

# Ülser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

1-Mide pH'sı üzerine etkili bileşikler

A-Asiditeyi yükselten bileşikler

B-Antiülser, antiasidik bileşikler

2-Laksatif ve pürgatifler

3-Antidiyareikler

4-Emetik ve antiemetikler

5-Kolagog ve koleretik bileşikler

Mide suyu pH = 1.5-2.5      pH < 1.5 : hiperasidite

Mide suyu asiditesini azaltan, oral verilebilen, lokal etkili bileşikler kull.

pH = 3-5 arasında olacak bir ayarlama yapılır. Aksi halde pH > 5 ise GASTRİN salgılanır.



HCl salgılanmasını sağlar.

**NÖTRALİZANLAR:** Hiperasidite ile oluşan peptik ülser (Mide ve duodenum ülseri) ve hiperasiditeye bağlı diğer semptomlarda kullanılan maddelerdir.

**MİDE PH SI ÜZERİNE ETKİLİ BİLEŞİKLER:**

**A-ASİDİTEYİ YÜKSELTEN BİLEŞİKLER (MİDE ASİDİNİ ARTIRICI İLAÇLAR)**

**B- ANTIASİDİK, ANTIÜLSER BİLEŞİKLER**

Herhangi bir nedenle midede aşırı HCl salgılanması → **Hiperasidite**



özofagus, mide, duodenum mukoza yaralanmaları ← **uzun süreli hiperasidite**



**Ülserasyon oluşumu**

**Ülser oluşmasında iki ana faktör :**

**a) Agressif faktörler :** Aşırı mide asit sekresyonu

Aşırı pepsin sekresyonu ve aktivasyonu

**b) Protektif faktörler :** Mide mukozasının agresif faktörlere karşı korunma mekanizması.

**Ülser tedavisinde** –agresif faktörlerin önlenmesi, azaltılması, ortadan kaldırılması  
-protektif faktörlerin güçlendirilmesi

**Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçların sınıflandırılması :**

- Antiasit ilaçlar
- Asit salgılanmasını azaltan ilaçlar
- Koruyucu tabaka oluşturan ilaçlar

# Antiasit İlaçlar

Antiasit ilaçlar, mide mukozasının salgıladığı hidroklorik asidi nötralize ederek mide suyunun asitliğini azaltan ve oral alınan lokal etkili ilaçlardır. Bu grup ilaçlara gastrik antiasitler de denilir.

Mide mukozasındaki paryetal hücrelerden salgılanan hidroklorik asit, mide suyunun pH'sını mide boşken **pH = 1**'e indirir. Mide suyu pH'sının ilaçlarla 2'ye yükseltilmesi H<sup>+</sup> konsantrasyonunun azalmasını ve pepsinin aktif durumda tutulmasını sağlar. Mide suyunun pH'sı aynı zamanda gastrin salgılanmasını da etkileyen önemli bir faktördür. PH:4.4 üstüne çıktığı zaman gastrin salgılanması belirgin şekilde artar.

Mide mukozasındaki hücreler tarafından salgılanan **prostaglandin E<sub>2</sub>**'nin de **asit ve pepsin salgılanmasını düzenlediği** saptanmıştır.

Midede asit ve pepsin salgılanması ile gastrin salgılanması arasında etkinlik gösteren negatif feed-back mekanizma vardır. Bu mekanizma antiasitlerin etkinliğini kısıtlar.

## Antiasitler-Peptik ülserde:

1) Ülser nedbeleşmesini kolaylaştırıp hızlandırmak

2) Ülser ağrısını hafifletmek

3) Ülser nüksünü önlemek

4) Ülserli dokuda parçalanmış hücre tabakası proteinlerini çöktürerek bir kabuk oluşumunu sağlayıp mide sıvısının etkisini önlemek

5) Suda süspanse olan ilaçlarla ülser yüzeyini, bir tabaka halinde kapatarak mide sıvısından izole etmek



**Nötralizan etki**



**Astrenjan etki**



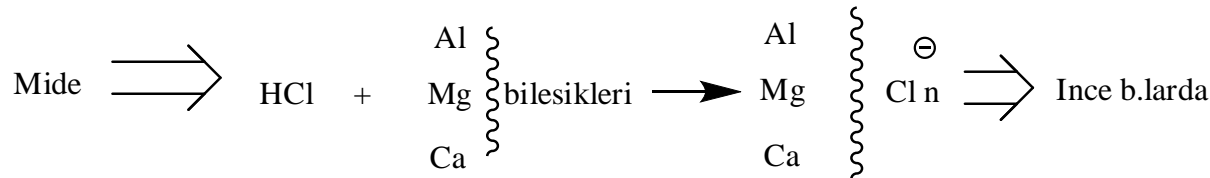
**Demülsan etki**

**Anti asitler**  $\Rightarrow$  **midede HCl ile reaksiyona girerek bazik metal tuzları ve metal hidroksitleri oluştururlar:**

Al, Mg; Ca  $\Rightarrow$  sistemik etkili olmayanlar

NaHCO<sub>3</sub>; Al(OH)<sub>3</sub>  $\Rightarrow$  sistemik etkili olanlar

**Sistemik etkili olanlar**  $\Rightarrow$  **anyonik yapıları,**  
**Sistemik etkili olmayanlar**  $\Rightarrow$  **kationik kısımları ile nötralizasyonu sağlarlar.**



-HCO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>/ CO<sub>3</sub><sup>=</sup> dengesinde



MeCO<sub>3</sub>

Feçesle atilir

-PO<sub>4</sub><sup>=</sup> ile çöker feçesle atilir

-Yag asidi ile sabun olusur.

## Sistemik etkili antiasitler (anyonik antiasitler):

- **Sodyum bikarbonat**, ALKA-SELTZER<sup>®</sup>, BIOGASTRİN<sup>®</sup>, BİSMAN<sup>®</sup>, SODYUM BİKARBONAT<sup>®</sup>, SEL DE GASTRİN<sup>®</sup>
- **Kalsiyum karbonat**, BIOGASTRİN<sup>®</sup>, CALCİA<sup>®</sup>, CALCIUM-D-REDOXON<sup>®</sup>, RENNİE<sup>®</sup>, NATABEK<sup>®</sup>, MİLKOLAKS<sup>®</sup>

MideHCl'i barsaklardaki NaHCO<sub>3</sub>'ü nötrale eder. Anyonik antiasitler HCl'i midede nötrale ettikleri için barsaklarda NaHCO<sub>3</sub> birikir:



**metabolik alkaloz**



**NaHCO<sub>3</sub>** ⇨ etki hızlı başlar, kısa sürede kaybolur. **Böbrek, kalp yetmezliği ve hipertansiyon** vakalarında kontrendike.

**CaCO<sub>3</sub>** ⇨ tek başına kullanılmaz; **konstipasyona** neden olur.

## Sistemik etkili olmayan antiasitler (katyonik antiasitler):

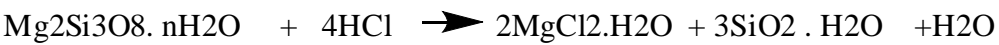
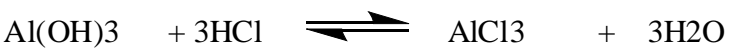
- Bunlar **alüminyum, kalsiyum ve magnezyum** bileşikleridir ve mide asitini nötralize ettikten sonra suda çözünen klorür tuzu haline dönüşürler. Metalin çok az kısmı absorbe olur; ince barsak suyundaki doğal bikarbonatı çöktürerek alkaloz gelişmesini önlerler. Mide asidini hem nötralize hem de adsorbe ederler.
- Bu grup bileşikler: Hidrate katyon verirler:  $[Al (H_2O)_6]^{+3}$   
 $[Mg (H_2O)_6]^{+3}$

Tablo : Sistemik etkili olmayan antiasitler

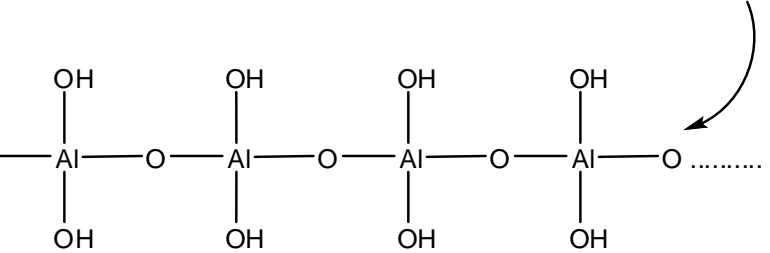
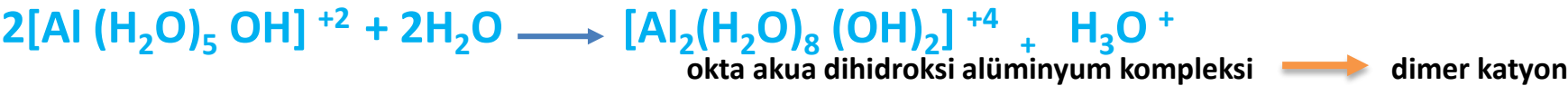
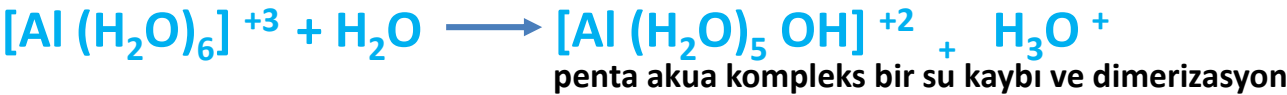
Bileşik	Formül
Magnezyum oksit <i>Magnesie calcinée</i>	MgO
Magnezyum hidroksit <i>Milk of Magnesia</i>	Mg(OH) <sub>2</sub>
Magnezyum sülfat	MgSO <sub>4</sub>
Magnezyum trisilikat	Mg <sub>2</sub> O <sub>8</sub> Si <sub>3</sub>
Alüminyum fosfat	AlPO <sub>4</sub>
Alüminyum magnezyum silikat	MgAl <sub>2</sub> (SiO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>
Dihidroksialüminyum aminoasetat	NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOAl(OH) <sub>2</sub>
Alüminyum hidroksit	Al(OH) <sub>3</sub>
Alüminyum magnezyum hidroksit (magaldrat)	Al <sub>5</sub> Mg <sub>10</sub> (OH) <sub>31</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .nH <sub>2</sub> O

\*\* *Mg bileşikleri laksatif*  *tek başlarına kullanılmazlar, Al, Ca bileşikleri ile kombine edilirler*

# Mide asidinin nötralizasyonu:



Özellikle alüminyum hidroksit invivo şartlarda hidrolitik deprotonizasyon reaksiyonu verir.




deprotonizasyon  
deshidratasyon




Polimer zincir ve siklik polimer → Mide suyunda bulunan protein, amino ac. ve mukoza ile etkileşir

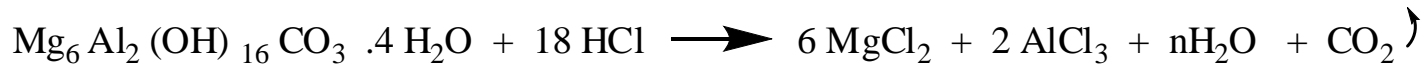
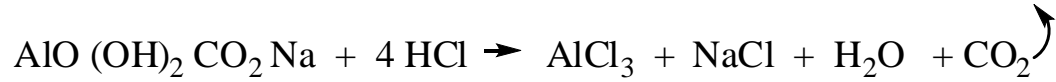


**Karışım Antiasitler:**  **hem anyonik**  
**hem katyonik özelliklere sahip olup**  
  
**amfoter olarak nitelenebilirler**

$(\text{MgCO}_3)_4, \text{Mg}(\text{OH})_2, n\text{H}_2\text{O}$   Bazik Magnezyum Karbonat

$\text{AlO}(\text{OH})_2 \text{CO}_2 \text{Na}$   Dihidroksi alüminyum sodyum karbonat

$\text{Mg}_6 \text{Al}_2 (\text{OH})_{16} \text{CO}_3 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$   Hidrotalsit (Alüminyum Magnezyum hidroksit karbonat hidrat)



# Asit Salgılanmasını Azaltan İlaçlar (Asit Sekresyon İnhibitörleri)

**Agressif faktörler:** Histamin

Asetilkolin

Gastrin

H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase- Asit pompası üzerine etkili türevler:



**Bu grup ilaçlar,**

- H<sub>2</sub>-histamin antagonistleri (simetidin, ranitidin ve benzerleri),
- Antikolinergikler-Kolinergik M<sub>1</sub>-muskarinik antagonistler (pirenzepin),
- Antigastrin
- Paryetal hücre membranındaki proton pompasını inhibe eden bileşikler,
- Gastrointestinal Hormonlar

# Histamin H<sub>2</sub>-Reseptör Blokörleri :

1966 da **ASH** ve **SCHILD** Histaminin en az iki farklı reseptörü olduğunu açıklamışlardır:

**H<sub>1</sub>-Reseptör etkileşmesi ile**

- \*kapiller permeabilitede artış
- \*bronşlarda kontraksiyon
- \*ileum ve midede kontraksiyon

**H<sub>2</sub>-Reseptör etkileşmesi ile**

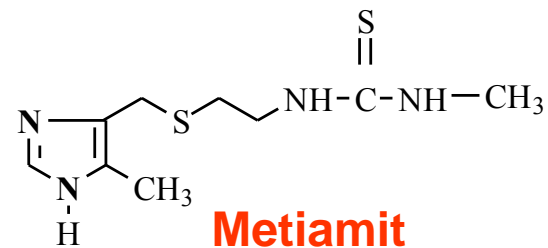
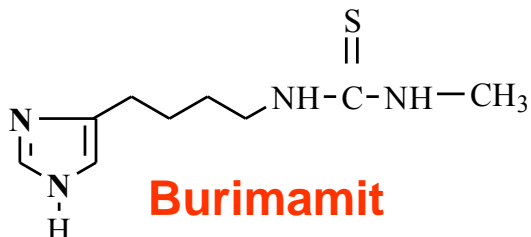
- \*mide asit sekresyonunda artma
- \*atriyum stimülasyonu
- \*uterus relaksasyonu

**H<sub>1</sub>-Reseptör Antagonistleri** : Lipofilik özellikte tersiyer amin türevleri-Fizyolojik pH= 7.4'te kationik özelliktedirler.

**H<sub>2</sub>-Reseptör Antagonistleri** : 5 üyeli hidrofilik karakterli heterosiklik bileşikler ve taşıdıkları yan zincir bazik özellik gösterir.

Histaminin H<sub>2</sub>-reseptörlerini, histamin ile yarışmaya girerek bloke ederler yani H<sub>2</sub> reseptörleri üzerinde histaminin kompetitif antagonistleridirler. Kimyasal yapıları histamine benzer ve imidazol grubuna bağlı uzun bir yan zincir içerirler.

1972 yılında ilk bulunan H<sub>2</sub> reseptör blokörü **burimamit** ve daha sonra bulunan **metiamit**, yan zincirinde tiyoüre grubu içerirler.



- **Metiamit** ve **Burimamit**'in yan etkileri (kemik iliği depresyonu) nedeniyle günümüzde kullanımları yoktur.
- Daha sonra sentez edilen ve ilaç olarak kullanılan ilk H<sub>2</sub> reseptör blokörü **simetidin** dir ve **tiyoüre** grubu yerine **siyanoguanidin** yapısı taşımaktadır.
- H<sub>2</sub> reseptör blokörlerinin en önemli etkileri, histaminin midedeki asit salgılanmasını stimüle eden etkisini güçlü bir şekilde bloke etmeleridir.

**Bu grup ilaçlar günümüzde peptik ülser tedavisinde en çok tercih edilen, en fazla kullanılan ilaçlardır.**

- H<sub>2</sub> reseptör blokörleri, parasempatolitik ilaçlara oranla çok daha güçlü ilaçlardır.
- Paryetal hücreler tarafından salgılanan **intrinsik faktörün** miktarını da azaltırlar:



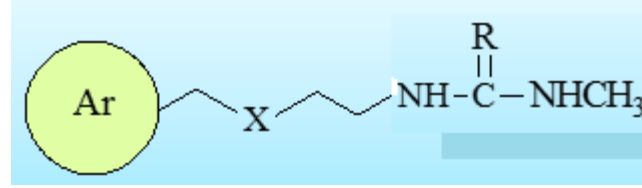
**B<sub>12</sub> vitamini** absorpsiyonu için gerekir

**B<sub>12</sub> vitamin eksikliği oluşturur.**

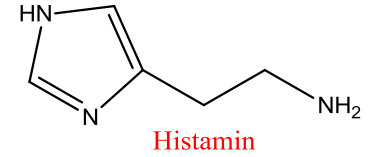
- Sadece stimüle edilmiş asit salgılanmasını değil, bazal salgılanmayı ve istirahat halindeki salgılanmayı da inhibe ederler.
- Ayrıca **pepsin** salgılanmasını da inhibe ederler.

H<sub>2</sub> reseptör blokörü ilaçların kimyasal yapıları histamine benzer. İmidazol yapısına bağlı uzun bir yan zincirden oluşurlar.

H<sub>2</sub> reseptör blokörü ilaçların yapı-aktivite ilişkilerini üç kısımda incelemek mümkündür:



• **Aromatik halka** : Histaminin yapısında bulunan imidazol halkası, ilk bilinen H<sub>2</sub> reseptör blokörü **simetidin**de ana yapı olarak seçilmiştir. İmidazol halkasının izosteri olan heteroaromatik halkalar (**furan, tiyazol ...**) da aynı aktiviteyi gösterirler.



Beşinci konuma metil sübstitüentinin girmesi ile aktivite artar.

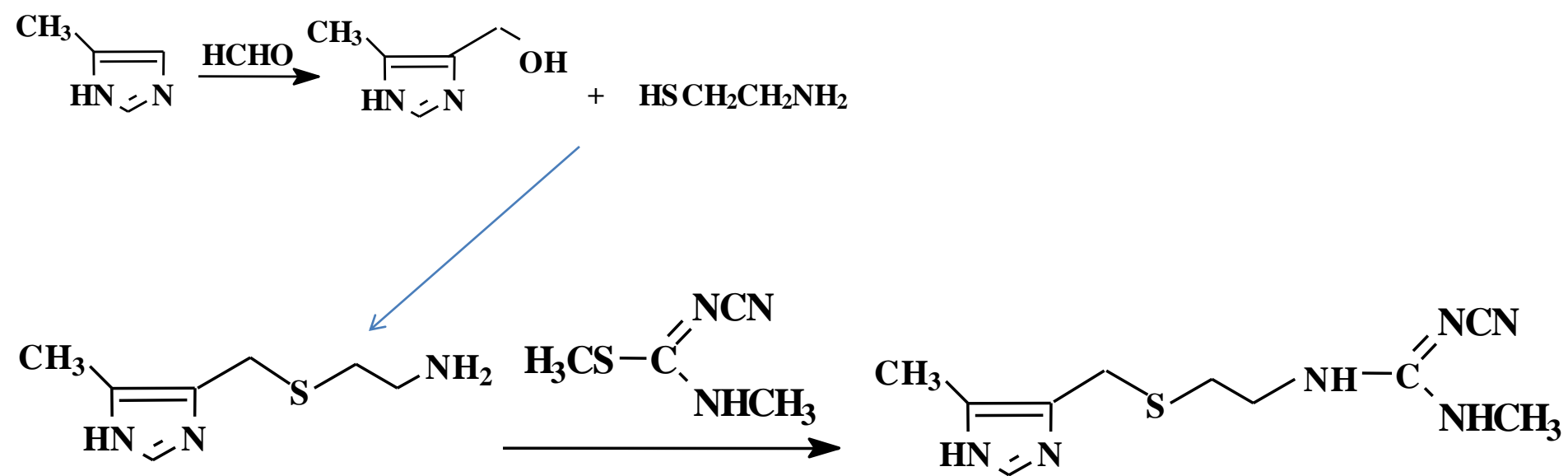
• **X- Ara zincir** : Ara zincirde X ile ifade edilen kısım, -CH<sub>2</sub>- , -O- ve -S- olabilir. Heteroatom olmayabilir. Ancak aromatik yapı ile bazik azotlu yapı arasındaki dört atomlu uzaklık aktivite için gereklidir.

\***Bazik karakterli yan zincir** : Maksimum aktivite için pKa = 0.9-0.4 arasında olmalıdır. Bunu sağlayacak siyano (CN), nitro (NO<sub>2</sub>), sülfamoil (SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) gibi elektron çekici gruplar sübstitüent olarak tercih edilir.

\*\***Furan içeren türevlerde 2,5-disübstitüsyon etki için önemli**

# **Simetidin** : N-Siyano-N'-metil-N''-{2-[[[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]tiyo]etil}guanidin

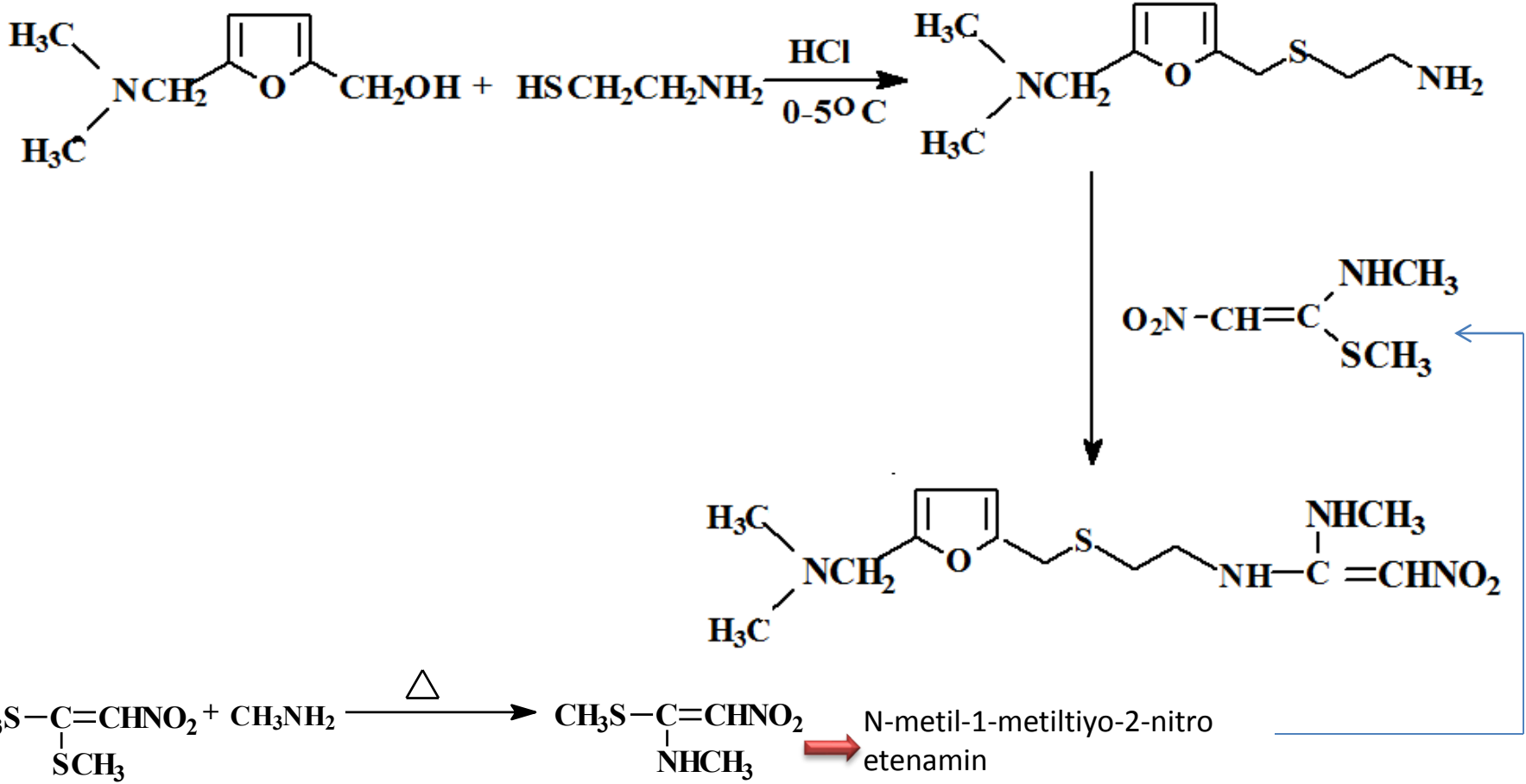
İlaç olarak çıkarılmış ilk H<sub>2</sub> reseptör blokörüdür. Vücutta yaygın şekilde dağılır, kan beyin engelini az da olsa geçtiği saptanmıştır.



**Ranitidin:** N-{2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]2-furanil]metil]tiyo]etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamin

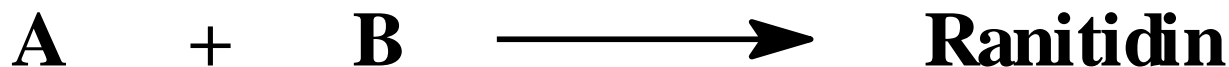
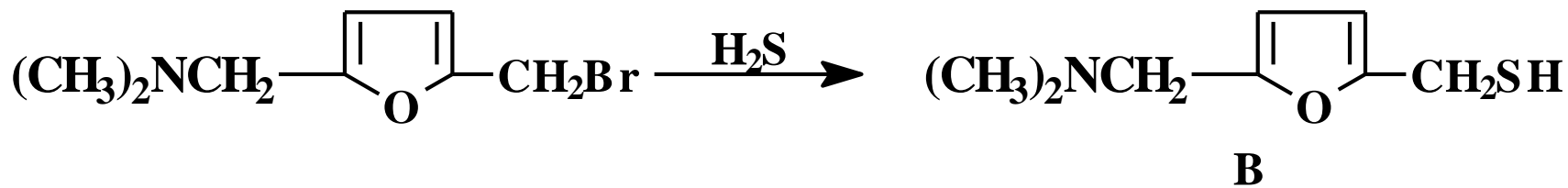
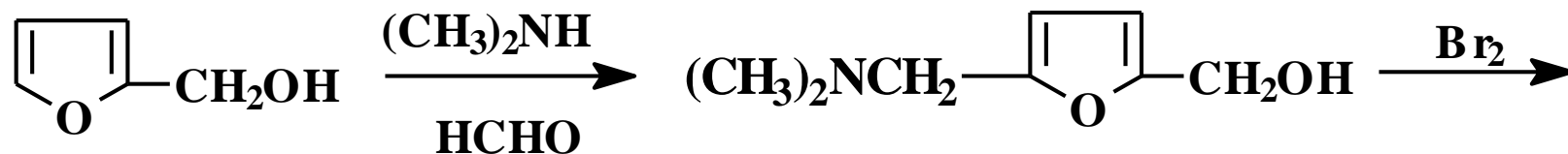
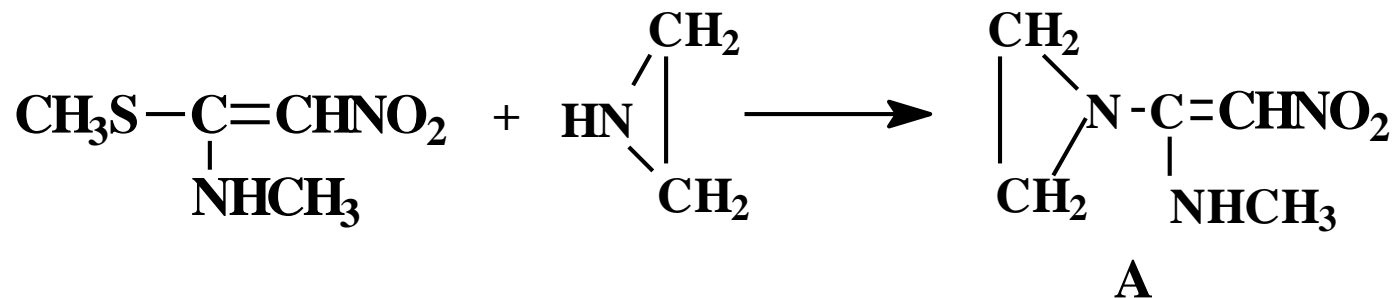
- Aminoalkilfuran yapısı içeren bir histamin H<sub>2</sub> reseptör blokörü ilaçtır. Simetidin ve histamin molekülündeki imidazol halkası yerine yapıya **furan halkası** girmiştir. H<sub>2</sub> reseptörleri üzerinde histaminin etkisini kompetitif olarak bloke eder. Ranitidin, değişik yöntemler kullanılarak sentezlenebilir:

**I.Yöntem :**

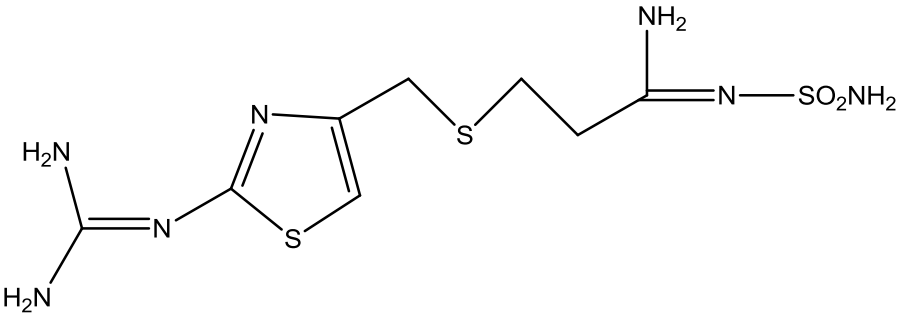




## • II.Yöntem

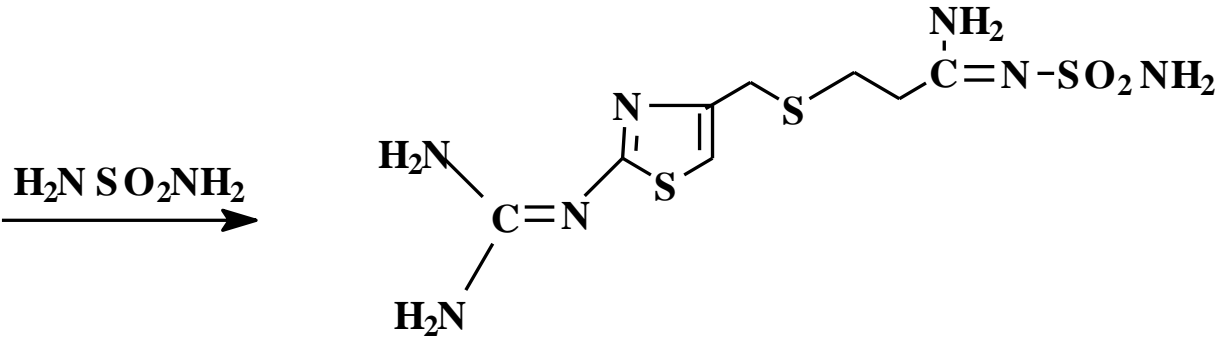
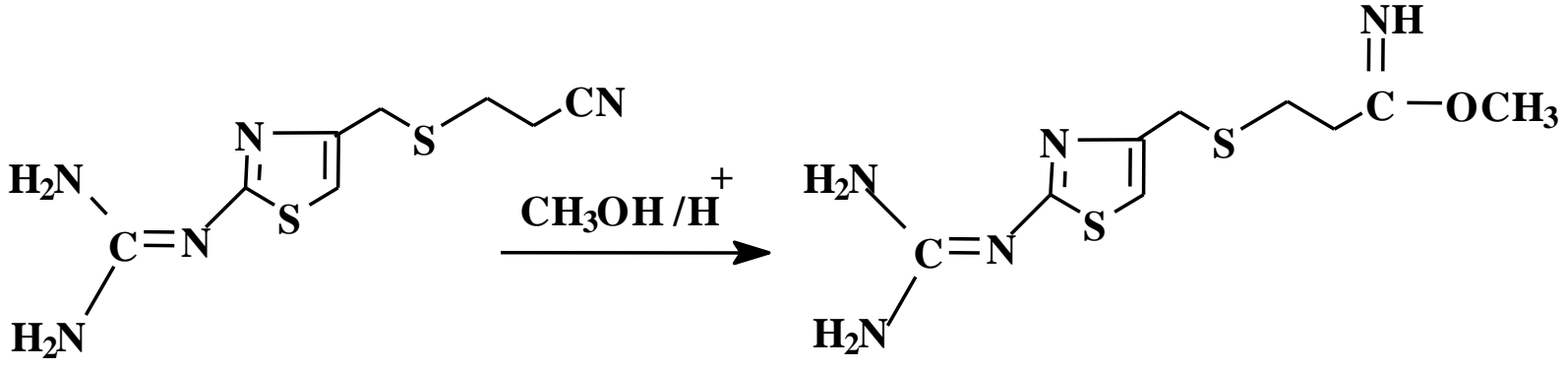
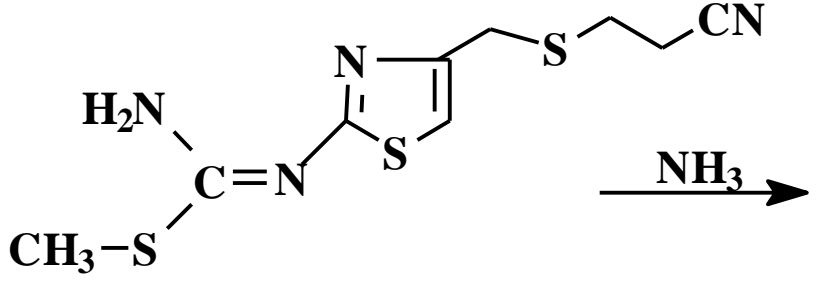
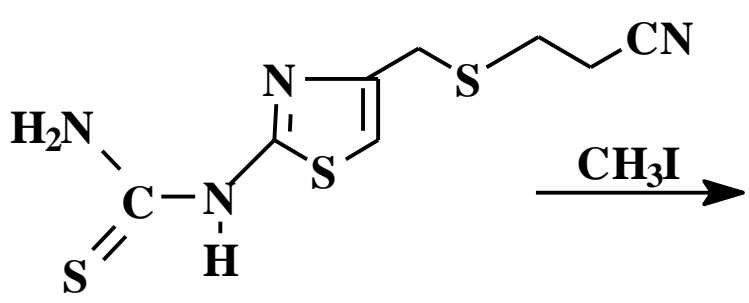
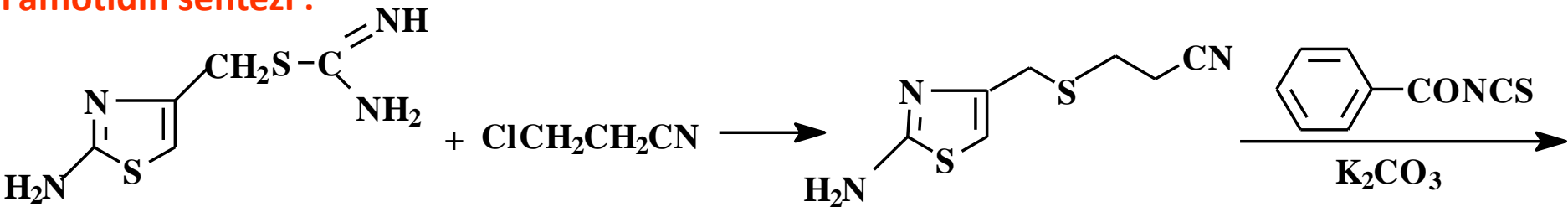


**Famotidin : 3-(((2-((diaminometilen)amino)tiyazol-4-il)metil)tiyo)-N'-sulfamoil propanimidamid**



Histaminin yapısında bulunan imidazol halkasının yerine tiyazol halkası gelmiştir. Etki süresi daha uzundur. Famotidin en sık görülen yan etkileri, baş dönmesi, baş ağrısı ve konstipasyondur.

**Famotidin sentezi :**



**Nizatidin:** N-{2-[[[2-[(dimetilamino)metil]4-tiyazolil]metil]tiyo]etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamin

Uzun etki süreli bir H<sub>2</sub> reseptör blokörüdür. Yan etkileri, terleme ve urtikerdir.

