

HEMOPOİETİK İLAÇLAR VE KOAGÜLASYONU ETKİLEYEN İLAÇLAR

Chris J. Van Boxtel

Antianemik Preparatlar · Antitrombotik Ajanlar · Antifibrinolitikler

I. ANTİANEMİK PREPARATLAR

I.a. Demir Preparatları

Demir eksikliği anemisi demir dengesi korunmadığında ortaya çıkar. Elemental demirin ancak %5-10'u gastrointestinal yolda emilir. Bununla birlikte demir eksikliğinde emilen miktar ikiye, hatta üçe katlanabilir. Günde 1-3 mg (hamile ve emziren kadınlar) demir emilimine gerek vardır. Demir eksikliğinin başlıca nedenleri aşırı kan kaybı ve yetersiz beslenmedir. Tahıllara dayalı beslenmede demir emilimi çok azaldığı için, gelişmekte olan bölgelerde yaşayan çocuklarda ve yetişkinlerde demir eksikliği anemisi sık görülür. Demir, ferröz (Fe^{2+}) demir olarak emilir. Sonrasında midede ve bağırsaklarda vücudun geri kalanına dağıtılmadan önce ferrik demir olarak oksitlenir. Ferrik iyonlar, transferin tarafından hemoglobine birleşmek üzere iliklere taşınır. Vücuttaki toplam demir içeriğinin %70'i hemoglobinlerdedir. Vücuttaki demir stokları ferritin ve hemosiderin şeklinde başta karaciğerde, retikuloendotelial sistemde, dalakta ve iliklerde bulunur. Demir ayrıca miyoglobinin ve sitokromlar gibi çok sayıda enzimin ayrılmaz bir bileşenidir. Bu nedenle demir eksikliği oksijen taşınması üzerindeki etki metabolizmasını etkileyebilir.

Tedavi sonrasında yüksek oranda kırmızı hücre üretilir ve demir eksikliği durumunda günde 50 mg demir kullanılabilir.

Demir eksikliği tedavisinde oral yoldan alınan ferröz tuzları tercih edilir. Ferröz tuzları ferrik tuzlar gibi yaklaşık üç kez emilir ve ayrıca sülfat, fumarat, süksinat, glukonat ve diğer ferröz tuzların biyoyararlanımları aşağı yukarı aynıdır. En ucuzu ferröz tuzları olduğu için tercih edilen bir tedavidir. Ferröz fumarat şurup şeklinde bulunur ve küçük çocukların tedavisinde ve demir eksikliği profilaksisinde yararlı olabilir.

Anemisi olan çoğu yetişkinde günde 100 mg elemental demir gerekli yanıt sağlar. Hamilelikte ve emzirme dönemlerinde profilaktik dozlarda (60 mg) elemental demir eklenmesi gerekir.

Gastrik asit ve askorbik asit demirin emilimini kolaylaştırır. Bu nedenle, yemeklerle birlikte alınan demirin biyoyararlanımı önemli ölçüde düşer ve bağırsakta çözünen demir preparatları daha az emilirler. Askorbik asitle karışık kombinasyonlar demir emilimini en az % 30 artırır. Oysa, dozdaki alçakgönüllü artışın böyle yüksek bir kabulde çok az avantajı varmış gibi görünür.

Bulantı, epigastrik ağrı ve diyare gibi gastrointestinal intolerans durumları ve özellikle yaşlılarda

devam eden tedavi sırasında kabızlık gibi advers etkiler görülebilir. Tüm ferröz tuzları feçesin siyahıya boyanmasına neden olurlar. Çocuklar öldürücü demir toksikasyonu açısından özellikle risk altındadırlar. Oral demir preparatları tetrasiklinlerle eş zamanlı alınmamalıdır, çünkü emilimin gerçekleşmesi ile birlikte karşılıklı müdahale meydana gelir.

Gastrointestinal yoldan emilimi engelleyen bir hastalığı olan hastalarda, uzun süre parenteral yoldan beslenen hastalarda ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerde parenteral demir kullanımını gerekliliği doğar. Parenteral demir hemoglobinin düzeyini oral tedaviden çok daha hızlı yükseltmez ve ciddi advers reaksiyonlar doğurma riski taşır. Baş ağrısı, kırıklık, ateş, artralji, ürtiker ve nadiren görülen, ölümcül olabilen anafilaktik reaksiyonlar intravenöz demire gösterilen reaksiyonlardır.

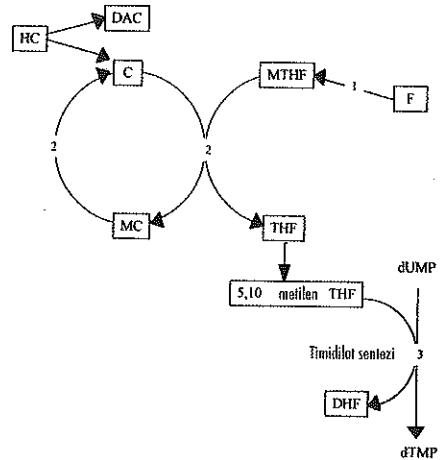
I.b. Vitamin B12 ve Folik Asit

Vitamin B12 hidroskobalamin, adenosilkobalamin ve siyanokobalamin şeklinde bulunur. Kobalaminler yalnızca et, karaciğer türü hayvansal gıdalarda ve daha az derecede de süt ürünlerinde bulunurlar. Vitamin B12 distal ileumda, 'intrinsek faktör' glikoproteinin etkisiyle emilir. Hidroskobalamin emilince karaciğerdeki B12 kısmen desoksadenosilkobalamin ve kısmen de kobalaminine dönüştürülür. Metilkobalamin ve tetrahidrofolat, metiltetrahidrofolatın (vücutta folatın depolandığı ilk form) metil gruplarının kobalaminine transferiyle oluşurlar. İlk başta 5, 10-metilen tetrahidrofolat formasyonu yoluyla ve sonrasında timidilat sentetazı tarafından katalize edilerek tetrahidrofolat dihidrofolata dönüştürülür. Bu süreçte 5, 10-metilen tetrahidrofolat DNA sentezi için gerekli olan timidilat sentezini sağlamak için metilen grubu deoksiuridilata hibe eder. Sonrasında dihidrofolat, dihidrofolat redaktöz tarafından tekrar tetrahidrofolata indirgenir (Şekil 6.1). Folat-kobalamin etkileşimi purinlerin ve pirimidinlerin

sentezinde ve dolayısıyla da DNA sentezi için kritik bir öneme sahiptir.

Metiltetrahidrofolattan metil grupların kabul edilmesiyle oluşan vitamin B12 veya folik asit eksikliği ile birlikte tetrahidrofolat gerektiren sonraki aşamalar substrattan yoksun kalırlar ve sonuçta megaloblastik anemiye neden olur. Bununla beraber, B12 vitamini metiyoninin S-adenozimetiyonine dönüşmesinde rol oynar ki bu da B12 eksikliğinden ileri gelen nöropatiyi açıklayabilir.

Günlük beslenmede tahıllardan, karaciğerden ve yeşil sebzelerden alınan folik asitin % 10-25'i (ya da 50-200 µg) proksimal jejunumdaki aktif ve pasif nakil yoluyla emilir. İnsanlarda bakterideki folik asidi sentezleyen dihidropteroat sentezi bulunmadığı için, beslenmemizde folik asit bulunması gerekir. Folat ancak küçük miktarlarda vücutta depolanır ve sadece birkaç günlük bir beslenme eksikliği semptomatik folat eksikliğine neden olabilir.



Şekil 6.1 Purinlerin, primidinlerin ve dolayısıyla da DNA sentezinde folat-kobalamin etkileşimi. (1) Gastrointestinal mukoza hücrelerinde; (2) karaciğerde; (3) periferel dokularda. C, kobalamin; DAC, desoksidenosilkobalamin; HC, hidroskobalamin; MC, metilkobalamin; F, folik asit; MTHF, metiltetrahidrofolik asit; THF, tetrahidrofolik asit; DHF, dihidrofolik asit; dUMP, deoksiuridinmonofosfat; dTMP, deoksitimidin-monofosfat. *Pharmacotherapeutisch Kompass* (1999).

B12 vitaminin gıda formları vücutta aktif formlara dönüştürülür. Özellikle karaciğer, yumurta ve süt ürünlerinden alınan B12 vitamini terminal ileumda emilir. B12 vitamini transkobalamin II tarafından kanda taşınır ve karaciğerde depolanır. Bu stoklar öyledir ki B12 vitamini eksikliğinin başlamasından itibaren birkaç yıl geçene kadar bir hasta semptomatik hale gelmez.

Folat eksikliği beslenmeyle ilgili olabilir; tıpkı hamilelikteki gibi artan talebe ya da malabsorpsiyon sendromuna bağlı olarak özellikle yaşlı insanlarda görülebilir. Uzun süreli kullanımda folik asit eksikliğine neden olabilecek ilaçlar, fenitoin, oral kontraseptifler, izoniazid ve glukokortikosteroidlerdir. Trimetoprim, metotreksat ya da primetamin gibi dihidrofolat redaktöz inhibitörlerinin kullanımı da nadiren folat eksikliğine neden olabilir. Folinik asit inhibe edilmiş dihidrofolat redaktöz gereksinimini aşabilir.

B12 vitamini eksikliğine neden olan başlıca sebepler gastrik intrinsek faktör eksikliğine bağlı yetersiz emilim (örn. pernisiyöz anemi), ileum anormallikleri olabilir ya da çok sıkı vejeteryan diyetin bir sonucu olarak görülebilir.

İntrasküler yoldan veya derialtına verilen siyanokobalamin ve türev hidroskobalamin B12 vitamin eksikliği tedavisinde kullanılır. Oral preparatlar sadece vejeteryanlarda etkili olabilir. İntrinsik faktör eklenmiş oral preparatlar, pernisiyöz anemisi olan hastalarda pek güvenilir değildir. Enjekte edilen siyanokobalamin dozunun yarısından fazlası 48 saat içinde idrarla atılır ve bu hızlı eliminasyon nedeniyle 100 µg'nin üzerindeki dozların terapötik avantajları tartışılabilir. B12 vitamin eksikliği nadiren beslenme yetersizliğinden kaynaklandığı için, yaşam boyunca her 2-4 haftada tedavi önerilir.

Advers etkiler nadir ortaya çıkar ve çoğunlukla ürtiker ve akneiform erüpsiyonlar gibi alerjik reaksiyonlardır. Bunlar olasılıkla preparatların katışıklı olmasından ve koruyucular içermesinden kaynaklanırlar.

Folat eksikliğinin tedavisinde folik asit kullanılır. Genelde tedavide oral folik asit seçilir. Megaloblastik anemi tedavisinde 4 ay süresince günde 5 mg alınması etkili olur. Oral tedavi olanaklı olduğunda ve belirli antikanser rejimlerinden sonraki 'kurtarma' tedavilerinde kullanılacak parenteral folinik asit preparatları bulunmaktadır.

Kesin bir tanı olmaksızın megaloblastik anemisi olan her hastaya folik asit verilmemesi gerekir, çünkü B12 vitamin eksikliğinden dolayı geri dönüşü olmayan nörolojik hasarlar meydana gelebilir. Nöral tüp defektini önlemek için gebeliğin başlamasından üç ay önce ve ilk trimesterde folik asit verilmesi önemlidir.

I.c. Hematopoietik Büyüme Faktörleri

I.c.1. Eritropoietin

Eritropoietin özellikle böbrek korteksinde üretilen bir proteindir. Eritropoietin, eritroid öncü hücreleri üzerinde bir reseptöre bağlanır. Eritropoietin uyarır ve öncelikle kronik renal yetmezliği olan hastalarda anemi tedavisinde kullanılır. Diğer endikasyonları kanserli ve anti-HIV rejimleriyle tedavi edilen insan immün yetmezlik virüsü (HIV)-pozitif taşıyan hastaların anemilerinin tedavisidir.

Rekombinant insan eritropoietini, epoetin alfa intravenöz ve subkutan enjeksiyon olarak bulunur. İntravenöz yoldan verildiğinde epoetin alfanın eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 10 saattir. Subkutan

olarak biyoyararlanımı intravenözün %20-50'si kadardır ve doruk konsantrasyonlara yaklaşık 20 saat sonra ulaşılır. Kronik renal yetmezliği olan hastalarda tavsiye edilen başlama dozu haftada üç kez 50-100 birim/kg'dir.

Önemli her hangi bir alerjik reaksiyon bildirilmemiştir ve uzun süreli kullanımlarda bile bu büyüme faktörüne karşı hiçbir antikor üretilmemiştir. Bunun kullanımıyla ilişkilendirilen advers etkiler de hipertansiyon, baş ağrısı, nöbetler ve grip benzeri semptomlardır. Eritropoietinin sporda başarıyı arttırmak için kötüye kullanılması çok ciddi tromboz riski doğurur.

I.c.2. Miyeloid Büyüme Faktörleri ve Trombopoietin

Miyeloid büyüme faktörleri, bir ya da iki miyeloid hücre dizisinin proliferasyonunu ve başkalaşımını uyaran glikoproteinlerdir. Çoğunlukla fibroblastlar, endotelial hücreler, makrofajlar ve T hücreleri tarafından üretilirler. Birkaç büyüme faktörünün kullanılması rekombinant formları: granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF), granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) ve son zamanlarda trombopoietindir. G-CSF ve GM-CSF, ciddi nötropenisi olan hastalarda enfeksiyonları önlemek için örneğin kemik iliği nakli programlarında ve yoğun kemoterapi rejimlerinde kullanılırlar. Rekombinant insan GM-CSF (sargramostim) subkutan enjeksiyon ya da yavaş intravenöz infüzyon şeklinde günlük 125-500 mg/m² dozlarda verilir. Kızarma, hipotansiyon, bulantı, kusma akciğerlerde granülositlerin sekestrasyonuna bağlı arteriyel oksijen saturasyonunda düşüş ile birlikte solunum zorluğu gibi advers etkiler ilk doza gösterilen akut reaksiyonlar olarak ortaya çıkabilir.

Rekombinant insan G-CSF (figrastim) subkutan enjeksiyon ya da hızlı intravenöz infüzyon olarak günlük 1-20 mg/kg'lık dozlar şeklinde verilir. Advers reaksiyonları, tekrar edilen dozlardan sonra hafif ve orta şiddette kemik ağrısı ve subkutan enjeksiyonun ardından ortaya çıkan cilt reaksiyonlarıdır.

G-CSF, en iyi klinik faydayı elde etmek amacıyla kemoterapinin tamamlanmasından sonraki ilk 24 saat içinde verilmelidir. Eğer önemli ölçüde febril nötropeni riski varsa G-CSF'nin maddi bedeli maruz görülebilir.

Megakaryositopoiezi selektif olarak uyaran bir sitokin olan rekombinant insan trombopoietinin terapötik rolü henüz tam olarak tanımlanmamıştır.

II. ANTİTROMBOTİK AJANLAR

Arterial trombi (beyaz trombi), aterosklerozun temelindeki orta ölçekli arterlerde plateletlerden ve fibrinlerden oluşur. Bu trombi miyokardiyal iskemi ve miyokardiyal infarksiyon semptomlarına yol açabilir. Tedavide ilk olarak platelet agresyon inhibitörleri ile trombus formasyonunun önlenmesi amaçlanır. Miyokardiyal infarksiyonunu tedavisi için trombolitik ajanlar kullanılır ve ikincil bir önlem olarak hem oral antikoagülanlar hem de anti-platelet ilaçlar kullanılır.

Venöz trombi (kırmızı trombi), esasen vasküler hareketsizlik durumlarındaki ve hiperkoagülabilité durumlarındaki fibrinden oluşur. Akciğer embolizmi riski ile birlikte derin ven trombosisi semptomları görülür ve tedavinin dayanak noktası heparin ve oral antikoagülanların kullanımıyla antikoagülasyondur.

Doku faktörünün Faktör X'i aktive eden Faktör VII'yi aktive ettiği ekstrinsik koagülasyon yolları K vitaminine bağlı pek çok faktör içerir ve böylece oral antikoagülanlar tarafından etkili bir şekilde inhibe edilir. Bu yol en iyi protrombin zamanı (PT) ile izlenebilir. Diğer yandan intrinsek yol çok sayıda intrinsek proteaz barındırır ve bu nedenle heparin etkili bir inhibitör olabilir. Parsiyel tromboplastin zamanı ile izlenir (PTT). α 1-antitripsin, α 2-makroglobulin, α 2-antiplasmin ve antitrombin-III gibi antiproteazlar intrinsek yolun intravasküler aktivasyonunu önler.

Antitrombin III akut trombotik epizotların idaresinde ve ameliyat sırasında profilaksi için ve ayrıca antitrombin III eksikliği olan hastalarda hamilelikte kullanılır. Ekstrinsik yolun bir parçası olan doku plasminogen aktivatör (tPA) ve intrinsek yolun parçası olan Faktör XII gibi pıhtılaşma sürecinin birkaç aracı da fibrinolizi destekler.

II.a. Heparinler

Anfraksiyone heparin, moleküler ağırlığı 3.000-30.000 arasında değişen sülfatlanmış mukopolisakarit karışımı bir hayvansal üründür. Antitrombin III'ün etkilerini güçlendirir ve bu antiproteazı 1000 kat daha etkili hale getirir. Etkileri hemen ortaya çıkar ve birkaç saat sürer; dolayısıyla da özellikle hızlı ve kısa süreli etkilere gereksinim duyulduğunda yararlıdır. Heparin oral yoldan verilmesi mümkün olmadığı için intravenöz veya subkutan enjeksiyon olarak verilir. Intramasküler enjeksiyon ciddi intramasküler hematoma neden olabilir. İntravenöz dozun endikasyonları şunlardır: derin ven trombozu ve pulmoner embolizm tedavisi ve ayrıca oral antikoagülanlar etkisini göstermeden önce akut miyokardiyal infarksiyon tedavisi. Heparin ayrıca açık kalp ameliyatlarında ya da hemodiyaliz

sırasında antikoagülasyonu sağlamak için kullanılır. Yatalak hastalarda tromboz profilaksi için düşük dozlarda subkutan heparin kullanılır.

Heparin plazma proteinlerine büyük ölçüde bağlıdır ve doza bağlı olarak 1-5 saat arasında değişen kısa bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Retikuloendotelial sisteme dağıtılır ve karaciğerde inaktif metabolitlere dönüştürülür. Plazental bariyeri geçmez; fakat hamilelikte kullanılırsa heparine bağlı maternal osteopeni riski doğurur.

Hipersensitivite ve trombositopeni, istenen etkinin mekanizmasına ve doğrudan doza bağlı olmayan advers etkilerdir. Yüksek dozda heparin platelet agregasyonunu inhibe eder ve kanama süresini uzatır. Yüksek dozda heparin ciddi bir kanama (hemoraj) riski taşır ve bunun oluş derecesi %10'dur. Bunlar protamin sülfat ile tedavi edilebilirler. Ancak protamin sülfat kendisi antikoagülan özellikler taşıdığı için bu antidotun dikkatle kullanılması gerekir.

Enoksaparin, freksiparin ve tinzaparin gibi düşük moleküler ağırlıklı heparinler, standart heparinden ayrılır (örn. jel filtrasyonu ile). Bunlar ayrıca nitroz asit ile parsiyel depolimerizasyon yoluyla ya da başka kimyasal reaksiyonlarla üretilebilirler. Moleküler ağırlıkları 4000 ve 6000 arasındadır. Bunların antitrombin aktiviteleri daha azdır ama güvenli olmaları nedeniyle heparin kadar etkili kullanılabilirler. Subkutan yoldan verildiklerinde etki süreleri, anfraksiyone heparinden daha uzundur.

II.b. Oral Antikoagülanlar

Bishidroksikumarin (dikumarol), tatlı yoncada bulunan doğal oluşumlu bir antikoagülandır. Çok sayıda kumarin türevidir, antikoagülanlar, varfarin, fenprokomon ve asenokumarol olarak sentez-

lenmiştir. Aktivite için 3 pozisyonda gerekli olan polarite olmayan karbon yedekleri asimetriktrir. Enantiyomerler hem farmakokinetik hem de farmakodinamik özellikler açısından birbirinden farklıdır. Kumarinler, rasemik karışımlar şeklinde satışa sunulur.

Kumarinler K vitamininin antagonistleridirler. II, VII, IX ve X koagülasyon faktörlerinin aktif formlarını oluşturmak için indirgenmiş K vitamini gereklidir. Oral antikoagülanlar, dolaşımdaki indirgenmiş K vitamininde bulunan K vitamini epoksit redaktözü, oksitlenmiş biçimdeki K vitamininden inhibe eder ve böylece K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörleri oluşur. Koagülasyon faktörlerinin bazıla-

rının yarılanma ömrünün uzun olmasından ötürü, antitrombolitik etki kumarinin alınmaya başlamasından sonraki birkaç gün boyunca tam olarak elde edilemez. Ender durumlarda kumarin direncinden (kalıtsal bir otozomal baskın özelliktir) ötürü aşırı yüksek dozlara gerek duyulur. Tablo 23.1'de heparin ve kumarinin karakteristik özellikleri karşılaştırılır.

Kumarinler, karaciğerde sitokrom P450 enzimleri tarafından inaktif metabolitlere dönüştürülürler ve bir takım olası ilaç etkileşimlerine yol açarlar.

Fenprokumon 5 günlük uzun bir yarılanma ömrüne ve dolayısıyla da 7-10 gün sürebilecek bir

Tablo 6.1 Heparin ve kumarinin karakteristik özelliklerinden bazılarının karşılaştırılması

	Heparin	Kumarin
Etki mekanizması	Antitrombin III'ün antiproteaz aktivitesini güçlendirir	K vitamini epoksit redaktözü inhibe eder
Etkilendikleri yollar	İntrensek yol ve sıradan yol	Ekstrensek yol ve sıradan yol
Verilme rotaları	İntravenöz ya da subkutan	Oral
Etkinin başlaması	Derhal etki	Dozlamdan 8-12 saat sonra etki (varolan pıhtılaşma faktörlerini tüketmek için gereken süre)
Etki süresi	Saatler	Günler (yeni pıhtılaşma faktörlerini sentezlemek için gereken süre)
Laboratuvarda izleme	PTT	PT
Antidot	Protamin sülfat	K vitamini Protrombin kompleks konsantre

PTT, parsiyel tromboplastin zamanı; PT, protrombin zamanı. Luty an Harrison (1997), *Basic and Clinical Pharmacology Made Memorable*, Harcourt Publishers

etki süresine sahiptir. Öte yandan asenokumaronun yarılanma ömrü 10-24 saattir ve bu nedenle de etki süresi daha kısadır. Varfarinin yarılanma ömrü 25-60 saat arasında değişir ve etki süresi 2-5 gündür. Hem varfarin hem de fenprokuman yüksek oranda proteine bağlıdır ve albümine bağlı diğer ilaçlarla etkileşime girebilirler.

Dozlar, protrombin zamanından yansıyan biyoyararlanma yanıtına göre ve tromboplastin standardizasyonu konusunda Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiyelerine dayanan Uluslararası Normal Oran (INR) tarafından belirlenen rakamlara göre ayarlanır.

Oral antikoagülan ilaçların başlıca toksisitesi kanamadır ve özellikle 50 yaş üzeri, uzun zamandır oral antikoagülan tedavisi alan hastalarda intraserebral ya da subdural hematoma riski büyük ölçüde artar. Aşırı doz kullanan hastalarda K1 vitamini etkili bir antidottur. Oysa, pıhtılaşma faktörlerinin sentezlenmesi gerektiği için K1 vitamini tarafından hemostazda dikkate değer bir iyileşme sağlanması için 24 saat ya da daha uzun zaman gerekebilir.

Kumarine bağlı cilt nekrozu, antikoagülan tedavisinde ender görülen bir komplikasyondur. Oral antikoagülanlar gebelik döneminde kullanılmamalıdır çünkü doğum kusurlarına ya da düşüğe neden olabilirler.

II.c. Platelet Agregasyon İnhibitörleri

Bu gruptaki açık farkla en önemli ajan, 26. bölümde daha detaylı olarak anlatacağımız bir siklo-oksijenaz inhibitörü olan aspirindir. Bir platelet agregasyon inhibitörü olarak kendine özgü özellikleri, platelet siklo-oksijenaz düşük dozlarda aspirin kullanımında geri döndürülemez bir biçimde inhibe edilirken, bir platelet agregasyon inhibitörü olan

prostasiklin endoteliumundaki sentezin daha hızlı iyileşmesi nedeniyle daha ileriye taşınır.

Bir platelet agregasyon inhibitörü olan aspirinin başlıca endikasyonu, serebrovasküler hastalığı olan hastalarda inmenin önlenmesi, kararsız anjina hastalarında veya miyokardiyal infarksiyon geçiren hastalarda miyokardiyal infarksiyonun önlenmesidir. Tavsiye edilen dozlar 75-150 mg/gün aralığındadır.

Dipridamol bir vazodilatördür ve intrasellüler sıklık AMP aracılığıyla platelet fonksiyonu etkiler. Bunun yanında yararlı etkileri tartışma konusudur. Oral biyoyararlanımı %30-70 arasındadır ve 1-12 saat arasında değişen bir eliminasyon yarılanma ömrüne sahiptir. Karaciğerde metabolize edilir ve bazı enterohepatik resirkülasyonu ile birlikte safradan atılır. Advers etkileri bulantı ve kramp gibi gastrointestinal şikayetler ve ayrıca baş dönmesi ve baş ağrısıdır. Yüksek dozlarda ortostatik hipotansiyon ortaya çıkabilir.

Tiklopidin, fibrinojenin aktif plateletlere bağlanmasını inhibe etmek için platelet glikoprotein IIb/IIIa ile etkileşim içine girer. Platelet agregasyonunu ve pıhtı retraksiyonunu inhibe eder. Tedavinin kesilmesinin ardından anormal platelet fonksiyonu birkaç gün boyunca sürer. Tiklopidin aspirini tolere edemeyen hastalara önerilir. Kanama riskinin dışında, hastaların %10'unda diyare ve yaklaşık %1'inde şiddetli nötropeni gibi yan etkileri bulunur.

Süflinpirazon bir ürikozüriktir ve ayrıca büyük olasılıkla prostaglandin sentezinin inhibisyonunun sonucu olarak platelet fonksiyonu inhibe eder. Bunun yanında, ikincil miyokardiyal infarksiyonunun önlenmesi konusundaki klinik yararlılığı çoğunlukla tutarsızdır.

Epoprostenal, vasküler endotelyal hücrelerden biçimlenen doğal oluşumlu bir prostasiklidir. Trombositte sıklık AMP'yi arttıran güçlü bir platelet agregasyon inhibitörüdür. Heparinin kontrendike olduğu hemodiyaliz sırasındaki trombotik komplikasyonların önlenmesinde kullanılır. Etki süresi 30 dakikadan daha uzun olmadığı için, intravenöz infüzyon şeklinde verilmesi gerekir.

Platelet agregasyon inhibitörlerinde yeni bir grup GPIIb/IIIa antagonistleridir. Bunlar platelet membranında GPIIb/IIIa reseptörüne bağlanırlar ve böylece ADP, fibrinojen ve von Willebrandt faktörünün aktif plateletlere bağlanmasını engeller. Absiksimab reseptörlere karşı monoklonal antikorların fab fragmanıdır. Perkütan koroner müdahaleler sırasında heparin ya da aspirin ile birlikte kullanılır. Klopidogrel, GPIIb/IIIa reseptörüne geri döndürülemez biçimde bağlanan tiol türevine aktive edilmesi gereken bir önilaçtır. Endikasyonları miyokardiyal gibi arteriosklerotik komplikasyonlar ve serebrovasküler infarksiyonlardır.

II.d. Trombolitik Ajanlar

İnaktif bir öncül olan plazminojen, fibrin pıhtılarını bozabilen bir proteaz olan plazmine aktive edilir. Kullanımdaki trombolitik ajanlar trombus alanda plazminojenin plazmine dönüşümünü artırır. Endikasyonları arasında miyokardiyal infarksiyon sonrası tedavi de bulunur. Optimal bir etki elde etmek için trombolitiğin 6 saat içinde alınması gerekir. Diğer endikasyonları akut pulmoner tromboembolizm, derin ven trombozu, akut arteriyel tromboz ve tromboembolizmdir ve arterivenöz kateterler ve kanüllerin klirensinde de kullanılır. Ajanlar streptokinaz, anistreplaz, ürokinaz ve tPA'dır. Streptokinazın intrinsek enzimatik etkinliği yoktur ama plazminojen ile birlikte bir kompleks oluştu-

rur. Hastalarda b-hemolitik streptokoklar tarafından üretilen bir protein olduğu için, streptokokal enfeksiyonların sonucu olarak inaktif antikorlar bulunabilir. Yükleme dozuyla başlayan tedavi bu antikorların miktarını azaltmayı hedefler. Streptokinaz fibrin özgülüğünü azalttığı için, sistemik fibrinolizi kolayca indükleyebilir. Anistreplaz, streptokinazla aynı endikasyonlarda kullanılan bir streptokinaz-plazminojen kompleksidir. Ürokinaz, streptokinazdan daha kısa bir eliminasyon yarılanma ömrüne sahip olan bir proteazdır; özel avantajları yoktur ve aynı sistemik fibrinoliz riskini taşır. tPA rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir ve fibrin yokluğunda zayıf bir plazminojen aktivatörüdür. Bağlı plazminojenleri, dolaşımdaki plazminojenlerden birkaç yüz kat daha hızlı aktive eder ve tPA'nın fibrin konusundaki özgülüğü sistemik liktik durumun indüksiyonunu sınırlar. Yarılanma ömrü 5-10 dakikadır.

Tüm trombolitik ajanların başlıca toksisitesi hemorajidir. Streptokinaz ateş, döküntü ve nadiren anafilaksi ile birlikte alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

III. ANTİFİBRİNOLİTİKLER

III.a Amino Asitler

Aminokaproik asit ve traneksamik asit, fibrine ya da fibrinojene plazminojen bağlanımını ve plazminojenin plazmine dönüşümünü inhibe ederek, fibrinolizi inhibe eder. Aminokaproik asit güçlü bir fibrinoliz inhibitörüdür. Başlıca endikasyonu fibrinolitik tedaviden ileri gelen kanama komplikasyonlarıdır. Hemofili hastalarında diş çekilmesinden sonraki kanama da dahil olmak üzere çeşitli kanama durumlarında kullanılmasına rağmen, bu durumlar da kanamanın azaltılmasının klinik açıdan önemi tartışma konusudur.

III.b. Proteinaz İnhibitörleri

Aprotinin hayvansal dokulardan salgılanan bir polipeptittir. Tripsin, kallikren, simotripsin ve ayrıca plazmin gibi proteolitik enzimleri inhibe eder. Çok sayıda klinik durumda antifibrinolitik bir ajan olarak kullanılmaktadır. Şu anda esasen kalp ameliyatı sırasındaki fibrinolitik durumlarda kullanılması tavsiye edilir. Daha küçük peptidlere ve amino asitlere ayrılarak 5-10 saatlik bir eliminasyon yaralanma ömrüyle neredeyse tamamen elimine edilir. Bazı durumlarda anafiltaksi, bronkospazm, deri döküntüsü, gastroinrestinal etkiler, kas ağrısı ve kan basıncı değişiklikleri ile birlikte ortaya çıkan hipersensitivite reaksiyonları advers etkileri arasındadır.

KAYNAKÇA

Anfianemik Preparatlar

- Baik HW, Russell RM (1999) Vitamin B₁₂ deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr* **19**,357-77
- Barber RC, Lammer EJ, Shaw GM, Greer KA *et al.* (1999) The role of folate transport and metabolism in neural tube defect risk. *Mol Genet Metab* **66**(1), 1-9.
- Baynes RD, Cook JD (19%) Current issues in iron deficiency. *Curr Opin Hematol* **3**(2), 145-9.
- Cahill M (1996) Hematologic problems in pediatric patients. *Semin Oncol Nurs* **12**(1), 38-50.
- Delva MD (1997) Vitamin B₁₂ replacement. To B₂ or not to B₁₂? *Can Fam Physician* **43**,917-22.
- Finnell RH, Greer KA, Barber RC, Piedrahita JA (1998) Neural tube and craniofacial defects with special emphasis on folate pathway genes. *Crit Rev Oral Biol Med* **9**(1), 38-53.
- Kumpf VJ (19%) Parenteral iron supplementation. *Nutr Clin Pract* **11**(4), 139-46.
- Lederle FA (1991) Oral cobalamin for pernicious anemia. Medicine's best kept secret? *JAMA* **265**, 94-95.
- Sakiewicz P, Paganini E (1998) The use of iron in patients on chronic dialysis: mistake and misconceptions. *J Nephrol* **11**(1), 5-15.

Büyüme Faktörleri

- Baatout S (1997) Thrombopoietin. A review. *Haemostasis* **27**(1), 1-8.
- Coyle D, Lee KM, Fergusson DA, Laupacis A (1999) Economic analysis of erythropoietin use in orthopaedic surgery. *Transfus Med* **9**(1), 21-30.
- Nemunaitis J (1997) A comparative review of colony-stimulating factors. *Drugs* **54**(5), 709-29.
- Ross SD, DiGeorge A, Connelly JE *et al.* (1998) Safety of GM-CSF in patients with AIDS; a review of the literature. *Pharmacotherapy* **18**(6), 1290-7.
- Zhu Y, D'Andrea AD (1994) The molecular physiology of erythropoietin and the erythropoietin receptor. *Curr Opin Hematol* **1**(2), 113-8.
- Joo JS, Ehrenpreis ED, Gonzalez L *et al.* (1997) Alterations in colonic anatomy induced by chronic stimulant laxatives: the cathartic colon revisited. *J Clin Gastroenterol* **26**(4), 283-6.
- Petticrew M, Watt I, Sheldon T (1997) Systematic review of the effectiveness of laxatives in the elderly. *Health Technol Assess* **1**(13), i-iv, 1-S2.
- Schiller LR (1999) Clinical pharmacology and use of laxatives and lavage solutions. *J Clin Gastroenterol* **28**(1), 11-8.
- van Gorkom BA, de Vries EG, Karrenbeld A, Kleibeuker JH (1999) Review article: anthranoid laxatives and their potential carcinogenic effects. *Aliment Pharmacol Ther* **13**(4), 443-52.

Antitrombotik Ajanlar

Ansell JE, Buttaro ML, Thomas OV, Knowlton CH (1997) Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anti-coagulation therapy management. Anticoagulation Guidelines Task Force. *Ann Pharmacother* **31**(5), 604-15.

Huang JN, Shimamura A (1998) Low-molecular-weight heparins. *Hematol Oncol Clin North Am* **12**(6), 1251-81, vi-vii.

Kearon C (1998) Perioperative management of long-term anti-coagulation. *Semin Thromb Hemost* **24** (Suppl 1), 77-83.

Rodman DP (1998) Low-molecular-weight heparins in coronary arterial thrombus disease: a review of the literature. *Pharmacotherapy* **18**(2), 265-72

Trombolitik Ajanlar ve Antifibrinolitikler

Bednar MM, Gross CE (1999) Antiplatelet therapy in acute cerebral ischemia. *Stroke* **30**(4), 887-93.

Osborn TM, LaMonte MP, Gaasch WR (1999) Intravenous thrombolytic therapy for stroke: a review of recent studies and controversies. *Ann Emerg Med* **34**(2), 244-55.

Ross AM (1999) New plasminogen activators: a clinical review. *Clin Cardiol* **22**(3), 165-71.

Royston D (1998) Aprotinin versus lysine analogues: the debate continues. *Ann Thorac Surg* **65**(4 Suppl), S9-19