esas olarak karaciğerde toplanarak safra içine salgılanırlar. Bu sayede safra kesesi ve yollarının radyolojik incelemesine olanak verirler.

3) Renal radyokontrast maddeler daha güçlü asittirler, daha az yağda çözünürlükleri vardır ve plazma proteinlerine daha az bağlanırlar. Bu nedenlerle esas olarak böbreklerden idrarla atılırlar. Bu maddeler aktif olarak proksimal tübüllerin içine salgılanırlar. Böbrekte yüksek konsantrasyonda bulunduklarından böbreğin ve idrar yollarının radyolojik incelenmesine olanak sağlarlar.

Radyokontrast maddelerin uygulama alanları:

Kadında infertilite:

Infertilite sorunu ile başvuran kadınlarda tuba uterina'ların açık olup olmadığının araştırılması amacıyla yapılan tetkik histerosalpingografidir. Bu tetkik için bir radyoopak madde, serviksten sokulan bir kateter aracılığıyla uterus içine verilebilir.

Kan akımının ölçülmesi:

Vücuttaki kan damarları anjiyografi aracılığıyla incelenebilir. Bunun için uygun bir radyokontrast madde intraarteriyel olarak zerk edilir. Örneğin meglumin diatrizoat ve meglumin iyotalamat anjiyografik maddelerdir. Bunlar özellikle renal, koroner ve serebral dolaşımların incelenmesinde kullanılırlar.

Gastrointestinal sistem incelenmesi:

Yutulan baryumun aşağıya doğru geçişi radyolojik olarak incelenmek suretiyle ösefagusun fonksiyonu hakkında bilgi edinilebilir. Bu amaçla kullanılan baryum solüsyonu ince baryum sülfat tozu içermektedir. Baryum radyoopak bir maddedir. Sülfat tuzu suda çözünmediğinden kana karışmaz ve toksik değildir.

Baryumlu radyografik inceleme, ayrıca mide-barsak motilitesinin incelenmesi ve peptik ülser tanısı için de kullanılır. Ancak bugün peptik ülser tanısı için direkt gastroskopik yöntem tercih edilmektedir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Kolesistografi ve kolanjiyografi:

Safra içinde konsantre olan radyoopak maddeler safra kesesinin (kolesistografi) ve safra yollarının (kolanjiyografi) radyolojik incelemesi için kullanılır. Bu maddeler yüksek oranda (% 50-68) iyod içerirler, yüksek derecede lipofilik (yağda erir), plazma proteinlerine bağlanan ve zayıf asit yapısında maddelerdir. Bu özellikleri sayesinde esas olarak karaciğer aracılığıyla atılır ve safra içinde konsantre olurlar. Biliyer radyokontrast maddeler başlıca şunlardır: İyodofitalein sodyum, fentetiotalein sodyum, feniyodol, iyobenzamik asit, iyofenoksik asit, iyopanoik asit, fenobutiyodil, sodyum tiropanoat, ipodat (kalsiyum ve sodyum tuzları), iyosetamik asit, buniyodil, iyoglisamik asit, iyodipamid, v.b.

İlk kullanılan biliyer kontrast maddeler iyodlu fitalein türevleri olan iyodofitalein ve fentetiyotalein idi. Bunlar genellikle ağızdan, bazan ise, özellikle kolanjiyografi için intravenöz yoldan verilirler. Ancak yüksek toksik etki insidansı nedeniyle günümüzde bunların yerini başka ilaçlar almıştır. Bugün kullanılan intravenöz biliyer kontrast maddeler iyodoglisemik asit ve iyodopamid meglumindir. Diğerleri ağızdan kullanılır. Bunlar arasında en sık kullanılanlar iyopanoik asit, ipodat ve sodyum tiropanoattır.

Kolesistografi için biliyer kontrast madde, tetkikten 10 saat önce ağızdan verilir ve hastanın tetkike kadar herhangi bir şey yemesi ve içmesi ve sigara içmesi yasaklanır. Kontrast madde hızla barsaktan emilir ve 1-2 saat sonra biliyer sistemde ilk izlerine rastlanmaya başlanır. Safra kesesinin içinde radyolojik görüntü için yeterli miktarda radyoopak madde birikimi 4-6 saatte gerçekleşir ve 15 saat kadar devam eder. Safra kesesinin kasılma fonksiyonunu incelemek için hastaya yağ içeriği yüksek yemek verilip, aralıklı olarak radyolojik inceleme yinelenir. Normal fonksiyon gören bir safra kesesiyle kontrast madde 10-30 dakikada ekstrahepatik safra kanallarında görünür ve safra kesesi 2-3 saatte boşalır.

Biliyer radyokontrast maddelerden iyopanoik asit büyük oranda feçes ile atılır, sodyum tiropanoat eşit oranda feçes ve idrarla atılır, iyoa-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

setamik asit idrarda glukuronat konjugatı olarak atılır. Bütün bu maddelerin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık olarak 30 saattir. Diğer bir biliyer kontrast madde olan iyofenoksik asitin eliminasyon yarılanma ömrü ise, yüksek oranda albumine bağlanması nedeniyle yaklaşık 3 yıldır.

Kolesistografik ajanların gebe kadınlara uygulanması kontrendikedir, çünkü bu maddeler plasenta bariyerini geçerek bebeğin tiroid bezinin gelişmesini bozabilirler. Ayrıca anneye iyofenoksik asit uygulanmasından birkaç yıl sonra doğan bir bebekte doğumsal hipotiroidizm görülmüştür.

Buniyodil, iyopanoik asit, feniyodol ve ipodatın dizüri yaptığı bildirilmiştir. Biliyer radyokontrast maddelerin yan etki riski yinelenen yüksek dozlarla ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde daha yüksektir. Bu ilaçlara bağlı olarak görülen akut böbrek yetmezliği tübüllerin konjuge olmamış ve suda erirliği düşük ilaç tarafından tıkanmasına bağlanmıştır ve bol sıvı alımı ile önlenebilir. Ayrıca ipodatın ürik asit atılımını artırıcı etkisi vardır.

Her ne kadar yüksek dozda radyokontrast maddenin oral alımından sonra safra yolları radyolojik olarak görülebilirse de, kolanjiyografi için genellikle biliyer kontrast maddeler intravenöz yoldan uygulanırlar. Bu maddeler hepatik kanallarda 10 dakikada görünür hale getirler ve safra kesesinin maksimum derecede opaklaşması 2 - 3 saatte olur.

Tüm iyot içeren radyokontrast maddeler tiroid fonksiyonlarını bozabilirler. Ancak en sık rastlanan yan etkiler bulantı ve kusmadır. Hipersensitivite reaksiyonları, özellikle intravenöz yoldan verilenler için risk oluştururlar.

Üriner sistem incelemesi (retrograd pyelografi ve intravenöz pyelografi):

Anjiyografik tetkiklerde kullanılan radyokontrast maddeler ürografi için de kullanılırlar (renal kontrast maddeler). Tarihte üriner sistemin kontrast radyografik incelemesi için ilk kez üretere sokulan bir me-

tal telden yararlanılmıştır. Daha sonra bizmut tuzları retrograd olarak mesane ve üreterlere verilmiştir. 1905'de ilk kez kolloidal gümüş preparatları kullanılmış ve 25 yıl boyunca retrograd pyelografide kullanılan esas kontrast madde olarak kalmıştır. Ancak böbrek parankiminde ve perirenal dokularda gümüş birikmesi sıklıkla infarkt ve gangrene neden olmuş ve bazı ölümler gözlenmiştir. Daha az toksik madde arayışı sırasında toryum bileşikleri, sodyum iyodid, sodyum bromür, stronsiyum klorür, lityum iyodid ve diğer bazı ilaçlar denenmiştir. Bunlar arasında en yaygın olarak sodyum iyodid ve lityum iyodid kullanılmıştır.

Sifiliz tedavisinde yüksek miktarlarda oral ve intravenöz iyod bileşiklerinin kullanımı sırasında bu maddelerin toksisitelerinin düşük olduğu ve esas olarak böbrekler aracılığıyla atıldıkları farkedilmiştir. Bu bileşiklerin verilmesini takiben radyolojik incelemede böbrek sınırları ve idrar yolları görünür hale gelmektedir.

Son zamanlarda geliştirilen renal kontrast maddeler şunlardır: 5-iyodo-2-piridon sodyum, N-metil-5-iyoin-2-piridon, 5-iyodin-2-piridon-N-asetik asitin sodyum tuzu, diyodo piridin türevleri (iyodoksil, diyodon) ve sodyum metiyodal. Daha sonra triiyodo bileşiklerinin sentez edilmesiyle daha az miktarda ilaç kullanılarak tetkik olanağı bulunmuştur. Böylece toksik etki riski azaltılmıştır. Bunlar arasında günümüzde renal radyokontrast madde olarak en sık kullanılanlar asetrizoik asit, diatrizoik asit, metrizoik asit ve iyotalamik asidin sodyum veya N-metil-glusamin (meglumin) tuzlarıdır.

Renal radyokontrast maddelerin intravenöz injeksiyon veya infüzyonlarıyla ortaya çıkabilecek toksik etkiler şunlardır: bulantı, kusma, sıcaklık, duyumsama, zayıflık, başağrısı, susuzluk, öksürük, kaşıntı, solukluk, taşikardi, hipotansiyon. Ayrıca hipersensitivite reaksiyonları, konvülsiyonlar, dolaşım şoku ve kalp durması da olabilir. Meglumin tozları sodyum tuzlarından daha az toksiktir. Bu bileşikler ağır karaciğer ve böbrek bozukluğu, ilerlemiş kalp hastalığı ve hipertiroidizm hallerinde kullanılmamalıdır. Daha önce de belirtildiği gibi iyot içeren radyokontrast maddeler tiroid fonksiyon tesislerini bozabilirler.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

RADYOKONTAST MADDELERİN YAN ETKİLERİ

Radyokontrast maddeler, yukarıda da söz edildiği gibi pek çok yan etkiye yol açabilirler. Bu nedenle dikkatli ve bilinçli kullanılmaları gerekmektedir. Pek çok radyokontrast maddeye bağlı olarak görülebilecek başlıca istenmeyen etkiler şunlardır:

Bronkokonstriksiyon

Bulantı, kusma

Alerjik reaksiyonlar (ürtiker gibi)

Kardiyovasküler etkiler (asistol, ventriküler ekstrasistoller, aritmiler, v.b.)

Hiperosmolaliteye bağlı yan etkiler:

Eritrosit hasarı

Endotel hasarı

Kan beyin bariyeri hasarı

Vasodilatasyon (ısınma hissi, periferik arteriyografi sırasında ağrı, ana bir damara verildiğinde sistemik hipotansiyon)

Hipervolemi

Kardiak depresyon

Lokal inflamasyon

Filebografiden sonra trombotik reaksiyonlar

Böbrek toksisitesi (akut renal yetmezlik, obstruktif nefropati, glomerüler ve tübüler hasar)

Miyelografiye bağlı yan etkiler: baş ağrısı, bulantı, kusma, kulak çınlaması, terleme, alerjik reaksiyonlar, boyunda, sırtta ve göğüste ağrı, ısı artışı, sersemlik ve görme bulanıklığı.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ 1883

MARMARA
ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

DAHA FAZLA BİLGİ İÇİN ÖNERİLEN KAYNAKLAR

1. Katzung, B.G. Basic and Clinical Pharmacology, 4: Baskı, Prentice-Hall International Inc., Connecticut, 1989

2. Kayaalp, S.O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 5. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, Cilt 1 1989, Cilt 2 1990, Cilt 3 1990.

3. Thomas, J.A, Keenan, E.J. Principles of Endocrine Pharmacology, 1. Baskı, Plenum Medical Book Company, New York-London, 1986.

4. Trounce, J.R. Clinical Pharmacology for Nurses. 10. Baskı, Churchill Livingstone. Edinburg, London and New York, 1983.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA
ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İNDEKS

A

A Vitamini 117, 118
Absorbsiyon 10, 11, 16
Aerosol 8
ADH 72
Adrenalin 60, 63, 102
Adrenokortikotropik hormon (ACTH) 133, 137
Akridin boyaları 57
Akriflavin 57
Aktif kömür 173
Aldehidler 155
Aldesteron antagonistleri 100
Aliminyum bileşikleri 110
Alkol 49, 50
Allobarbital 154
Amantadin 159
Amfetamin 159
Amikasin 44
Amilnitrit 174
Amilorid 95, 100
Aminakrin hidroklorür 57
Aminoglikozid 44
Aminopirin 169
Amiodaron 76, 77, 79
Amitriptilin 156
Amoksisilin 32, 34
Amonyaklı su 173
Amonyum bromür 50
Amonyum klorür 105
Ampisilin 32, 34
Ampul 7
Anaflaksi 23
Anaflaktik şok 25
Androjenler 139
Angina pektoris 80
Anjiografi 181
Anjiotensin I 90
Anjiotensin II 90
Anjiotensin çevirici enzim inhibitörleri (AÇE) 85, 90
Antagonizma 23
Antiasidler 110
Antibiyotik 29
Antiemetik ilaçlar 116
Antiepileptikler 157
Antideprasan ilaçlar 156
Antidiyareik ilaçlar 115
Antihipertansif ilaçlar 83
Antikolinejik ilaçlar 116
Antikolinesterazlar 68, 69
Antikonvülsanlar 174
Antimanik ilaçlar 156
Antimikrobik spektrum 47
Antimuskarinik ilaçlar 109
Antiseptik 47, 48, 49
Antitusif ilaçlar 104
Apomorfin 116
Aritmiler 76
Asebutalol 67, 87
Asetalzolamid 95
Asetaminofen 169
Asetoheksamid 131
Asetilkolin 68, 69
Asetik asid 57
Askorbik asid 120
Aspirin 168
Atenolol 67, 87
Atılım 10,17
Atropin 69, 70
Azot protoksid 161

B

B vitamini 117, 120
BaCl 173

Bakampisilin 34
Bakterisidal 29
Bakteriyostatik 29
Barbital 154
Barbitüratlar 154
Belladon alkoloidleri 69
Benzalkonyum klorür 50, 55
Benzodiyazepinler 163, 155
Benzoik asid 57
Benzonatat 104
Beta adrenerjik reseptör blokörleri 76
Betalaktamaz 32
Betametazon 137
Betanekol 68, 69
Betanidin 86
Biguanid bileşikleri 132
Biotin 120, 122
Biyotransformasyon 16
Biyoyararlanım 10, 11, 12
Borik asid 57
Bretilyum 66, 76, 77, 78, 79, 86
Bromokriptin 160
Bronkodilatör ilaçlar 101
Buji 9
Bukal 7
Bumetanid 95, 99
Buspiron 154
Butalbital 154
Butirofenonlar 155, 156
Butorfanol 166

C

C vitamini 117, 120
Cıva bileşikleri 50, 56, 173
Cıvalı diüretikler 96

Ç

Çinko oksid 56
Çinko sülfat 56
Çinko tuzları 50

D

D vitamini 117,118, 150
Dağılım 1, 10,11,14, 16
Debrizokin 66
Deksametazon 137
Dekstrometorfan hidrobromür 104
Demir tuzları 173
Demir - dekstran 123
Demir - sorbitol sitrat 123
Dezenfektan 47, 48, 49
Desferroksamin 173
Diazepam 153, 157, 159
Dietilstilbestrol 141
Difloksasin 46
Digitalis lanata 73
Digitalis purpurea 73
Digoksin 73
Digital 77
Digital zehirlenmesi 74
Digitoksin 73
Diiyodotirozin (DIT) 145
Diklofenat sodyum 170
Dikloksasilin 33
Dikumarol 92
Diltiazem 88
Dimerkaprol 174
Dipiron 169
Disintegrasyon 12, 14
Disodyum kromoglikat 103
Dissolüsyon 12, 14
Dizopiramid 76, 77, 78
Dobutamin 64
Doksisilin 41
Dokuzat sodyum 113
Dokuzat potasyum 113
Domperidon 116
Dopamin 63, 64, 143
Draje 3

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

E

E vitamini 117, 119
EDTA 174
Edrofonyum 68
Efedrin 102
Ekspektoran ilaçlar 105
Elektriksel kardioversiyon 79
Eliksir 3
Emetik ilaçlar 116
Emülsiyon 3
Enalapril 75, 90
Enema 7
Enfluran 161
Enkainid 76
Enoksasin 46
Enteral uygulama 2, 3
Enterohepatik siklus 12
Eozin 57
Eritromisin 38, 40
Ergot alkaloidleri 66
Ergonovin 66
Ergotamin 66
Ergotoksin 66
Estradiol 141
Estrojenler 140
Etakrinik asid 95, 99
Eter 161
Etil alkol 49
Etilbiskumasetat 92
Etilefrin 65
Etinil estradiol 141
Etoksidiaminoakridin 57
Etosüksimid 158

F

Farmakodinamik 23
Farmakokinetik 10, 23
Farmasötik geçimsizlik 23
Famotidin 109
Fenamik türevleri 167, 170
Fenasetin 169
Fenformin 131
Fenilasetik asid türevleri 167, 170
Fenilbutazon 169
Fenilefrin 65
Fenilpropalamin 65
Fenilpropianik asid türevleri 167, 170
Fenindoin 92
Fenitoin 74, 76, 78, 157
Fenklofenak 170
Fenobarbital 154, 157, 158
Fenoftalein 114
Fenoksibenzamin 66, 86
Fenoksimetil penisilin 32, 33
Fenol 50, 53, 173
Fenol katsayısı 49
Fenoprofen 170
Fenprokuman 92
Fentanil 166
Fenotiyazinler 155
Fentolamin 66, 68
Ferröz glisin sülfat 123
Ferröz glukonat 123
Ferröz sülfat 123
Fizoztigmin 68, 173
Fleksinid 76, 77
Floksasilin 33
Florokinolonlar 46
Flufenamik asid 170
Flunitrazepam 153
Flurazepam 153
Fosfodiesteraz inhibitörleri 102
Folik asid 37, 117, 124
Formaldehid 49, 53, 173
Formol 53
Furosemid 75, 95, 98

G

Gavaj 3
Gentamisin 44
Glibenklamid 131
Glibonurid 131

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Gliburid 131
Glikazid 131
Glipizid 131
Gliserin 95, 113
Gliseril guayakolat 105
Gliseril trinitrat 81
Glukokortikoidler 132, 134, 135, 137
Glukoz 95
Gluteraldehid 50, 53
Granül 3
Gri sendrom 40
Guanadrel 86
Guanetidin 66, 86
Gümüş bileşikleri 50, 56
Gümüş nitrat 56, 173
Gümüş proteinat 56
Gümüş sülfadiyazin 56
Gümüş vitellinat 56

H

H_2 reseptör antagonistleri 108
Halojen 49, 50
Halotan 161
Hapten 25
Heksaklorofen 50, 53
Heksilrezorsinol 54
Heksobarbital 154
Heparin 91, 92
Hidralazin 75, 89
Hidrojen peroksid 50, 51, 54
Hidrokortizon 133, 137
Hidroksiamfetamin 65
Hidroksiprogesteron kaproat 142
Hidroksizin 154
Hind yağı 114
Hipoklorik asid 49, 51
Histamin 108
Hiyosin-N-butilbromür 70
Homatropin 69

İ

İbuprofen 170
İhtamol 57
İlaç alerjisi 24, 25
İlaç uygulama yolları 2
İlk geçiş etkisi 12
İmipramin 156
İndandion türevleri 92
İndol türevleri 167
İndometazin 170
İnfüzyon 4
İnhalasyon 2, 5
İnhalatör 7
İnsektisid 68
İnsülin 108, 126, 128, 130, 131
İnterstisyel 14
İntraarteriyel 2, 4
İntraartiküler 3, 8
İntrakardiak 3, 6
İntrakütan 3, 5
İntramüsküler 2, 4
İntranazal 3, 6
İntraperitoneal 3, 6
İntraplevral 3, 6
İntratekal 3, 6
İntrauterin 3, 6
İntraüretral 8
İntravaginal 8
İntravenöz 2, 4
İpeka şurubu 105
İsosorbid dinitrat 81, 82
İsosorbid mononitrat 81, 82
İtrah 17
İyodotirozin 145
İyodürler 148
İyot 49, 50
İyot tuzları 105
İzofan insülin 130
İzofluran 161, 162
İzoksazolil penisilin 32, 33
İzoksuprin 165
İzoprenalin 63, 64, 93, 101
İzopropil alkol 49

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İzoproterenol 64
İzosorbid 95

J

Javel suyu 52
Jel 7
Jenerik 8
Jermisid 49

K

K vitamini 92
Kafein 95, 108
Kalp glikozidleri 73, 74, 79, 173
Kalsiferol 150
Kalsitonin 151
Kalsiyum kanal blokerleri 75, 76, 83, 84, 88
Kalsiyum karbonat 111
Kanamisin 44
Kan beyin engeli 16
Kanserojen etki 26
Kapsül 9
Kaşe 7, 9
Kaptopril 75, 90
Karbakol 68, 69
Karbamazepin 157, 159
Karbenisilin 32, 34
Karbimazol 147
Karbonik anhidraz inhibitörleri 95, 96, 97
Karma lente insülin 130
Katekolaminler 63
Katyonik deterjanlar 50, 55, 173
Kemoterapi 29
Kemoterapötik 29
Ketamin 162
Ketofropen 170
Ketotifen 103
Kinidin 76, 77
Klavulanik asid 34
Klindamisin 39
Kliokinol 57
Kloksasilin 33
Klomosiklin 41
Klomipramin 156
Klonazepam 157, 159
Klonidin 67, 88
Klor 49, 51
Kloramfenikol 40
Klordiazepam 153
Kloroforlar 52
Kloroform 161, 162
Klorheksidin 50, 55
Klorkinaldol 57
Klorokrezol 54
Klorprokain 165
Klorpropamid 131
Klortetrasiklin 41
Kobalamin 120, 123
Kodein 104, 166
Kokain 165
Kolekalsiferol 118, 150
Kolestiramin 173
Kolinerjik alkaloidler 68
Kolinesteraz inhibitörleri 68
Kolloidal bizmut bileşikleri 111
Kolloidal gümüş 56
Konjonktiva 5
Ko-trimoksazol 36
Korbadrin 65
Koroziv alkaliler 173
Koroziv asitler 173
Kortikotropin 137
Kortikotropin salıverdirici hormon (CRH) 133
Kortizol 133
Kortizon 126, 137
Krezol 54
Kristal viyole 57
Kristalize penisilin G 33
Kristalize penisilin G potasyum 33
Ksantin türevleri 95
Kumarin türevleri 92
Kuvaterner amin türevleri 70

Kükürt 57

L

L- dopa 159
Labarraque solüsyonu 52
Labetolol 67
Laksatif ilaçlar 112
Lavman 9
Levopropoksifen napsilat 104
Lidokain 74, 76, 77, 78, 165
Linkomisin 38, 40
Lizinopril 90
Lityum 157
Liyotriks 146
Lizol 54
Lokal uygulama 2, 5
Loop diüretikleri 96
Lorazepam 153
Lorkainid 76

M

MAO inhibitörleri 66, 156, 157, 160
Magnezi kalsine 173
Magnezyum bileşikleri 110
Magnezyum sitrat 114
Magnezyum sülfat 114, 173
Makrolid 38
Mannitol 95
Mast hücre stabilizatörleri 103
Mefentermin 65
Meksiletin 76, 77, 78
Meperidin 166
Merhem 9
Mestranol 141
Metabolizma 10, 16
Metadon 166
Metakolin 68, 69
Metasiklin 41
Metantolin 70
Metaraminol 65
Metformin 132
Metil dopa 67, 88
Metilheksamin 65
Metil yeşili 57
Metilen mavisi 57
Metilprednizolon 137
Metilselüloz 113
Metimazol 147
Metisilin 32, 33
Metoheksital 154
Metoklopromid 116
Metoprolol 87
Metoksamin 65
Metoksifenamin 65
Metoksifluran 161, 162
Metoksiprogesteron asetat 142
Metranidazol 42
Metrobamat 153
Mifloksasin 46
Midazolam 153
Mikstür 7
Mineralokortikoidler 132, 138
Minimum etkin konsantrasyon 31
Minoksidil 89
Minosiklin 41
Modifiye Dakin solüsyonu 52
Monoiyodotirozin (MIT) 145
Morfin 75, 104, 166, 174
Muskarin 68
Mutajen etki 26

N

Nadolol 67, 87
Nafazolin 65
Nalokson 174
Nalorfin 166
Naproksen 170
Nazal sprey 7
Nebülizör 7
Neomisin 44
Neostigmin 68
Netilmisin 44

Niasin 117, 120, 121
Niasinamid 120, 121
Nifedipin 88, 89
Nikardipin 88
Nikotin 68, 173
Nikotinik asid 121
Nilidrin 65
Nimodipin 88
Nitrazepam 153
Nitrik asid 173
Nitritler 81
Nitrofurazon 57
Nitrogliserin 81, 82
Nitroprusid 90
Nizatidin 130
Non-iyonize 12
Noradrenalin 60, 63, 64
Norfloksasin 66
Nortriptilin 156
Noskapin 104
Novakain 165
Nötral regüler insülin 130
Nöroleptik ilaçlar 116, 155

O

Ofloksasin 46
Oftalmik merhem 7
Oftalmik solüsyon 7
Oksasilin 33
Oksazepam 153
Oksazolidinler 157, 158
Oksedrin 65
Oksifenbutazon 169
Oksifensiklimin 69
Oksimetazolin 65
Oksiprenalin 65
Oksprenalol 67, 87
Oksitetrasiklin 41
Omeprazol 109
Opioidler 115
Opiyatlar 115
Oral 3
Oral antikoagülan ilaçlar 92
Orsiprenalin 102
Ouabain 73, 75
Ovül 7, 9
Ozmotik diüretikler 95, 96, 100

Ö

Ökatropin 69
Ön ilaç 17

P

Pankreozimin 129
Paraaminobenzoik asid 37
Paraaminofenol türevleri 167, 169
Paraben 54
Pargilin 66
Parasempatik ilaçlar 60, 68
Parasempatolitik ilaçlar 115
Parasetamol 173
Paratiroid hormon 149
Parenteral 2, 4
Pasif difüzyon 15
Pastil 7
Pat 7
Pefloksasin 46
Penisilin 31
Penisilamin 174
Penisilinaz 32
Penisilin G 32
Penisilin G benzatin 34
Penisilin G prokain 34
Penisilin V 33
Pentaeritritol tetranitrat 81, 82
Pentazosin 167
Pentobarbital 154
Perkütan 2, 5
Pikrik asid 54
Pindolol 67, 87
Pilokarpin 68, 69
Pilül 3