

## Kan hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar

Prof. Dr. Öner Süzer  
www.onersuzer.com

### Kan hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar

• Trombosit agregasyon inhibitörleri	1. Asetilsalisilik asit (Coraspin) 2. Dipiridamol (Drisentin) 3. Klopidoğrel (Plavix) 4. Tiklopidin (Ticlid) 5. Tirofiban (Aggrastat)
• Antikoagülanlar	1. Dalteparin (Fragmin) 2. Enoksaparin (Clexane) 3. Heparin sodyum (Liquemine) 4. Nadroparin (Fraxiparine) 5. Varfarin (Coumadin)
• Trombolitik ilaçlar	1. Streptokinaz (Kabikinase) 2. Ürokinaz (jenerik)
• Kanamanın durdurulmasında kullanılan ilaçlar	1. Aprotinin (Trasylol) 2. Traneksamik asit (Transamine) 3. Protamin hidroklorür (Protamin 1000) 4. K vitamini (Konakion MM)
• Anemi tedavisinde kullanılan ilaçlar	<i>Substratlar</i> 1. Demir (Ferro-Sanol) 2. Folik asit (Folbiol) 3. Siyanokobalamin (Dodex) <i>Hemapoetik büyüme faktörleri</i> 1. Eritropoietin (Eprex)
• Orak hücreli anemi tedavisinde kullanılan ilaçlar	1. Hidroksiüre (Hydrea)

## Damar hasarına normal yanıt

- Damar sisteminin delici ve kesici fiziksel yaralanmaları sonucunda trombositler, endotel hücreleri ve pıhtılaşma faktörleri arasında bir dizi karmaşık etkileşimler ortaya çıkar.
- Bunun sonucunda trombosit-fibrin tıkaçı oluşur.

## Pıhtı oluşumu

- Pıhtılaşma sürecinde, trombosit aktivasyonu ve agregasyonundan sonra, bir dizi kompleks enzimatik reaksiyon sonucu (ekstrinsek ve intrinsek pıhtılaşma yolları) trombin oluşur.
- Bir serum proteazı olan trombin, çapraz bağlanarak pıhtıyı dayanıklı hale getiren fibrinin oluşumunu sağlar.

## Trombüs ve emboli

- Damar duvarına yapışan bir pıhtı **trombüs** olarak adlandırılırken kan akımı içerisinde serbest olarak dolaşan pıhtıya **emboli** adı verilir.
- Hem trombüs hem de emboli, kan damarlarını tıkayarak dokuların beslenmesini ve oksijen perfüzyonunu bozabileceğinden tehlikelidirler.
- Arteriyel tromboz, genellikle aterosklerozun endotelial hücre yüzeyinde lezyonlar oluşturduğu orta büyüklükte damarlarda gelişir.
- Buna karşılık venöz tromboz, staz veya normal hemostazi koruyucu mekanizmaların uygunsuz olarak pıhtılaşma faktörlerini aktive etmeleri sonucunda ortaya çıkar.

## Fibrinoliz

- Trombosit tıkaçının oluşumu sırasında fibrinolitik mekanizmalar da lokal olarak aktive olurlar.
- Plazminojen, dokularda bulunan plazminojen aktivatörleri ile enzimatik olarak plazmine (fibrinolizin) dönüştürülür. Plazmin, pıhtının büyümesini engeller ve yara giderek iyileşirken fibrin ağını yavaş yavaş ortadan kaldırır.
- Günümüzde miyokard infarktüsünün veya pulmoner embolinin tedavisinde **streptokinaz** gibi fibrinolitik enzimler kullanılmaktadır.

## Asetilsalisilik asidin antiagregan olarak kullanımı

- Aspirinin yaptığı trombosit agregasyonunda azalma trombositlerin ömürleri boyunca sürer (yaklaşık 7-10 gün).
- Günümüzde aspirin, geçici iskemik atakların profilaktik tedavisinde, rekürren miyokard enfarktüsü sıklığının azaltılmasında ve miyokard enfarktüsü sonrası mortalitenin azaltılmasında kullanılmaktadır.
- Kronik kullanımda günlük 75-150 mg doz bunun için yeterlidir. Ancak, kanama zamanı uzar ve hemorajik serebrovasküler olaylar ile gastrointestinal kanama gibi komp-likasyonlar ortaya çıkabilir.
- Ancak, akut miyokard enfarktüsü sonrasında hastaya verilmesi gereken aspirinin dozu 160-325 mg'dır; daha düşük dozlar akut dönemde daha az etkilidir ve ilk doz enterik kaplı aspirin ile verilmemelidir.

## Trombolitik ilaçlar

- Akut tromboembolik olaylar da plazminojenin plazmine dönüşümünü arttıran ilaçlarla tedavi edilebilirler.
- Plazmin fibrini parçalayan ve pıhtının çözülmesini sağlayan bir proteazdır.
- Bu grubun kullanıma ilk giren üyeleri streptokinaz ve ürokinaz tüm vücutta yaygın fibrinolitik etki gösterirler.
- Ancak trombolitik tedavi ne yazık ki enfarktüslerin %20'sinde yararlı olmamakta ve açılan koronerlerin %15'inde de yeniden tromboz gelişmektedir.

## Streptokinaz

- Plazminojen ile bire bir kompleks oluşturarak plazminojeni aktif enzim plazmine dönüştürür.
- bu kompleks Fibrin tıkaçlarının parçalanmasını sağlar aynı zamanda fibrinojen ve Faktör V ve VII'yi de degrade eder.
- Miyokard infarktüsünden sonra ilk 4 saat içinde başlanır
- Streptokinaz antijenik yapıda vücuda yabancı bir proteindir. Döküntü, ateş ve nadiren anafilaksi ortaya çıkabilir.
- Hemostatik tıkaçları parçalayabilir ve kanama diyatezi oluşturabilir

## Antikoagülanlar

- **Heparin**; endojen bir plazma proteaz inhibitörü olan antitrombin III'e bağlanarak Faktör X ve II'nin aktif formlarına (yani Faktör Xa ve IIa) karşı indirekt antikoagülan etki gösterir.
- Heparin fibrin oluşumunu durdurarak pıhtının büyümesini engeller. Oluşmuş trombüse etkisi yoktur.
- Membranlardan geçemediğinden parenteral olarak derin subkutan yolla veya intravenöz olarak uygulanmalıdır.
- Plasentadan geçemediği için, prostetik kalp kapağı veya derin ven trombüsü olan hamilelerde ilk seçilecek antikoagülandır.

## Heparinin yan etkileri

- Kanama komplikasyonları
- Aşırı duyarlılık reaksiyonları
- Trombositopeni
- Osteoporoz ve spontan fraktür
- **Heparinin kontrendikasyonları**
- Heparine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda veya kanama diyatezi olanlarda, alkoliklerde, kısa süre önce beyin, göz veya omuriliğe ait cerrahi girişim geçirmiş hastalarda kontrendikedir.

## Antikoagülanlar

- **Varfarin**; Faktör II, VII, IX ve X karaciğerde sentezlenirler. Aktif hale geçebilmeleri için glutamik asit rezidülerinin karboksillenmesi gerekir.  $\gamma$ -karboksilasyon denilen bu reaksiyonda redükte K vitamini epoksit formuna dönüşür. Vitamin K epoksit redüktaz, K vitamini eski "redükte" haline dönüştürür. Varfarin, epoksit redüktazın inhibitörüdür.
- En önemli yan etkisi kanamadır. Ağır kanamalar intravenöz yüksek dozlarda K vitamini gerektirir.
- Teratojenik etkisi ve düşük yapabilmesi nedeniyle hamilelerde kullanılmamalıdır.

## Kanamamanın durdurulmasında kullanılan ilaçlar

- **Aminokaproik asit ve traneksamik asit;** Plazminojen aktivasyonunu engellerler. Önemli bir yan etki intravasküler trombüstür.
- **Aprotinin;** Aprotinin bir serin proteaz inhibitörüdür. Fibrinolizi inhibe eder, ayrıca trombolitik tedavi uygulanan hastalarda plazmin-streptokinaz kompleksini inhibe eder.
- **Protamin;** Protamin heparinin antikoagölan etkilerini antagonize eder. Heparinin bulunmadığı durumlarda verildiğinde trombositler ve fibrinojen ile etkileşim göstererek pıhtılaşmayı bozabilir.
- **K vitamini;** Oral antikoagölanların yol açtığı kanama bozukluğunu, bu ilaçlar K vitaminine bağı sentez edilen pıhtılaşma faktörleri üzerinden etki gösterdikleri için engelleyebilir.

## Anemi tedavisinde kullanılan ilaçlar

- **Demir;** Oral yolla alınan demir duodenum ve proksimal jejunumdan aktif transportla emilir.
- Vücut tarafından ihtiyaç duyuluncaya kadar intestinal mukoza hücrelerinde demir/protein kompleksi olan ferritin şeklinde depolanır.
- Demir eksikliği akut ve kronik kan kaybıyla, çocuklarda yetersiz alımıyla veya menstruasyonla fazla kan kaybı olan kadınlar ve hamilelerde, hipokrom mikrositer anemi şeklinde ortaya çıkar.
- Oral preparatlarla yerine konması gereklidir. Ancak oral yolla verilen demirin en önemli yan etkisi yaptığı lokal irritasyonla sindirim sistemi rahatsızlıklarıdır. Dışkıyı siyaha boyadığı için melenayla karışabilir.

## Anemi tedavisinde kullanılan ilaçlar

- **Folik asit;** Folat eksikliği, ihtiyaç artışında, ince bağırsak patolojilerine bağlı emilim bozukluklarında, alkolizmde, dihidrofolat redüktaz inhibitörü olan ilaç kullanımı sonucu ortaya çıkabilir.
- Hamilelere rutin olarak folik asit verilmesi nöral tüp defektleri gibi konjenital anomali insidanslarını azaltır.
- Folik asit eksikliğinin belirgin sonucu megaloblastik anemidir.
- Tedaviye başlamadan önce folik asit eksikliğinin nedeninin ortaya çıkarılması önemlidir, çünkü B12 vitamini eksikliği de indirekt olarak folik asit eksikliği semptomlarına yol açar.

## Anemi tedavisinde kullanılan ilaçlar

- **Siyanokobalamin (B12 vitamini, kobamin);**
- B12 vitamini homositeinin metiyonine dönüşümü ve yağ asitlerinin metilmalonilCoA ve daha sonra süksinilCoA'ya dönüşmesi reaksiyonlarında yer alır.
- B12 vitamini eksikliği gıdalarla alım yetersizliği , daha sık olarak emilim bozukluğu sonucu ortaya çıkabilir.
- Pernisyöz anemisi olan hastaya B12 vitamininin ömür boyu parenteral yolla verilmesi gereklidir .
- B12 eksikliğinde folik asit verilmesi anemiyi düzelterek B12 vitamini eksikliğini maskeleyebilir ancak oluşabilecek nörolojik hastalığı engelleyemez.