



Şampiyonların Notu

FARMAKOLOJİ

2

Farmakoloji - 2 - İçindekiler

Farmakolojide Çıkmış Tus Soru Spotları - Santral Sinir Sistemi Farmakolojisi - Otokoidler - Non-Steroid
Antiinflamatuvar İlaçlar - Kemoterapötikler - İmmünmodülatör İlaçlar -
Gastrointestinal Sistem Farmakolojisi - Solunum Sistemi İlaçları - Toksikoloji - Farmakoloji Deneme Soruları

FARMAKOLOJİ DERS NOTU

İÇİNDEKİLER - 2

Sorulu Cevaplı Çıkmış TUS Spotlar - 2..... 291

Santral Sinir Sistemi Farmakolojisi

Nörotransmitterler	305
Hipnosedatif İlaçlar	316
Alkol	327
İskelet Kası Gevşeticileri	329
Antipsikotik İlaçlar	337
Antidepressan İlaçlar	344
Antimanik İlaçlar	350
Antiepileptik İlaçlar	355
Antiparkinson İlaçlar	362
SSS Stimülanları	367
Genel Anestezikler	372
Lokal Anestezikler	379
Narkotik Analjezikler	385

Otokoidler

Histamin	395
Serotonin	400
Anjiyotensin	405
Endotelin	406
Kininler	407
Substans P (SP)	409
Platelet-Activating Factor (PAF)	409
Nitrik Oksit (NO)	410
Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VIP)	412
Natriüretik Peptitler	412
Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP)	412
Ürotensin	413
Nörotensin	413
Nöropeptit Y	413
Adrenomedullin	413
Eikozanoidler	416

NSAİ

NSAİ İlaçların Etkileri	428
Gut Tedavisi	438

Kemoterapötikler

Beta Laktam Grubu Antibiyotikler	444
Hücre Duvarı Sentezini ve/veya Membran Sentezini İnhibe Eden Diğer Antibiyotikler	451
Bakteri Protein Sentez İnhibitörleri	456

Sülfonamidler	468
Trimetoprim + Sülfametoksazol (Oral-IV)	469
Fluorokinolonlar	470
Nitazoksanid	471
Polimiksinler	472
Üriner Antiseptikler	472
SSS Çok Geçenler	473
MRSA Tedavisi	473
Pseudomonas Tedavisi	473
Nöromusküler Blokaj Yapan Antibiyotikler	473
Gebelikte Kullanılabilen Antibiyotikler	474
Mantar İlaçları	476
Metronidazol / Tinidazol / Ornidazol	481
Antiprotozoal İlaçlar	481
Sıtma Tedavisi	483
Antihelmintik İlaçlar	486
Antimikobakteriyel İlaçlar	490
Antiviral İlaçlar	498
Antineoplastik İlaçlar	510

İmmünmodülatör İlaçlar

İmmünsuppresif İlaçlar	538
İmmünstimülan İlaçlar	542

Gastrointestinal Sistem Farmakolojisi

Asid - Peptik Hastalıklarda Kullanılan İlaçlar	546
Gastrointestinal Motiliteyi Uyaran İlaçlar (Prokinetikler)	549

Solunum Sistemi İlaçları

Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	558
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Tedavisi	564
Antitüsif İlaçlar	564
Ekspektoran İlaçlar	565

Toksikoloji

Gazlar	568
Metal ve Diğer Zehirler	569
Şelatörler	570
Lokal Antidot İle Tedavi	572
Organlar Üzerine Olan Spesifik Etkiler	572
Lokal Antimikrobiyaller	575

Farmakoloji Deneme Soruları - 2	578
---------------------------------------	-----

FARMAKOLOJİDE ÇIKMIŞ TUS SORU SPOTLARI - 2

SANTRAL SINIR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

32. NÖROTANSMİTTERLER VE SSS'YE GİRİŞ

- SSS'de glutamik asidin dekarboksilasyonu... GABA oluşur
- Glisin antagonist SSS'i stimülasyonu... Striklinin SSS'de nörotoksik etki yapan reseptör uyarısı...
- Glutamatın NMDA reseptörü
- İskemik beyin hasarı ile ilgili doğru olan...
- İskemik patolojide eksitotoksistide rol alan nörotansmitter glutamattır
- Hücre içi kalsiyum düzeyinde artış iskemik eksitotoksisteye neden olur
- Tedavide dokü plazminojen aktivatörü alteplaz, trombüs ile tıkalı beyin damarlarında kan akımını yeniden sağlamak amacıyla ilk 3 saat içinde kullanılır
- Melatonin reseptör agonisti olan ve uykuya dalma sorunu yaşayan hastalarda kullanılan hipnotik ilaç... Ramelteon
- Endojen kanabinoid nörotansmitterler... Anandamid ve 2-aragidonil gliserol
- Δ9-tetrahidrokannabinolün santral sinir sisteminde bağlandığı kanabinoid reseptörü... CB1 (SSS'de bulunur)
- Δ9-tetrahidrokannabinolün periferde bağlandığı kanabinoid reseptörü... CB2 (periferik etkilidir)
- İştahı artırabilirken, bulantıyı ve intrakül basıncı azaltabilen... Kanabinoidler
- Kanabinoid CB1 ve CB2 reseptörlerinin uyarılması, hücre içi adenilat siklaz aktivitesini nasıl etkiler... Azaltır (Gökenetli)
- GABA-A reseptörleriyle ilgili doğru olanlar...
- Reseptör klor kanalı içeren pentamerik yapıda bir moleküldür. Başlıca α, β, γ gibi farklı alt birimlerden oluşur.
- α ve γ alt birimleri arasında benzodiazepine ve atipik benzodiazepine bağlanma bölgesi vardır.
- Flumazenil, benzodiazepin bağlanma bölgesine bağlanarak zaleplon ve zolpidem etkiğini bloke eder.
- Yanlış olanlar: Zolpidem ve zaleplon, γ alt birimine bağlanarak etki gösterir.
- Benzodiazepinlerin etki mekanizması... GABA'nın etkisini artırmak
- Benzodiazepinlerin endikasyonları hangisidir... Anestez, epilepsi tedavisi, kas gevşetici olarak kullanılır.
- Kısa etkili hipnotikler... Midazolam, triazolam
- En kısa etkili benzodiazepin... Midazolam
- En uzun etkili benzodiazepin... Flurazepam
- Aktif metabolit oluşturmaya benzodiazepinler...
- Oksazepam, Lorazepam
- Üriner atılımı az olan ilaç... Diazepam
- Delirium ağrısı yapan yatan hipnotik... Triazolam

33. HİPNOSEDATİF İLAÇLAR

- Etanol nerede yıkılır... Mitokondri
- Asetaldehit sendromuna neden olanlar nelerdir... Metronidazol, disulfiram, setofetan, oral antidiyabetikler
- Köklük yaratan madde nedir... Metil alkol
- Metanolün zehirli metabolitinin adı nedir... Formaldehit
- Etanol glikol zehirlenmesinde... toksik aldehidler, glikolik asid ve oksalik asid oluşur.
- Etanol glikol zehirlenmesinde, etilen glikolün yıkımı sonucu ağır miktarda oluşan ve metabolik asidoza yol açarak böbrek yetmezliğine neden olabilen kimyasal maddeler, oksalik asid ve glikolik asittir.
- Metil alkol veya etilen glikol zehirlenmesinde tedavi... Fomepizol
- Etanol bağımlılığı tedavisinde kullanılan disulfiramın etki mekanizmasıyla ilgili doğru olan... Aldehit dehidrogenazı inhibe ederek asetik asid oluşma hızını azaltır.
- Yanlış olanlar:
- Alkol dehidrogenaz aktivitesini artırarak alkolün hızla metabolize olmasını sağlar.
- Aldehit dehidrogenaz aktivitesini artırarak alkolün hızla atılmasını sağlar.
- Etanolün asetik asite dönüşümünü hızlandırarak toksisitesini azaltır.
- Alkol dehidrogenazı inhibe ederek asetik asid oluşma hızını azaltır.
- Alkolizm tedavisinde kullanılan ve NMDA reseptörleri üzerinde zayıf antagonistik etkisi olan bir GABA reseptör agonistisi... Akamprosat

34. ALKOL

- Genel anestezide kullanılan kısa etkili benzodiazepin hangisidir... Midazolam
- Benzodiazepin türlerinden antiepileptik olarak klinik kullanımı olan... Klonazepam
- Lorazepam ve oksazepam aktif metabolit olmayan, sadece konjugasyon (faz2) ile metabolize edilen ve yaşlılarda tercih edilen benzodiazepin türleridir.
- Benzodiazepin reseptör agonistleri hangileridir... Zolpidem (Diğerleri: Zaleplon, Zolpikon)
- Benzodiazepin zehirlenmesinde kullanılan ilaç... Benzodiazepin reseptör antagonist flumazenil
- Etkisi flumazenil ile ortadan kalkan... Midazolam
- Barbitüratların etkişi hangisidir... Solunum depresyonu, enzim indüksiyonu, sedasyon, hiperaljezi, bağımlılık, oksürük, anksiyete azalması
- En uzun etkili barbitürat... Fenobarbital
- Tiopentalin rezervuar dokusu... Yağ dokusu
- Araç kullanmayı olumsuz etkilemeyen, antikonvülzan etkileri olmayan ve etki 1-2 hafta içinde ortaya çıkan anksiyolitik ilaç... Buspiron
- Anksiyete tedavisinde kullanılan ilaçlar... Buspiron, Zaleplon, Zolpidem, Alprazolam (Primidon kullanılmaz)
- Sedatif hipnotikler... Fenobarbital, Meproramat, Zaleplon, Kloralhidrat (Felbamat kullanılmaz)
- Anksiyolitik etki gösteren ilaçlar... Kloridazepoksit, Venlafaksin, Buspiron, Hidroksizin (Lizoprotrenol kullanılmaz)

35. İSKELET KASI GEVŞETİCİLER

- Gılgili kas nöromüsküler blokajı arttıran ilaçlar... Aminoglikozidler (streptomisin). Diğerleri: Polimiksin, Telitromisin, Linkomisin
- Kürarin etki mekanizması... Postsinaptik nikotinerjik reseptör blokajı
- Gılgili kas gevşetici ilaçlardan hangisinin primer etki yeri santral sinir sistemidir... Baklofen
- GABA türevi kas gevşetici... Baklofen
- Tortikolis tedavisinde kullanılan nöromüsküler blokör... Botulinum toksini
- Spinal ve supraspinal lezyonlara bağlı gelişen kas spazmlarında kullanılan ve alfa-2 adrenenjik reseptör agonisti olan kas gevşetici ilaç... Tizanidin
- Kalpteki muskarinik reseptörleri etkileyen nöromüsküler blokörler... Süksinilkolin, Gallamin, rokuronyum, pankuronyum
- Nöromüsküler blokörlerden hangisi antimuskariniktir... Pankuronyum
- Hangi NMB histamin salınımına neden olur... Tuboküarin (Diğerleri Mivakurium)
- Karaciğer ve böbrekteki yıkılmayan NMB... Mivakurium / Süksinilkolin
- Etkisi en çabuk başlayan nondepolarizan blokör... Rokuronyum
- Depolarizan etki gevşetici... Süksinilkolin
- Otonomik ganglionları stimüle eden nöromüsküler blokör... Süksinilkolin
- Kas gevşeticilerin etki mekanizması nedir... Nikotinerjik reseptör agonisti → Süksinilkolin, diazepam GABA'nın etkisini artırır, kürar nikotinerjik reseptör blokajı.
- Sarkoplazmik retikulumdan Ca²⁺ kanallarını bloke eden madde... Ryanodin
- Direk kasa etkiyi kas gevşetici... Dantrolen kas düzeyindeki etkiyle, sarkoplazmik retikulumdan Ca²⁺ salınımını bloke eder.
- Malign hipertermi tedavisinde kullanılan ilaçlar... Dantrolen
- Veküronyum ve rokuronyum gibi steroid yapısındaki nöromüsküler blokörlere bağlanarak bu ilaçların serbest plazma konsantrasyonunu azaltan ve nöromüsküler blokajı geri döndüren ilaç... Sugammadex
- Kalpte bulunan M2 (inhibitör) reseptörlerini bloke ederek taşikardi oluşmasını sağlayan bir kas gevşetici... Pankuronyum

36. ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR

- Şizofreni tedavisinde kullanılan nöroleptiklerin ekstrapiramidal yan etkilerinden sorumlu dopaminenjik reseptör alt tipi hangisidir... D₂
- Antipsikotiklerin yan etkileri nelerdir... Alfa reseptör blokajı (hipotansiyon), muskarinik reseptör blokajına bağlı etkiler (ağız kuruluğu, konstipasyon)... prolaktin artışı, ekstrapiramidal yan etkiler ve prokonvulsif etki.
- Nöroleptik malign sendrom tedavisinde kullanılan ilaçlar... Dantrolen, bromokriptin
- Tardif diskinezi tedavisinde... Atipik antipsikotik, diazepam
- Nöroleptik ilaçların neden olduğu aşağıdaki yan etkilerden hangisinin tedavisinde antiparkinson ilaçlar etkili değildir... Tardif diskinezi
- Sedasyon, hipotansiyon, ağız kuruluğu ve prolaktin artışı yaratan ilaç... Klorpromazin

37. ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

- Antipsikotik ilaçlardan sedatif etkisi fazla olan... Klorpromazin
- Şizofreni tanısı alıp klorpromazin tedavisi başlanan bir hastadaki yan etkiler... Bulanık görme, Sedasyon, İdrar yapmada zorlanma, Birkaç gün içinde boyun kaslarında distoni (Hipertansif kriz beklenmez).
- Kardiyotoksik antipsikotik... Tioridazin
- Bromokriptinin etkisini azaltan ilaç hangisidir... Haloperidol. Bromokriptin dopaminenjik etkilidir. Dopamin baskılayan antipsikotikler tarafından etkiyi baskılanır.
- Droperidol... Sedasyon, antiemetik etki, motor aktivite azalması
- Dopamin reseptörlerinin selektif blokörü nedir... Pimozid
- Ekstrapiramidal yan etkisi az olan antipsikotik hangisidir... Klopabin, ketiapin, aripiprazol
- Hipotansif etkisi en güçlü antipsikotik hangisidir... Klopabin ve klorpromazin
- EPY'yi en az yapan antipsikotikler: Klopabin, aripiprazol, ketiapin
- Dopamin D2 ve serotonin 5HT_{1A} reseptör parsiyel agonisti olan antipsikotik ilaç... Aripiprazol
- Dopamin-2 parsiyel agonisti etkiyi nedeni ile dopamin azalması sonucu oluşan yan etkileri en az olan psikoz ilacı... Aripiprazol

- Grand mal epilepsi tedavisinde kullanılan ilaç hangisidir... Fenitoin
- Grand-mal (tonik-klonik) nöbet tedavisinde fenitoinin (difenilhidantoin) alternatifti hangi ilaçtır... Fenobarbital
- Dis etti hiperplazisi yapan antiepileptik ilaç hangisidir... Fenitoin

39. ANTİEPILEPTİK İLAÇLAR

- İlaçlardan hangisi, bipolar (manik depresif) bozukluğun tedavisinde öncelikli ilaçlar... Karbamazepin, Lamotrijin, Litium karbonat, Valproik asit, Duloksetin kullanılmaz
- Litiumun yan etkisi nedir... Hipotiroidi, Guatr, Poliüri, Hipotansiyon, Hiperrefleksi, tremor, ataksi, dizatri, Nefrojenik diabetes insipidus oluşurur, Konjenital ebstein anomali, emziren bebekte floppy baby sendromuna yol açar.
- Litium tedavisinde aşağıdaki yan etkileri... Hiperrefleksi, Poliüri, Tremor, Dizatri
- Fetüsde ebstein anomaliyi yapan ilaç... Litium
- Litium atılımını arttıran ilaçlar... Aminofilin, teofilin
- Litium plazma seviyesini arttıran ilaçlar hangisidir... Klorotiazid, ACE inhibitörleri, NSAİTler (asetaminofen hariç)

38. ANTİMANİK İLAÇLAR

- Mirtazapin ile ilgili olarak doğru olanlar... Atipik bir antidepresandır. Histamin H1 reseptörlerini bloke eder. Belirgin sedatif etkisi vardır. Serotonin 5-HT2 reseptörlerini bloke eder.
- Sığra bağımlılığı tedavisinde kullanılan antidepresan... Bupropion. Sedasyon ve seküel disfonksiyon yapmaz.
- Fibromiyalji tedavisinde kullanılan SNRT'lar... Milnacipran, duloksetin
- Majör depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili doğru olanlar... Duloksetin, norepinefrin ve serotonin geri alım inhibitörüdür.
- Sitalopram, selektif serotonin geri alım inhibitörüdür.
- Trazodon, 5-HT2 reseptör antagonistidir. Fenelzin, monooksidaz-A enzimini inhibe eder.
- Yanlış olan: Bupropion, presinaptik serotonin salarilmesini artırır. Bupropion dopamine geri alım blokeridir.
- Peynir ile birlikte alınınca hipertansiyon yaratan ilaç... Tranilispromin, pargalin (Nonselektif MAO inhibitörleridir ve tiramin reaksiyonu yaratırlar).
- Non selektif MAO inhibitörü antidepresan ilaçlar... Tranilispromin, izokarboksazid, pergilin, fenelzin.
- Selektif MAO inhibitörü antidepresan ilaç... Maklobemid, brofaramin
- İlaçlar aşağıdakilerden hangisidir? Noradrenalin pompasını etkilemeyen antidepresan... Trazodon ve mirtazapin
- Migren profilaksisinde etkili ilaç... Amitriptilin. Profilakside kullanılan diğer ilaçlar beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, metiserjit, pizotifen ve valproik asittir.

- Dopaminin SSS'deki prekürsörü... L-DOPA
- Levodopa ile ilgili doğru olanlar... Gastrointestinal yoldan emilimi hızlıdır. Gastrik boşalmanın gecikmesi, emilimini azaltır. Santral sinir sisteminde geçişli yaklaşık % 1 oranındadır. Bradikinezi ve kas rijiditesi üzerine iyileştirici etkisi daha belirgindir.
- Yanlış olan: Direkt etkisi ile dopamin D2 reseptörlerini uyandır.
- L-aromatik aminoasit dekarboksilaz inhibitörleri... Benzerazid, karbidopa
- Periferik etkili Parkinson ilacı hangisidir... Benzerazid ve karbidopa periferik etkili dopa dekarboksilaz inhibitörleridir.
- L-DOPA ile karbidopa'nın birlikte verilme nedeni... Periferde dopamin konversiyonunu engellemek ve periferik yan etkileri (kusma aritmi) azaltmak için
- Parkinsonda L-DOPA'nın etkinliğini azaltan hangisidir... Piridoksin (B6)
- B6 (piridoksin) vitamininin Parkinsonda etkisi nedir... L-DOPA'nın periferik metabolizmasını hızlandırarak, SSS'e geçen L-DOPA'yı azaltır.
- Katekol-O-metil-transferaz enzimini inhibe ederek levodopanın 3-O-metildopa'ya periferik dönüşümünü engellleyen ve bu nedenle Parkinson hastalığı tedavisinde levodopa ile birlikte kullanılan ilaç... Entakapon

40. ANTİPARKİNSON İLAÇLAR

- Fentoinin önemli özellikleri nelerdir... Migren, trigeminal nevralji, Grand mal nöbet ve parsiyel nöbet tedavisinde kullanılır. Fenitoin, folik asit ve D vitamini eksikliği oluşturur. Absans (petit-mal) nöbeti daha da ağırlaştırır.
- Trigeminal nevralji ve bipolar afektif bozukluk tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaç... Karbamazepin
- GABA transaminaz inhibitörü antiepileptik hangisidir... Vigabatrin. Bir diğeride valproik asit.
- Antiepileptik etki mekanizmaları... Vigabatrin... GABA aminotransferaz inhibisyonu
- Tiagabin... GABA geri alım inhibisyonu
- Lamotrijin... Na+ kanallarının inaktivasyonu
- Nitrazepam... GABA ile kontrol edilen klor kanalı aktivitesinde artış
- Gabapentin: GABA analogudur. Etki mekanizması tam olarak gösterilmemiştir. GABA-A reseptörlerini uyandıranı gösteren herhangi bir çalışma yoktur.
- Tedavilerin ani sonlandırılması sakıncalı antiepileptikler hangileridir... Benzodiazepin ve barbitüratlar.
- Statüda ilk tercih ilaç hangisidir... Diazepam
- Absans epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik... Valproik asit
- Absans ve miyoklonik nöbetle kullanılan antiepileptik... Klonazepam
- Antiepileptik ilaçlardan etkisini iyon kanalları üzerinden gösterenler... Fenitoin, Karbamazepin, Valproik asit, Okskarbazepin (Göstermeyen: Tiagabin)
- Antiepileptik olarak klinik kullanımı olan benzodiazepin türü... Klonazepam
- Sitokrom P450 izoförmleri ile metabolize edilmemesi ve bu izoförmleri indüklememesi nedeniyle diğer ilaçlarla etkileşim olasılığı düşük olup, tedavide daha güvenle tercih edilebilecek antiepileptik ilaç... Levetirasetam.
- Diğer ilaç etkileşimine girmeyenler: gabapentin, lakosamid

42. GENEL ANESTEZİKLER

- İnhalasyon anesteziyalarının klinikte kullanılan potansiyonları... Uygulanmaların %50'sinde cerrahi uyarıya verilecek yanıtı engelleyen minimum alveolar konsantrasyon (MAC)
- Buhar basıncı en yüksek genel anestezi... Desfluran
- İnhalasyon anesteziyalarının minimum alveolar konsantrasyonu en yüksek olan... Nitroz oksit
- Minimal alveolar derişim (MAC) değeri en yüksek genel anestezi... N2O (azot protoksik) en zayıf etkilidir.
- Diffüzyon hipoksisi yapan genel anestezi... N2O
- Dolaylı semptomatik etkiye neden olduğundan, beyin kan akımı ve kafa içi basıncı artıran parenteral anestezi ajanları... Ketamin
- İntravenöz yolla uygulanan aşağıdaki genel anesteziyaların kardiyovasküler uyarı yapar... Ketamin
- Parenteral anestezi ilaçları içerisinde yanıtı verilmemesi uzun olan... Tiopental
- Nörolept anestezi... Fentanil
- Nörolept anestezi... Droperidol + Fentanil

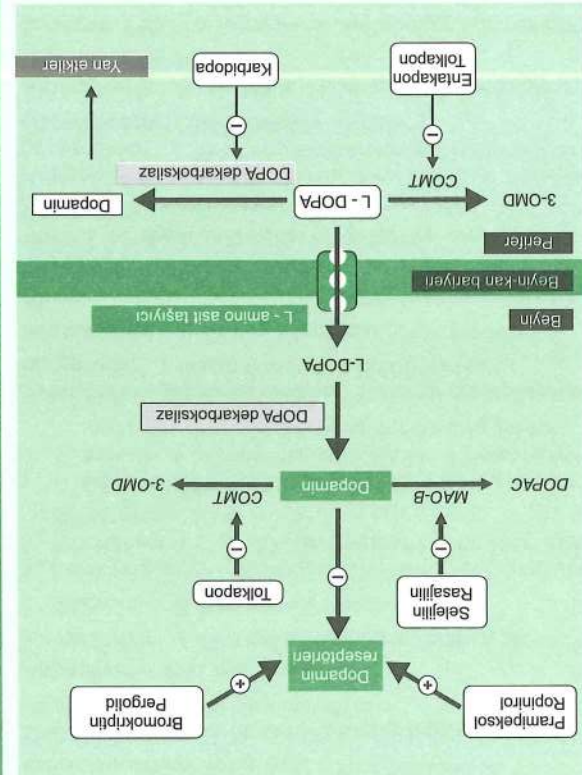
43. LOKAL ANESTEZİKLER

- Lokal anestezi maddeler en az neyi bloke eder... Alfa motor nöron
- Lokal anesteziyalar en fazla neyi bloke eder... A δ ve C
- Lokal anesteziye adrenalini eklemekteki amaç... Etki süresini uzatmak
- Zayıf etkilili lokal anestezi... Kokain (Diğeri prokain)
- IV reyonel anestezi hangisidir... Lidokain → Her tip lokal anestezi kullanılır.
- Bupivakain kullanımı nedir... Yüzeysel anestezi dışında her tip lokal anestezi kullanılır.
- Kardiyotoksik etki daha belirgin olan lokal anestezi... Bupivakain

44. NARKOTİK ANALJEZİKLER

- Proopiomelanokortinden sentezlenen hangileridir... Beta endorfin, beta lipotropin, MSH ve ACTH sentezlenir.
- Preoparatif morfinin etkileri... Analjezi, antitussif etki, ekstrasolun basılması, SSS'de depresyonun artması
- Opioid kullanımı endikasyonları nedir... Ağrı tedavisi, anjina, MI, kalp yetmezliği, diyare, öksürük tedavileri
- Migren profilaksisinde kullanılan ilaç... Narkotik analjezikler
- Morfin etkileri nelerdir... Miyozis, üriner retansiyon, konvülsiyon, cheyne - stokes solunumu, bradikardi, histamin salınımı, hipotermi, vazodilatasyon
- Opioidlerin tolerans gelişmeyen etkileri... Miyozis, konstipasyon konvülsiyon
- Bağımlılık yapıcı etkisi en fazla olan opiyat... Heroin (Diasetilmorfin)
- Opioid bağımlılık tedavisinde kullanılan... Klonidin

- Parkinson benzeri tablo yaratan ilaçlar nelerdir... Antipsikotikler (haloperidol, flufenazin, klorpromazin), fizostigmin, reserpin, metildopa ve oksotremonin



- Antirval etkili Parkinson ilacı hangisidir... Amantadin
- Parkinsonda siyalore tedavisi... Benztropin
- Hipotansiyon, kusma, el ve ayakta ağırlı şışlık yapar ilaç... Bromokriptin ve dopaminetiki etkili ergotlar (pergolid)
- Bromokriptin kullanımı endikasyonları... Akromegali, parkinson tedavisi, prolaktin salgılayan adenom tedavisi ve laktasyon basılması
- Dopamin reseptör agonistleri nelerdir... Bromokriptin, kabergolin, pergolid ve lizurid, ropiridol, pramipexsol, apomorfindir.

41. SSS STİMÜLANLARI

- En kuvvetli konvülsiyon ilaç... Striknin
- Halusinojen maddeler nelerdir... Skopolamin, fensiklidin, LSD ve meskalindir.
- Güçlü kompulsif bağımlılık yapar ilaç... Kokain
- Amfetaminlerin özelliklerinden olmayan... İştah artışı
- Metilksantinlerin etkilerinden olmayan... Gastrik asid salgısını baskılar.
- Astım tedavisinde kullanılan metilksantinlere ait yan etkilerden biri olmayan... Sedasyon (Olanlar: Bulantı ve kusma, Midede hiperasidite, Artmış diürez, Konvülsiyon)

- Hem kendisi hem de metaboliti etkili olan ilaç... Kodein
- Morfin ağrıyı hangi reseptör üzerinden giderir... Mu
- Analjezik etkisi olmayan opioid hangisidir...
- Dekstrometorfan, hidrobromür
- Yalnızca oral kullanılan opiyat... Propoksifen
- Bağımlılık oluşturan ilaç hangisidir... Opioidler (heroin, oksikodon, fentanil), barbitüratlar (fenobarbital), benzodiyazepinler, meprobamat, kokain, nikotin, anfetamin
- Hangisinin kronik kullanımı yeni doğanda ilaç bağımlılığına neden olur... Barbitürat, morfin, heroin, neonatal ilaç
- Fentanil endikasyonu... Analjezi için kullanılır.
- En kısa etkili analjezik hangisidir... Remifentanil, Alfentanil
- Yapı olarak kodeine benzeyen, sinir uçlarında noradrenalin ve serotonin geri alımını azaltan analjezik etkili opioidlerdir ilaç... Tramadol
- Analjezik etkisi olmayan ilaç... Nalokson
- Hangi opioid daha az bağımlılık yapar... Butarfanol (Diğerleri buprenorfin, nalorfin, nalbufin, tramadol)
- Hangisi saf narkotik antagonisttir... Naloxan - nalrexon
- Antinflamatuvor etkisi olmayan ilaç... Mepredin bir opioiddir. Opioidler antiinflamatuvor etkileri oluşturmazlar.
- Opioidlerin kullanımları neticesinde biling bulanıklığı, solunum sıkıntısı, miyozis oluşabilmektedir.

45. HISTAMİN

OTAKOIDLER

- Histamin I reseptörü etkileri... Vazodilatasyon, bronkokonstriksiyon, alerji, ödem, vasküler permeabilite artışı.
- Histamin II reseptörü etkileri: Vazodilatasyon, mide asid salgınlamında artışı, bronkodilatasyon
- Histamin II reseptörüne özgü etki hangisidir... Wide asid
- Histamin H4 reseptörlerinin rol oynadığı durumlar... Adezyon moleküllerinin up-regülasyonu, Hücre içi cAMP düzeyinin azalması, İnflamatuar ve immün fonksiyonlar, Sitokin sekresyonu, Eozinofil kemotaksisinin inhibisyonu
- H1-reseptörünü bloke eden antihistaminiklerin özellikleri... Sedasyon, Antikolinergik etki, Antiparkinson etkililik, Taşıt tutmasına karşı etkili olma
- Histamin I reseptörü agonisti hangisidir... Pindiletamin
- Hem antihistaminik hem antikolinergik ilaç hangisidir... Difenhidramin. 1. jenerasyon antihistaminikler antikolinergik etkiler oluşturmazlar.
- Taşıt tutmasına karşı etkili ilaçlar hangiler... Dimehidrat, Diğer kullanılan ilaçlar: difenhidramin, prometazin, meklizin ve skopolamin.
- İkinci kuşak Histamin I reseptör blokörlerinin etkileri nelerdir... SS5'e az geçerler, sedasyon ve antikolinergik etkileri az oluşturmazlar. İkinci kuşak Histamin I reseptör blokörleri: loratidin, setirizin, feksofenidin, terfenadin, astemizol

46. SEROTONİN

- Serotoninin periferik fizyolojik etkileriyle ilgili doğru olanlar...
- Bronş düz kasi üzerine hafif, direkt stimulan etki gösterir
- Enterik nöronlardaki 5-HT reseptörlerini uyarak gastrointestinal motiliteyi artırır
- Afferent vagal sinir sonlarındaki 5-HT reseptörlerini aktive ederek "Bezold-Jarisch" refleksi ile hipotansiyona neden olabilir.
- Kalpde doğrudan hafif pozitif inotropik ve kronotropik etkiye sahiptir.
- Yanlış olan: iskelet kaslarındaki damarların kasılmasına neden olur.
- Serotonin blokajı yavaş ilaclar hangisidir... Siproheptadin, metiserjid, pizotifen, ketanserlin
- Migren tedavisinde kullanılan triptanların etki mekanizması... 5-HT1D agonizması
- Metoklopramidin antiemetik ve prokinetik etki mekanizmalarından biri olmayan... Histamin H1 reseptör antagonizması, Düz kasta muskarinik reseptör antagonizması, Düz kasta muskarinik reseptör antagonizması, Serotonin 5-HT4 agonizması (Serotonin 5-HT3 reseptör antagonizması)

Histamin H1 reseptör blokörleri	
Birinci Nesil	İkinci Nesil
Uzun etkili • Meklizin • Klorfeniramin • Hidroksizin • Doksepin • Klemastin Kısa etkili • Karbinoksamin (En kısa etkili) • Dimehidrat • Difenhidramin • Doksilamin • Siklizin • Prometazin • (Antidopaminergik etki & En sedatif) • Feniramin • Bromfeniramin • Prilamin	Uzun etkili • Loratadin • Desloratadin • Astemizol • Ebastin • Mizolastin Orta etkili • Setirizin • Levosetirizin • Azelastin • Feksofenadin • Ketotifen • Levokabastin Kısa etkili • Akrivastin • Olapatadin • Terfenadin • Dibenoksipin

- 1. Kuşak Histamin I reseptör blokörlerinin etkileri... Antikolinergik etkiler, SS5'e geçiş, süte geçiş ve sedasyon oluşturmaları.
- 1. Kuşak Histamin I reseptör blokörleri... Dimehidrat, difenhidramin, brofeniramin, karbinoksamin, doksilamin, prometazin, meklizin, hidroksizin
- Antihistaminik (difenhidramin) oluşturmadağı yan etki... Bronkokonstriksiyon
- Antialerjik amaçla kullanılan, sedasyon etkisi fazla olmayan 2. jenerasyon antihistaminik... Feksofenadin
- Antihistaminik ve antiserotonergik etkili ilaçlar... Siproheptadin, pizotifen
- Histamin II reseptör blokörleri hangisidir... Famotidin, ranitidin, simetidin ve nizatidin.

47. ANJİYOTENSİN

- Renini arttıranlar... ACE inhibitörleri, ARB'ler, B agonistler, fosfodiesteraz inhibitörleri, diüretikler, direkt etkili vazodilatörler (hidralazin)
- Renini baskılayanlar... B blokörler, metildopa, klonidin
- Renin sekresyonunu stimüle eden ilaç... Diüretikler
- ACE enziminin bulunduğu bölge hangisidir... Akciğer damar endotel.
- Diplojenik etkili otakoid hangisidir... Anjiyotensin II; ABDH salınımını artırır ve diplojenik etkilidir.
- Anjiyotensin II'nin etkileri nelerdir... AT I reseptörü korteksden aldosteron salınımını artırır, AT II reseptörü Gq proteinleri aracılığı ile, fosfolipaz Cyi aktive eder, hücre içi kalsiyumu artırır.
- Prekallikreinden, kallikrein oluşumunu stimüle eden faktör... Hageman faktör (Faktör 12). Stimüle eden diğer faktörler: tripsin, kallikrein
- Kallikrein enzim inhibitörü hangisidir... Aprotinin.
- Aprotinin bradikinin sentezini engeller.
- Bradikininin parçalanmasını inhibe eden ilaç hangisidir... Enalapril. ACE inhibitörleri, bradikininin parçalayan ACE enzimini bloke ederler.
- 48. ENDOTELİN
- Güçlü vazokonstriktör etkili madde hangisidir... Endotelin peptit
- Selektif endotelin ETA reseptör antagonistisi olan... Ambrisentan
- 49. KİNİNLER
- En aljezik otakoid... Bradikinin
- Miyositeri iskemiyeye karşı koruyan... Bradikinin
- ACE inhibitörleri tarafından seviyesi atılır... Bradikinin
- 50. SUBSTANS P
- Ağrı iletimi ve kusma oluşturan... Substans P
- Veni artere göre fazla geçişten... Substans P
- 51. PLATELET-ACTIVATING FACTOR
- Lipit yapıda otakoid... Platelet-Activating Factor (PAF)
- En ülserojenik madde... PAF
- 52. NİTRİK OKSİT
- Nitrik oksid prekürsörü hangisidir... L- arginin
- Bosentan, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinde inhibe edici veya reseptör bloke edici etki göstermeyen bir ilaçtır, non selektif endotelin reseptör blokörüdür. Aliskiren, Eplerenon, Kandesartan, Spironolakton ise renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinde inhibe edici veya reseptör bloke edici etki olan ilaçlardır.
- Nitrik oksidin hücrede temel etkisi nedir... Çözünür
- Nitrik oksid enzimindeki hem demirine bağlanarak etki gösterir.

60. EKOZANOİDLER

- Hücre membranındaki arastirici asitten serbest radikallerin etkisiyle ve non-enzimatik mekanizmayla oluşan ürün grubu... İzoprostanlar
- Aspirinin sentezini inhibe ettiği madde hangisidir... Prostaglandinler
- Bishomogamaleik asit neyin prekürsörüdür... PGE1
- 6-keto PGE1a neyin ürünüdür... PGI2
- Prostanoid reseptörlerinden hangisi Gs proteini ile protein ile kenetlenen reseptörler... Prostaglandin I2, Prostaglandin E2 tip 2, Prostaglandin D2 tip 1, Prostaglandin E2 tip 4
- PGE2'nin hormonal etkisi hangisidir... ACTH, GH, PRL, FSH, LH, insülin artışı.
- Kuvelti bronkodilatasyon yapan madde nedir... PGE2
- Mide mukus sekresyonunu artıran, mide asid ve pepsin salgısını azaltan eikosanoit... PGI2
- Trombosit agregasyonunu artıran madde hangisidir... TXA2
- Adrenal bezde lokalize ve vazodilatasyon oluşturan... Adrenomedullin

59. ADRENOMEDULLİN

- İştahı artıran... Nöropeptit Y
- Noradrenalin kotransmitteri... Nöropeptit Y

58. NÖROPEPTİT Y

- Asit sekresyonunda baskılama... Nörotenzin

57. NÖROTENSİN

- Çok kuvvetli vazokonstriksiyon... Urotenzin
- Urotenzin antagonistisi... Palosuran (diyabetik renal hasar tedavisi)

56. ÜROTENSİN

- En kuvvetli vazodilatasyon... CGRP

55. CALCİTONİN GENE RELATED PEPTİDE (CGRP)

- BNP preparatı... Nesiritit
- ANP preparatı... Karperitit
- Ürodilatör preparatı... Ularitit

54. NATRİYÜRETİK PEPTİTLER

- Bronkodilatör madde hangisidir... VIP

53. VAZOAKTİF İNTESTİNAL POLİPEPTİD

- Nitrik oksidin ikinci habercisi nedir... c GMP
- NOS enzimini için doğru olan nedir... Endotoksin ile indüklenir, makrofajlarda bulunur.

- 61. NSAİ İLAÇLARIN ETKİLERİ**
- ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR**
- NON-STEROIDAL**
- Prostanoid reseptörlerinden hangisi G_s protein ile kenetlenen reseptörlerden biri değildir? Tromboksan A_2
 - Misoprostolün özellikle mide üzerindeki sitoprotektif etkisinin mekanizmaları...
 - Mukozal bikarbonat salgısının artması
 - Mukus salgısının artması
 - Mukoza epitelinin rejeneratif kapasitesinin artırılması
 - H+ geri difüzyonunun azaltılması
 - Yenidoğanın duktus arteriozus açıklığını devam ettiren prostaglandin analogu... Alprostadil
 - Obstetride kullanılan prostaglandinler nelerdir...
 - Dinoprost, karboprost, dinoprost, suliproston
 - Prostaglandin F_{2a} analogları hangi hastalıklarda kullanılabılır... Glukom
 - Glukom tedavisinde kullanılan, yan etki olarak irite ve kırılgırlarda kahverengi pigmentasyona yol açan ilaç... Prostaglandin analogları (Latanooprost, bimatoprost, travaprost)
 - Pulmoner hipertansiyon tedavisinde endikasyonu olmayan... Karboprost (P₆-F_{2a} analogudur vazokonstriksiyon yapar)
 - Bronkokonstriktör maddeler nelerdir... Lökotrien, Diğer bronkokonstriktörler; PGF-2 alfa, substans P, endotelin peptid, histamin, adenozin, PGD, Morfin
 - Hangisi astım tedavisinde kullanılan 5-lipoksijenaz inhibitörüdür... Zileuton (Zafirlukast; LTD₄ ve E₄ reseptörü olan sisL T₁i bloke eder).
 - Ülseratif kolit tedavisinde kullanılan ilaç hangisidir... Sülfosalazin; lipoksijenaz inhibitörüdür.

- NSAİ'lerin midedeki etkileri nedir...
- NSAİ'ler mukus salgısını inhibe ederler
- Prostaglandin sentezini baskırlar
- Mide kan akımını azaltırlar
- Mukozaya direk toksik etki ve hidrojen iyonunun mide mukozasına geri dönüşünü artırarak gastropati oluşturmurlar.
- NSAİ'lerin antiinflamatuar etkilerine aracılık eden mekanizmalar... COX enzim inhibisyonu, prostaglandin üretiminin baskılanması, nötrofil kemotaksisinin inhibisyonu ve lizozomal membranların stabilizasyonu
- Astım krizine yol açabilecek ilaç hangisidir... Aspirin
- Aspirin akut astım atakına neden yol açar... Lökotrien sentez artışına neden olur.
- Aspirin kullanan hastada bikarbonatın etkisi nedir... Aspirinin böbrekte iyonizasyonunu artırarak tübüler reabsorpsiyonunu azaltır.
- Juvenil romatoid artrit tedavisinde ilk seçilecek ilaç... Aspirin
- Suicid amaçlı ilaç içen hastada takipnesi, hipotermi, yögün terlemesi, respiratuar alkaloz ve kombine metabolik asidozu mevcut, hastanın suicid amaçlı kullandığı ilaç... Asetilsalisik asit
- Salisilat intoksikasyonunu erken belirtisi nedir... Tinnitus
- Yüksek doz salisilat kullanımında görülebilen bulgular... Oksidatif fosforilasyon bozulur, lipogenez azalır, adrenalini aracılı lipoliz oluşur, steroid düzeyi yükselir.

63. GUT TEDAVİSİ

- Mikrotübül yapısı bozarak etki eden Gut ilacı... Kolşisin, lökosit hareketlerini engelleyerek etkinlik gösterir. Kolşisin Gut krizinde, Ailevi Akdeniz Ateşi idame tedavisinde kullanılır.
- Kolşisinin farmakodinamik etkinliğiyle ilgili... Tübülüne bağlanarak lökosit göçünü engeller.
- Allopurinolün inhibe ettiği enzim... Ksantin oksidaz
- Ürikozürik ve antiinflamatuar etkisi olmayan Gut ilacı... Allopurinol ; ürik asit oluşumunu azaltır. Gut nöbetlerini engellemek amacıyla kullanılır.
- Probenesidin etki mekanizması... Ürik asidin reabsorpsiyonu engeller.

62. ROMATOID ARTRİT TEDAVİSİ

- Hipoglisemi yapan ilaçlar... Salisilat, indometasin, naproksen, etanol, ACE inhibitörleri ve propranolol.
- Antiinflamatuar etkisi en zayıf NSAİ hangisidir... Asetaminofen
- Gebeliğin son haftasında en uygun NSAİ... Asetaminofen
- Asetaminofen önemli özellikleri... Kanama üzerine etkisi yoktur, ürik asit atılımını etkilemez, asid baz dengesi üzerine etkisi yoktur, gastropatik ve antiinflamatuar etkisi yoktur. Pediatride yaygın kullanılır. Sadece SS'de etkiliyoktur.
- Aspirin ve parasetamolün ortak etkisi... Analjezi ve antipiretik etki. Parasetamolün antiinflamatuar etkisi yoktur.
- Hepatotoksitesinin tedavisinde N-asetil sistein kullanan ilaç... Asetaminofen
- Asetaminofen zehirlenmesinin tedavisinde antidot olarak kullanan... Asetilsistein
- Plazma yarı ömrü en uzun NSAİ... Oksaprozin (58 saat), tenoksikam (72 saat). Dikkat... Bu soruda sadece oksaprozin şıkta vardı.
- Indometasinin yan etkileri nelerdir... Frontal baş ağrısı, su ve tuz retansiyonu, hipodostereonizm, hipertansiyon, konvülsiyon oluşumu. PDA tedavisinde kullanılır (ibuprofende kullanılır).
- Aspirinden, eşit dozlarda daha fazla antiinflamatuar ve antipiretik etki gösteren ilaç... Indometasin
- Beta blokerün antihipertansif etkisinin azaltan ilaç... Indometasin
- Pirazolon türevi NSAİ'ler... Fenilbutazon, oksifenbutazon, aminopirin, dipiron ve propifenazondur.
- Siklooksijenaz-2 selektivitesi diğerlerine göre daha yüksek olan non-steroidal antiinflamatuar ilaç... Meloksikam

RA Tedavisinde (DMARDs) ve Immunosupresan Olarak Kullanılan İlaçlar		
İlaç	Etki mekanizması	Klinik Kullanım / Önemli Özellik
T Hücre Ko-Stimülasyon İnhibitörleri		
Abatacept	Füzyon proteindir. CTLA-4 ve İnsan Ig G1 Fc bölgesinden oluşur. CD 28'in antijen sunucu hücre üzerindeki CD80 ve 86'ya (B7 protein) bağlanmasını inhibe ederek T hücre ko-stimülasyonunu inhibe eder.	RA, Enfeksiyon ve muhtemelen lenfoma riski artışı
Belatacept	İkinci jenerasyon CTLA-4'dür. CD80 ve CD86 afinitesi yüksektir.	Renal transplantasyon, Lenfoproliferatif hastalık ve EBV risk artışı
Pürin ve Pirimidin Antagonistleri		
Azatioprin	Pürin sentez inhibitörü	RA, PA, BE, SLE, PM
Mikofenolat	Inozin monofosfat dehidrogenaz inhibitörü / Pürin sentez inhibitörü	RA, WG, SLE
Lenflunomid	Pirimidin sentezaz inhibitörü/Dihidroorotat dehidrogenaz inhibitörü	RA
Antineoplastikler		
Siklofosfamid	Alkilleiyici ajan	RA, WG, SLE, Nefrotik sendrom
Metotrekسات	Anti-folat	RA, PA, AS, PM, DM
Ritüksimab	CD20 antagonisti monoklonal antikor	RA, lenfoma tdv. Tbc ve lenfoma riskini arttırmaz.
TNF-α Antagonistleri		
Etanercept	Füzyon proteindir AntiTNF-α	RA, PA, PS, WG, Sarkoidoz, Enfeksiyon ve muhtemelen lenfoma riski artışı
Adalimumab,	TNF-α antagonisti monoklonal antikor (full human antikor)	RA, PA, PS, CR Enfeksiyon ve muhtemelen lenfoma riski artışı
Golimumab	TNF-α antagonisti monoklonal antikor	RA, PA, AS
Sertolizumab	TNF-α'ya karşı Fab segmenti	RA, CR Enfeksiyon ve muhtemelen lenfoma riski artışı
İnfliksımab	IgG-TNF reseptör füzyon protein (Anti-TNF)	RA, CR, PA, PS, WG, UK, Sarkoidoz Enfeksiyon riski artışı
Diğer İlaçlar		
Tocilizumab	IL-6 reseptör antagonist	RA
Anakinra	IL-1 reseptör antagonist	RA
Klorokin, Hidroksiklorokin	Anti-malarial	RA, SLE; SJ, Malaria
Siklosporin	Kalsinörin inhibitörü	RA, BE
Tofacitinib	Nonselektif janus kinaz inhibitörü	RA
Belimumab	B lenfosit stimulatorünün inhibitörü	SLE
Romatoid Artrit: RA, Crohn: CR, Ülseratif Kolit: UK, Psöriyatik Artrit: PA, Psöriazis: PS, Ankilozan Spondilit: AS, Wegener granülomatozisi: WG, Behçet: BE, Sistemik Lupus Eritematozus: SLE, Polimiyozit: PM, Dermatomyozit: DM Sjörgen sendromu: SJ		

65. HÜCRE DUVARI SENTEZİNİ İNHİBE VEYA MEMBRAN SENTEZİNİ İNHİBE EDEN DİĞER ANTİBİYOTİKLER

- Aztreonamla ilgili doğru olanlar...
Sadece parenteral yolla kullanılan beta laktam grubundan bir ilaştır,
Büyük bir kısmı böbreklere değişmeden atılır
Antibakteriyel etkisine hızlı direnç gelişmez.
Yanlış olan: Anaerob bakterilere etkilidir.
Karbapenem grubu antibiyotiklerle ilgili doğru olan...
Tedavide imipenem silastatinle kombine edilerek kullanılır.
- Peptidoglikan sentezini baskılayan antibiyotik hangisidir... Sikloserin, Sikloserin, vankomisin, basitrasin, penisilinler ve sefalosporinler hücre duvar sentezini baskırlar.
Bakteri hücre membranında depolarizasyon, potansiyel kaybı ve iyon kagısıyla ilişkili bakterisid antibiyotik... Daptomisin

66. BAKTERİ PROTEİN SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ

- Protein sentezini baskılayan antibiyotik hangisidir... Kloramfenikol. Diğer baskılayanlar; tetrasiklinler, aminoglikozidler, makrolidler ve klindamisinler.
30S'e bağlanarak etki eden antibiyotikler hangisidir... 50S'e bağlanarak etki eden antibiyotikler hangisidir... Kloramfenikol, klindamisin, linkomisin ve makrolid (eritromisin vb) grubu antibiyotikler
Kalsiyum ve sütte emilimi azalan antibiyotik... Tetrasiklin
Aminoasil transferaza benzeyerek t-RNA sentezini etkileyen protein sentez inhibitörü hangisidir... Tetrasiklin
Tetrasiklinlerin etkilendiği bakteriler hangileridir... Klamidya, riketsiya, brucella, mycoplasma. (Psödomonas karşı etkisizdirler).
Klamidya trachomatis tedavisinde ilk seçilecek antibiyotik hangisidir... Doksisiklin
Sitma profilaksisinde kullanılan antibiyotik... Doksisiklin
Hangisinin renal ekskresyonu diğerlerine kıyasla daha düşüktür... Doksisiklin
Hangi tetrasiklinin oral absorpsiyonu en yüksektir... Doksisiklin
Tigesiklin, MSA (metisiline dirençli Staphylococcus aureus) enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan protein sentez inhibitörü ilaştır.
Psödotümör sebebi yaratan antibiyotik hangisidir... Tetrasiklin
Gebelerde kontrendike olan antibiyotik hangisidir... Tetrasiklin
Karın ağrısı, bulantı, kusma ve sarılık plazma transaminazlarında yükselme saptanan hasta... Eritromisin kolestatik sarılık görülme olasılığı daha fazla olan antibiyotik... Eritromisin
Diabetes mellitus'a bağlı gastroparazinin tedavisinde kullanılan eritromisin'in etki mekanizması... Motilin reseptör stimülasyonu

64. BETA LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

- Gıta kullanılan ürikozürük ilaclar... Probenesid ve sülfünpirazonundur.
Gıta kullanılan antiinflamatuar ve ürikozürük ilaclar... Bir NSAİ olan fenilbutazon, yapı olarak ürikozürük ilaclar sülfünpirazona benzer. Bu nedenle antiinflamatuar ve ürikozürük etkiler oluşturmaz.
Hipertansiyon ve gut hastalığının tedavisinde kullanılan rekombinant ürat oksidaz... Rasburikaz
Romatoid artrit tedavisinde kullanılabilen T hücre ko-stimülasyon inhibitörü... Belatasept

- Beta laktam antibiyotikler hangileridir... Penisilinler (ampisilin, nafsilin, kloksasilin), sefalosporinler, imipenem, aztreonam.
Penisilin'in etki mekanizması hangisidir... Transpeptidaz enzimini inhibe ederek hücre duvar sentezini baskırlar.
En uzun etkili penisilin hangisidir... Benzatin penisilin G
Yaşlı hastada penisilin tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken... Böbreklere atılır.
Böbrek yetmezliği olan bir hastada aşağıdaki penisilinlerden hangisinin dozunu ayarlanması... Nafsilin
Penisilin-G'nin kullanımı, tedavi veya profilaksi amaçlı tercih edildiği durumlar... Pnömonikal menenjit, Sifiliz, Difteri taşıyıcılığı, Grup A beta hemolitik streptokok faranjiti
Dikkat: Hastane kaynaklı gram negatif bakteriyel enfeksiyonda tercih edilemez.
Kızıl tedavisinde kullanılan hangisidir... Penisilin
Penisilinaza dirençli antibiyotik hangisidir... Metisilin, nafsilin, kloksasilin
Penisilin kullanımı nereden endike değildir... Kolera
Antitoksin+penisilin
Difteri tedavisinde uygun kombinasyon hangisidir... Streptokok pnömonisinde ilk seçilecek ilaclar hangisidir... Penisilin veya eritromisin
Psödomonas tedavisinde kullanılan ilaclar hangisidir... Piperasilin, tikarsilin, siprofloksasin
Beta laktamaza dirençli antibiyotik hangisidir... Metisilin, nafsilin, kloksasilin ve dikloksasilin. Karbenisilin beta laktamza dirençli değildir.
Zayıf antimikrobial etkili beta laktamaz inhibitörü hangisidir... Sulbaktam
Aminopenisilinlerle ilgili doğru olanlar... Gram negatif basillerin bazılarında karşı etkilidir, Etkilerine direnç geliştirmekte, Ampisilin oral absorpsiyonu amoksisilin'in oral absorpsiyonundan daha düşüktür
Ampisilin hem oral hem parenteral kullanılır.
Aminoglikozidler nefrotoksik etkisini en az artıran antibiyotik hangisidir... Penisilinler
Psödomonal menenjitte ilk tercih edilecek sefalosporin... Seftazidim
Psödomonas aeruginosa'ya karşı etkililiği en fazla olan sefalosporin... Seftazidim
Anaerobik bakterilere karşı etkililiği fazla olan sefalosporinler... Sefositin, sefoetan, sefmetazol
Stafilokoklara karşı etkin ilaclar... Oksasilin, Nafsilin, Moksifloksasin, Sefazolin (Aztreonamın etkililiği yoktur).

67. SÜLFONAMİDLER

68. TRİMETOPRİM + SÜLFAMETOKSAZOL

- **PABA'yi taklit eden antibiyotik hangisidir...** Sülfonamidler. Sülfonamidler, sülfonamidler dihidropteroat sentetazı inhibe ederek folik asit metabolizmasını inhibe ederler.
- **Sülfonamid kullanılmayan ajan hangisidir...** Riketsiya. Riketsiyalar sülfonamid tarafından stimüle edilir.
- **Yanık tedavisinde kullanılan ilaç...** Gümüş sülfadiazin
- **66PD enzim eksikliğinde hemoliz yapan antibiyotikler hangisidir...** Sirtma ilaçları (primakin, kinidin), sülfonamidler, fenasetin, kloramfenikol

69. FLUOROKİNOLONLAR

- **Nalidiksik asidin etki mekanizması hangisidir...** DNA giraz inhibisyonu. Bu etki kinolonların (ciprofloksasin vb) ortak özelliğidir.

70. NİTAZOKSANİD

- **Kriptosporidia ve G. intestinalis tedavisinde...** Nitzazoksanid

71. POLİMİKSLİNER

- **Kolistin (polimiksinsin E)...** Pseudomonas tedavis
- **Kolistin (polimiksinsin E)...** Nöromüküler bloka

72. ÜRİNER ANTİSEPTİKLER

- **Nitrofurantoin...** 66PD eksikliğinde hemoliz
- **Metanamin...** Sülfonamidlerle kullanıldığında böbrek taşı oluşumu

73. MANTAR İLAÇLAR

- **Antifungal ilaçlar...** Ketokanazol, itrakonazol, flukonazol, amfoterisin B, kapsofungin, flusitozin, nistatin, griseofulvin ve terbinafin yaygın kullanılan antifungalderendir.
- **Membran sterollerine bağlanarak etki eden antifungal...** Amfoterisin B membran sterollerine bağlanarak permealabiliteyi bozan antifungaldır.
- **Cryptococcus neoformans menenjitinde ilk tercih...** Amfoterisin B
- **Candida enfeksiyonlarında kullanılmayan...** Griseofulvin
- **Griseofulvin...** Dermatofitlerin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Mikrotübül fonksiyonunu bozarak etkisini gösterir.
- **Nistatin...** Sadece muköz membranlarda görülen lokal kandida enfeksiyonlarında kullanılır. Dermatofitler üzerinde etkili değildir.
- **İmidadazol türveleri...** Kandida enfeksiyonları mukokutanöz hale geçtiğinde kullanılır. Sistemik mantar enfeksiyonlarında ise Amfoterisin B tercih edilir.

- **Protein sentezini inhibe ederek etki gösteren antibiyotik...** Azitromisin
- **Azitromisin ile ilgili doğru olan...** Beyin ve BOS dışında tüm vücuda dağılır.
- **Yanlış olanlar:** Oral absorpsiyonu yavaştır
- **Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır**
- **Büyük ölçüde deşimeden böbreklerden atılır**
- **Gıdalarla birlikte alınması emilimini etkilemez**
- **Miyastene gravisli hastalarda kullanımı kontrendike olan protein sentez inhibisyonu yapan antibiyotik...** Telitromisin
- **Kardiyak aritmi yapan antibiyotik hangisidir...** Telitromisin
- **Pseudomembranöz enterokolit yapan antibiyotik hangisidir...** Klindamisin.
- **Karaciğerde sitokrom p450 enzimlerini inhibe ederek oral antimikrobiyal etkiyi arttıran antibiyotik hangisidir...** Kloramfenikol
- **Yaygın olarak doza bağımlı kemik iliği baskılanmasına ve idyosenkratik aplastik anemiye neden olan antibiyotik...** Kloramfenikol
- **Gray sendromuna neden olan antibiyotik hangisidir...** Kloramfenikol
- **Ellikopeptid yapılı antibiyotiklere dirençli Staphylococcus aureus suşlarının neden olduğu pnömominin tedavisinde oral yolla kullanılabilen bakteriyostatik etkili antimikrobiyal ilaç...** Linezolid
- **Tiramin içeren yiyeceklerle kullanıldığında hipertansiyon yapan antibiyotik hangisidir...** Linezolid.
- **Amnoglikozidler ile ilgili doğru olanlar...**
 - Antibakteriyel etkileri konsantrasyona bağlıdır.
 - Postantibiyotik etkileri belirgindir. Paranteral yoldan verilimleri uygundur.
 - Beta-laktam grubu antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında bazı bakterilere karşı sinerjistik etki gösterirler.
 - Bakterisid etkililerdir.
- **Amnoglikozidler ile ilgili doğru olan ifadeler...**
 - Bakteri ribozomlarının 30S alt birimine bağlanarak etki gösterirler. Sistemik etki elde etmek için parenteral yolla verilir. Gram negatif basillere etkilidirler.
 - Ototoksik etkililerdir.
 - **Yanlış olan:** Büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilerek vücuttan uzaklaştırılırlar.
- **Adenilasyon, asetilasyon ve fosforilasyonla direnç gelişen antibiyotik hangisidir...** Amnoglikozidler.
- **Amikasin, streptomisin, kanamisin, tobramisin.** Veba tedavisinde kullanılan antibiyotik hangisidir...
- **Streptomisin.** Genellikle karşı etki gösterir. Sadece gram (-) aerob bakterilere karşı etki gösterir.
- **Brucellada ilk tercih edilen antibiyotik hangisidir...** Tetrasiklin+streptomisin
- **Nöromusküler blokörlerin etkisini arttıran antibiyotik hangisidir...** Streptomisin, neomisin ve polimiksiner
- **Bağırsakta safra asitlerini bağlayarak lipid düşüren antibiyotik hangisidir...** Neomisin
- **BOS'a geçiş en az olan antibiyotik hangisidir...** Gentamisin
- **Ototoksik ve nefrotoksik etkili antibiyotik hangisidir...** Amnoglikozidler, nefro ve ototoksiklerdir. Nöromusküler paralizi oluşturmurlar.

74. METRONIDAZOL / TİNİDAZOL / ORNİDAZOL

ANTİPROTOZA VE SİTMA İLAÇLARI

- Hücre çekirdeğini etkileyerek antibakteriyel etki gösteren ilaç... Metronidazol
- Antimikrobiyal ajanlardan hangisi, aerobik bakterilere etkili değildir... Tinidazol
- Alkol alıdıktan 1 saat sonra ani başlayan karın krampları, baş dönmesi, bulantı, yüz kızarması ve sıcak basması şikâyetleri olan hastanın kullandığı ilaç... Metronidazol (Disülfiram benzeri reaksiyon)
- Oral metronidazolun yan etkileri... Ağzıda metalik tat, bulantı-kusma, his kusuru, disülfiram benzeri reaksiyon

75. ANTİPROTOZAL İLAÇLAR

- Toksunun en hızlı tedavisi... Sülfadiazin + pirimetamin. Gebe toksolarda spiramisin önerilir.
- Trichomonas tedavisinde ilk tercih... Metronidazol, trichomonas dışında giardia lambia tedavisinde de ilk tercihtir.
- Dikkat: Tinidazol türevidir ve daha etkilidir
- İğ organ ve deri leishmaniazis tedavisinde kullanılan ilaç... Sodyum stiboglukonat
- Tripanozomiyazisin tedavisinde kullanılan antiprotozoal etkili ilaçlar... Melarsoprol, Eflornitin, Benznidazol, Nifurtimoks (Atovakun kullanılmaz).

76. SİTMA TEDAVİSİ

77. ANTİHELMİNTİK İLAÇLAR

- Kist hidatik ve Trichuris trichura tedavisinde kullanılan ilaç... Albendazol
- Echinococcus granulosus enfeksiyonlarında cerrahi müdahaleye ek olarak adjuvan tedavide ilk tercih edilen ilaç... Albendazol
- Ascaris lumbricoides, Ancylostoma duodenale enfestasyonlarının ve hidatik kist hastalığının tedavisinde kullanılan ilaç... Albendazol
- Asetil kolin reseptörünü baskılayarak flask paralizisi yaratan helmint ilacı... Piperazin
- Tenia solium'a bağlı sistiserkozisine bağlı ilk tercih... Prazikuantel Dikkat!!! Nörosistiserkoziste ilk tercih albenadazoldur.
- Sistozomiazis'de ilk tercih... Prazikuantel

78. ANTİMİKOBAKTERİYEL İLAÇLAR

- Periferik nöropati yapan antibiyotik hangisidir... İzoniazid
- Kullanımı sırasında konvülsiyon gelişebilen tüberküloz ilacı... İzoniazid
- Hemofilus influenza ve neisseria meningitidisde profilaktik olarak kullanılan antibiyotik hangisidir... Rifampisin.
- Meningokoksemi profilaksisinde kullanılan ilaç hangisidir... Rifampisin. Rifampisin tüberküloz tedavisinde de kullanılır.
- Rifampinin GİS absorpsiyonunu azaltan tüberküloz ilacı hangisidir... PAS

79. ANTİVİRAL İLAÇLAR

- Herpes simpleks keratitinin tedavisinde sadece topikal uygulanabilen antiviral ilaç... İdoksuridin
- Herpes tedavisinde kullanılan ilaç... İdoksuridin, trifluridin ve dokosanol lokal kullanılır. Diğerleri: Asiklovir, fanksiklovir, valasiklovir ve foskarnetir.
- Sitomegalovirus tedavisinde kullanılan antiviral ilaç... Gansiklovir
- CMV enfeksiyonlarında kullanılan ilaçlar... Valgansiklovir, Gansiklovir, Sidosfovir, Foskarnet (Fensiklovir kullanılmaz).
- HIV virüsüne etkili revers transkriptaz inhibitörü hangisidir... Zidovudindir, diğer nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri ise abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, zalcitabin, ve tenofovir.
- Nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörleri nevirapin, efavirenz, etravirin ve delavirindir.
- Bir virüsün hücreye tutunma ve giriş aşamasına etki gösteren (Füzyon inhibitörü) bir antiretroviral ilaç... Enfuvirtid. Diğer: Maraviroc
- İnfluenza A tedavisinde kullanılan hangisidir... Amantadin, rimantadin, zanamivir ve ribavirin'dir. Zanamivir, oseltamivir ve ribavirin hem A hem B tip influenza etkilidir.
- Hepatit B ve C tedavisi: Interferon alfa-2b
- Genital kondilomata acuminata tedavisinde kullanılan antiviral ve immunomodülatör etkili ilaç... Imikvimod

80. ANTİNEOPLASTİKLER İLAÇLAR

- Kanser ilaçlarının en fazla etkileştiği enzim hangisidir... DNA polimeraz.
- Alkilleiyici kemoterapi ilaçları ile ilgili doğru olanlar... Süklofosfamid ve klorambusil bu grup içindeki kemoterapötiklerdendir.
- DNA'nın N7 pozisyonundaki guanini alkilleyen Nitrozo-üre proteinlerin lizin amino asidinin karbamoylasyonuna neden olurlar.
- Etkilerine direng gelişiminde hücre içine geçişlerinin azalması önemlidir.
- Yanlış olan: Meme ve over kanserinde etkisizdirler. Doksorubisin kardiyotoksik etkisini azaltmak amacıyla kullanılan ilaç, Deksrakzoksandır.
- Hangisi alkilleiyici ajandır... Alkilleiyiciler: Mekloreteamin, klorambusil, süklofosfamid, melfalan, busulfan, karmustin, lomustin, dakarbazin, prokarbazin, streptozosin ve altretaminden oluşur.
- Döneme özgü olmayan antineoplastik hangisidir... Alkilleiyiciler döneme özgü değildir (Örneğin: Karmustin, Mekloreteamin...)
- Kardiyotoksik antineoplastik hangisidir... Süklofosfamid. Diğer kardiyotoksik etkili antineoplastikler; flourasil, daunorubisin, doksorubisin (adriamisin)
- Hemorajik sistit yapan antineoplastik hangisidir... Süklofosfamid. Tedavide mesna kullanılır. Süklofosfamidin metaboliti akrolein hemorajik sistitten sorumludur.

İMMÜNMODÜLATOR İLAÇLAR

81. İMMÜNOSÜPRESİF İLAÇLAR

- Epitelial büyüme faktör reseptörü-2'nin (HER-2) monoklonal antikoru olan ve HER-2 / neu-pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılan ilaç... Trastuzumab.
- Diğerleri: Lapatinib, pertuzumab
- Eritelyum hücre proliferasyonunu düzenleyerek antineoplastik etki yapan ajan hangisidir... Retinoik asid

82. İMMÜNİSTİMÜLAN İLAÇLAR

- Kalsinörin inhibitörü.. Takrolimus
- Selektif T hücre inhibisyonu yapan ilaç hangisidir.. Siklosporin. Kalsinörin bağımıllı olarak T hücreleri baskılan.
- Immunosüpresif etkili antineoplastik hangisidir.. Azatüoprin. Immunosüpresif etkili diğer antineoplastikler ise: siklofosfamid, metotreksat, klorambusil, prokarbazin ve steroiddir.
- Kalsinörin bağımıllı fosforaz inhibisyonu neden olan ilaç hangisidir... Takrolimus ve siklosporin.
- Enterokin 2 reseptör blokörü immunsüpresan hangisidir... Daklizumab ve basılıksimab
- Güçlü immunosüpresif etkisi nedeniyle Wegener granülomatozu ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan antikanseer ilaç hangisidir... Siklofosfamid
- Behçet, psoriasis ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan nefrotoksik ilaç hangisidir... Siklosporin
- T-hücreli reseptör kompleksinin antijen tanınmasını bloke eden... Muromonab-CD3

83. ASİD-PEPTİK HASTALIKLARDA KULLANILAN İLAÇLAR

GASTROINTESTINAL SISTEM FARMAKOLOJISI

- Alüminyum içeren antiasitlerle etkisi azalan antihistoytikler hangileridir... Kinolon, tetrasiklin, INH, ketkanazol.
- Bbbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında vücutta birikecek osteoporoz, ensefalopati ve preksimal miyopatiye neden olan antiasit... Alüminyum hidroksit
- Hem antiasit hem laksatif olan ilaç hangisidir... Magnezium sülfat
- Suda fazla çözünmesi nedeniyle etkisi hızlı başlayan, ancak kısa süren antiasit... Sodyum bikarbonat
- Peptik ülser tedavisinde giden ve lansoprazol kullanılan bir hastada görülen yan etki... Hipergastrinemi!

- Siklofosfamid
- Güçlü immünosüpresif etkisi nedeniyle Wegener granülomatozu ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan antikanser ilaç... Siklofosfamid
 - Pankreas langerhans adacıklarına selektif alkilleyiçi antineoplastik hangisidir... Streptozosin, Allokasan ve pentamidinde pankreasa selektif toksiktir. Fenitoinde hiperglisemi yapar.
 - Akciğer toksisitesi yaratan antineoplastik hangisidir... Busulfan diğerleri; bleomisin ve metotrekساتtır.
 - Allopürinol hangi antineoplastığın yıkılımını engeller... Merkaptopürin, Allopürinol, merkaptopürini yıkan ksantin oksidaz enziminin inhibitörüdür.
 - Ksantin oksidaz tarafından tiyürik aside yıkılan antineoplastik hangisidir... 6-Merkaptopürin
 - Metotrekسات kullanımı endikasyonları hangisidir... ALL, koryoarkaniom, psöriazis, osteojenik sarkom ve romatoid artrit tedavisinde kullanılır.
 - Pürin sentezinde metotrekسات hangi basamağı inhibe eder... Dihidrofolat redüktaz (Folik asid antagonistidir).
 - Folinik asid ile kurtarma hangi kanser ilacı için kullanılır... Metotrekسات. Folinik asid metotrekسات zehirlenme tedavisinde de kullanılır.
 - Primidin antimetaboliti olan ilaç hangisidir... Primidin antimetabolitleri: 5-FU, gemistabin, sitarabin, floksuridin, azastidindir.
 - Antikanser etki gösteren antibiyotiklerdir.
 - Serbest radikal oluşumunu artırarak kardiyotoksik etki gösterirler.
 - Daunorubisin ve idarubusin genellikle akut lösemilerde etkilidir.
 - Dokсорubisin ve epirubisin meme kanseri gibi solid tümörlerde daha etkilidir.
 - Yanlış olan: DNA ve RNA sentezini etkilemezler).
 - Kemik iliğine toksik olan ilaç hangisidir... Mitomisin
 - Vinblastin, vinkristin ve vinorelbin gibi birtki alkaloidlerinin antikanseröjen etkinliğini en iyi açıklayan ifade... Hücre iskeletindeki mikrotübüllerin polimerizasyonunun inhibisyonu ile mitozun engellenmesi
 - Mikrotübül formasyonunu bozan mitoz zehiri hangisidir... Vinblastin, vinkristin, Kağsizin, griseofulvin ve mebendazol de mikrotübüller üzerinden etki gösteren diğer önemli ilaçlardır...
 - Elilde uyuma yapan antineoplastik hangisidir... Vinkristin nörotoksik etkilidir.
 - Glukuronik asid konjugasyon kapasitesinin azalmış olduğu bilinen Gilbert sendromlu bir kanser hastasında dozu altılması gereken kemoterapötik... Irinotekan
 - Akut lenfoblastik lenfoma tedavisinde intravenöz kullanılan antineoplastik hangisidir... Asparajinaz
 - Anjiyogenez inhibe ederek etki gösteren vasküler endotelial büyüme faktörü A antikorı... Bevasizumab
 - Tirozin kinaz enzimini doğrudan inhibe ederek antikanseröjen etkililik gösteren... Erlotinib
 - Anti-kanser etkinliğini tirozin kinaz enzimini inhibe ederek göstermeyen... Bortezomib
 - Epidermal büyüme faktörü reseptörlerini inhibe eden ilaçlar... Setuksimab/Erlotinib/Panitumumab/Gefitinib (Tinatnib, EGFR değil bcr/abl kinazı inhibe ederek etki gösterir).
 - Histon deasetilaz enzimini inhibe ederek etki gösteren antikanser ilaç... Vorinostat

84. GASTROİNTESTİNAL MOTİLİTEYİ UYARAN İLAÇLAR

- Asid salınımını azaltan ilaç hangisidir... Misoprostol (PGE1). Diğerleri: antikolinerjikler, H2 reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörleri.
- Proton pompasını inhibe eden ilaç hangisidir... Omeprazol, lansoprazol
- Yoğun bakımda pnömoniye neden olmadan G_{15} erozyonunu baskılayan ilaç hangisidir... Omeprazol
- Proton pompa inhibitörlerinin yararılanma ömürlerinin kısa (0,5-2 saat) olmasına karşın etki sürelerinin daha uzun (24-48 saat) olmasının asıl nedeni... Pompanın irreversibil inaktivasyonu
- Pepetik ülser tedavisinde kullanılan hipertansif ilaç hangisidir... Sodyum karbenaksolon aldosteron benzeri etki ile hipertansiyon yaratır.

- Benzimidazol türevi prokinetik ilaç hangisidir... Domperidon ve metoklopramid
- Diabeti olan hastalarda otoonomik nöropatiye bağlı gastroparezi tedavisinde kullanılan ilaç... Metoklopramid
- Kabızlık tedavisinde kullanılan serotonin 5-HT4 reseptörlerinin potent agonisti olan prokinetik ajan... Prukaloprid
- Bağırşak epitelindeki klorür kanallarını aktive ederek etki gösteren ve konstipsiyonla seyreden irritabl bağırsak sendromu tedavisinde kullanılan ilaç... Lubiproston
- Emzis yaratan ilaç... Apomorfın
- Antiemetik ilaçların öncelikli eden reseptörler... Serotonin 5-HT3, Histamin H1, Muskarnik M1, P maddesi NK1, Dopamin D2,
- Kemoreseptör trigger zonu baskılayarak antiemetik ilaç hangisidir... Fenotiazin türevi antipsikotikler
- 5HT3 blokörü olan antiemetik ilaç hangisidir... Ondansetron. Kemoterapinin indüklediği emzis tedavisinde kullanılır.
- Kemoterapiye bağlı kusma tedavisinde kullanılan 5-HT3 reseptör blokörü hangisidir... Ondansetron
- Kemoterapiye bağlı kusma tedavisinde kullanılan en etkili kombinasyon hangisidir... Ondansetron + steroid
- HIV enfeksiyonu hastalarda ciddi kilo kaybı ile ilişkili anoreksi tedavisinde ve kanser hastalarında kemoterapiye bağlı bulantı- kusma tedavisinde kullanılan kanabinoid türevi ilaç... Dronabinol
- Metoklopramidin antiemetik ve prokinetik etki mekanizmaları... Serotonin 5-HT3 reseptör antagonizması, Dopamin D2 reseptör antagonizması, Düz kasta muskarnik reseptör sensitizasyonu, Serotonin 5-HT4 agonizması
- Antiemetik etkinliği olan apreptantın bloke ettiği reseptör... Nörokinin NK1
- Kanabinoid CB1 reseptör agonisti olan bir antiemetik hangisidir... Dronabilon
- Antiemetik ilaçlarla ilgili doğru olanlar...
 - Serotonin 5-HT3 reseptörlerinin bloke edilmesi, Nörokinin NK1 reseptörlerinin bloke edilmesi, Histamin H1 reseptörlerinin bloke edilmesi, Kanabinoid CB1 reseptörlerinin uyarılması etki oluşturmaz.
 - Dopamin D2 reseptörlerinin uyarılması değil bloke edilmesi antiemetik etki oluşturmaz.

- Ondansetron, kemoterapiden önce verildiğinde ilk 24 saat içindeki bulantı ve kusmanın önlenmesinde yararlıdır. Granisetron, postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde yararlıdır
- Skopolamin, taşıt tutmasına bağlı bulantı ve kusmanın önlenmesinde yararlıdır.
- Metoklopramid, uzun süre veya yüksek dozda kullanıldığında hareket bozukluklarına neden olabilir.
- Yanlış olan: Dekametazon kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın önlenmesinde yararlıdır.

Antiemetik İlaçlar

Antagonistleri Ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron, polanasetron, ramosetron	Antipsikotik ilaçlar ve türevleri Proklorperazin, klorpromazin, flufenazin, doperidol, haloperidol, trimetobenzamid, perfenazin	Dopamin 2 Reseptör Antagonistleri	Domperidon, metoklopramid	Steroid preperatları Deksametazon	Nörokinin-1 reseptör antagonisti Apreptant (Oral) / Fosapreptant (iv)	Kanabinoidler (CB-1 reseptör agonistleri) Nabilon, dronabinol (Aynı zamanda HIV'i hastalardaki anoreksi tedavisinde de kullanılırlar)	**Antihistaminikler (H1 reseptör antagonizması) Dimenhidrinat, difenhidramin, meklizin, siklizin, hidrokizin Prometazin (D2 reseptör blokeji, daha güçlü)	**Antikolinerjik İlaçlar (Muskarnik reseptör antagonizması) Skopolamin	Benzodiazepinler Lorazepam, oksazepam	** Vestibüler sistemi için aynı zamanda hareket hastalığı etkililiklerini tedavisinde de kullanılırlar.
--	--	--------------------------------------	---------------------------	--------------------------------------	--	--	---	---	--	--

- Purgatiflerin ortak özelliği hangisidir... Bağırşak lümeninde net su artışı.
- Dişkinin su miktarını etkilemeyen laksatif hangisidir... Metoklopramid. Metoklopramid, mide boşalmasını hızlandırır ve antiemetik etkilidir. Bu nedenle diabetik gastroparezi tedavisinde kullanılır.
- Diyarşik etkili antrakinin türevi hangisidir... Kaskara sagrada. Diğerleri senozid, dantron ve aloindir.
- Na-K-ATPazı inhibe eden ve prostaglandin sentezini arttıran laksatifler nelerdir... Bisakodil, fenofittalein, hint yağı
- Kitle oluşturan laksatif hangisidir... Metilselüloz. Diğerleri: kepek, agar, psyllium
- Bağırşak motilite bozukluğu olan hastalarda hem laksatif hem de antidiyarşik olarak kullanılabilen ilaç... Metilselüloz

SOLUNUM SİSTEMİ İLAÇLARI

- Anyotik deterjan özelliğiyle dışkının yüzey gerilimini azaltan, dışkı kitlesine bağirsak suyu ve yağların nüfuz etmesini sağlayarak dışkıyı yumuşatan laksatif... Doküzat sodyum

85. ASTIM TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- Astim tedavisinde kullanılan beta 1 ve beta 2 reseptör non selektif agonistin adı nedir... İzoproterenol.
- Bronş düz kasında gevşeme yaratan beta -2 agonist ilacın adı nedir... Terbutalin. Diğer beta2 selektif ilaçlar; salbutamol, salmeterol, formoterol ve indakaterol.
- Beta -2 agonistlerin etkilere karşı zamanla tolerans gelişir ve etkilere zamanla azalır.
- Astimda etkisi geç başlayan beta 2 agonist hangisidir... Salmeterol ve formoterol
- Uzun süre etkili selektif beta 2 adrenoseptör agonist... Formoterol
- Teofilin etkisi hangisidir... Teofilin metililksantindir.
- Etkileri:

- Fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek cAMP seviyelerini artırır.
- Kalpte stimülasyon, düz kaslarda (bronş vb.) dilatasyon, solunum stimülasyonu, diürez ve konvülsiyon oluşturabilir. Teofilin, fosfodiesteraz IV enzimini selektif bloke eder.
- Hem bronkodilatasyon hem de antiinflamatuvar etkiler oluşturmaz.
- Sigara içenlerde teofilin plazma düzeyi azalır.
- Terapötik aralığı dardır.
- Metililksantin yan etkileri... Bulantı ve kusma, Midede hiperasidite, Artmış diürez, Konvülsiyon

86. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH) TEDAVİSİ

- Astim veya kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisinde kullanılan bronkodilatör ilaçlar... İpratropiyum, Albuterol, Terbutalin, Aminofilin
- Bronşiyal astim tedavisinde kullanılan kortikosteroid ilaçlarla ilgili doğru olanlar...
- Beta adrenenjik agonist ilaçlara karşı tolerans gelişimini önler.
- Bronşiyal reaktiviteyi azaltır ve mukozal inflamasyonunu baskılar. Adrenenjik duyarlılığı artırır.
- Yanlış olan: Yeterli bronkodilatasyon sağlar).

- Astim tedavisinde profilaktik kullanılan ilaç hangisidir... Kromolin sodyum, mast hücre stabilizatördür.
- Astim ilaçlarının etki mekanizmaları nelerdir... İpratropium muskarinik antagondistdir. Steroidler antiinflamatuvar etkilidir. Teofilin antiinflamatuvar etkilidir ve fosfodiesteraz inhibitörünü yapar. Kromolin mast hücre stabilizatördür.

TOKSİKOLOJİ

- Aktif maddesi emetin olan... İpeka
- Mukusta disülfid bağını koparan... Asetilsistein

88. EKSPETTORAN İLAÇLAR

- Metilmorfin (Kodein)... Bağışıklık yapan antitüsif
- Dekstrometorfan ... NMDA reseptör antagondist

87. ANTİTÜSİF İLAÇLAR

- Astim tedavisinde inhalasyon yoluyla kullanılan ilaçlar nelerdir... Salbutamol, beklametazon, ipratropium. Dikkat!!! Teofilin oral kullanılır.
- Astim tedavisinde kullanılan 5-lipoksijenaz inhibitörü... Zileuton
- Allerjik astim tedavisinde kullanılan omalizumab... Anti-IgE monoklonal antikorudur.
- Montelukast, lükotrien D4 (LT_{D4}) reseptör antagondist, antiastmatik ilaçtır.

89. GAZLAR

- Karbonmonoksit... Retinal hemoraji
- Benzen... Aplastik anemi

90. METAL VE DİĞER ZEHİRLER

- Kronik maruziyetinde bilissel işlevlerde bozulma, periferik nöropati, anemi, nefropati, reproduktif toksisite ve hipertansiyon görülür metal... Kurşun

91. ŞELATÖRLER

- Cutis laxa oluşturan ilaç hangisidir... Penisilamin
- Oral kullanılan demir şelatörü... Deferasiroks
- Parenteral kullanılan demir şelatörü... Deferoksamin

92. LOKAL ANTİDÖT İLE TEDAVİ

- Tentirdiot zehirlenmesinde antidot... Nişasta

93. ORGANLAR ÜZERİNE OLAN SPESİFİK ETKİLER VE ANTİDÖTLER

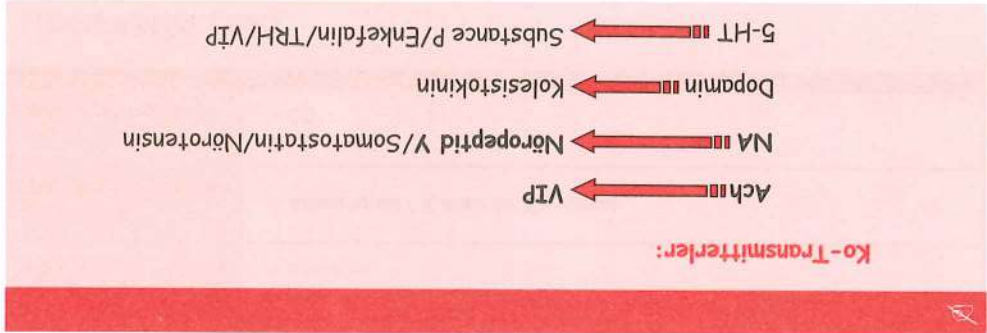
- Asetominofen zehirlenmesi... N asetil sistein
- Benzodiazepin zehirlenmesi... Flumazenil
- Metilalkol zehirlenmesi... Fomepizol
- Siyanür zehirlenmesi... Aminitrit
- Diğer antidotlar... Organofosfat zehirlenmesi - Pralidoksin

94. LOKAL ANTIMİKROBİYALLER

NÖROTRANSMİTTERLER

- **Presinaptik nöron**dan bir aksiyon potansiyeli ile salıverilen, postsinaptik nöronda **etki ortaya çıkardıkdan sonra** ortamdaki uzaklaştırılan maddelerdir.
- Salınım için **gerekli iyon kalsiyum**dur.

KO-TRANSMİTTERLER



SSS'DE AKSİYON POTANSİYELLERİNİN ÖZELLİKLERİ

- SSS'de, periferden farklı olarak daha çok **EPSP (Eksitatuvar Postsinaptik Potansiyel) ve IPSP (İnhibitör Postsinaptik Potansiyel)** ter bulunmaktadır. EPSP veya IPSP'ler biriktir. **EPSP** veya **IPSP** belli bir eşiği geçerse **aksiyon potansiyeli** oluşur.
- **Eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP)**, genellikle **sodyum** ya da **kalsiyum kanallarının** açılmasıyla oluşur. Bazı sinapslarda, potasyum kanallarının kapanmasıyla da benzer potansiyeller oluşabilir.
- **İnhibitör postsinaptik potansiyel (IPSP)**, **potasyum** veya **klor** kanallarının açılmasıyla oluşur. IPSP sonucunda oluşan **hiperpolarizasyonun** bir örneği kalpte muskarinik 2 reseptörü uyarısı sonucunda potasyum kanallarının açılmasıdır.

Değerli Meslektaşlarımız:

Bu eserin tüm hakları TUS-DATA A.Ş.'ye aittir. Yıllar boyunca verilen nice emek, zahmet, güncelleme telif ve yayın harcamaları ile bugünkü haline gelmiştir.

Bu eserin yasal olmayan yollarla (fotokopi, PDF., vs.) edinilmesi iki açıdan daha yasak ve ahlak dışıdır.

1. Telif hakkı ve kanunlar açısından yasak ve cezaya tabidir.

2. Bütün inancılar açısından "yasak" ve "haram" dir. Kul hakkıdır ve TUSDATA ya da emeği geçen herhangi bir yazarımız, kul hakkını hiçbir şekilde helal etmeyeceğini ve bir çeşit "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayımızın fayda etmemesini gönlünden dileceklerini açıkça deklar etmektedir.

Bu esere geçerken ihtiyacı olan öğrenci arkadaşlarımızın, şubelerimize yazılı başvurusu ve incelememiz durumunda, iyi niyetle ve cömertçe hediye etmeye hazır olduğumuzu da deklare ediyoruz.

Mülkiyet hakkına tecavüz ne kadar giklinse; mülkiyet hakkına saygı da o kadar asil bir duruştur.

TUSDATA

NÖROTANSMİTTERLERİN SINIFLANDIRILMASI

Nörotansmitterlerin sınıflandırılması	
Amin yapılı nörotansmitterler	• Asetilkolin • Dopamin • Noradrenalin/adrenalin • Serotonin • Histamin
Amino asit yapılı nörotansmitterler	• GABA • Glisin • Glutamat • Aspartat
Pepit yapılı nörotansmitterler	• Hipotalamohipofizer hormonlar (ADH, Oksitosin, ACTH, GH, TRH, GnRH) • Endojen opiyat hormonlar (Enkefalin, Endorfin, Dinorfin) • Taşikininler (SP, CGRP, Nörokinin A, Nöropeptit Y) • Bağırsak hormonları (VIP, kolesistokinin, Gastrin, İnsülin, Somatostatin)
Pürin yapılı nörotansmitterler	• ATP • Adenozin
Lipid yapılı nörotansmitterler	• Anandamid / 2 arakidonilgiserol
Gaz yapılı nörotansmitterler	• NO • CO

DOPAMİN (DA)

Dopaminergik Reseptörlerin Etki Mekanizmaları

- D1 ve D5: Gs ile kenettir.
- D2, D3, D4: Gi ile kenettir.

Dopaminin Santral Etkileri

- Bulantı-kusma oluşturun (Kemotrigger zonedaki D2 reseptör aktivasyonuyla)
- Santral dopamin, ödüllendirme, duygulanım, biliş, bellek ve motor aktiviteyi igerir.
- Dopaminergik sistemin bozulması parkinson, şizofreni, tourette sendromu, bipolar depresyon, DEHB, bağımlılık/madde kötüye kullanma ile ilişkilidir.
- SSS'de 3 majör dopaminergik yolak vardır.

1. Nigrostriyal yolak:

- Hareketin anahtar düzenleyicisidir.
- Bu yolak parkinsonda dejenerasyona uğrar. Buradaki dopaminergik aktivasyon (göğünlülük D2-D3) ekstrapiramidal semptomlarda düzelme sağlar.

2. Mezokortikal/Mezolimik yolak:

- Buradaki dopaminergik aktivasyon davranışsal tepkilere (öfori, halüsinasyon, psikoz vb.) ve öğrenme bozukluklarına yol açar.
- Limik sistemde Nuc. accumbens'deki dopamin artışı (daha çok D3 aracılı) ilaçların kötüye kullanımını (bağımlılık) ve ödüllendirilmiş davranışlarla ilişkilidir.

3. Tuberoinfundibular yolak:

- Bu yolaktan salıverilen dopamin, prolaktin salınmasını baskılar.

Dopaminergik D2 aktivite azalırsa → Parkinson hastalığı
Dopaminergik D2 aktivite artarsa → Huntington korezi / Şizofreni

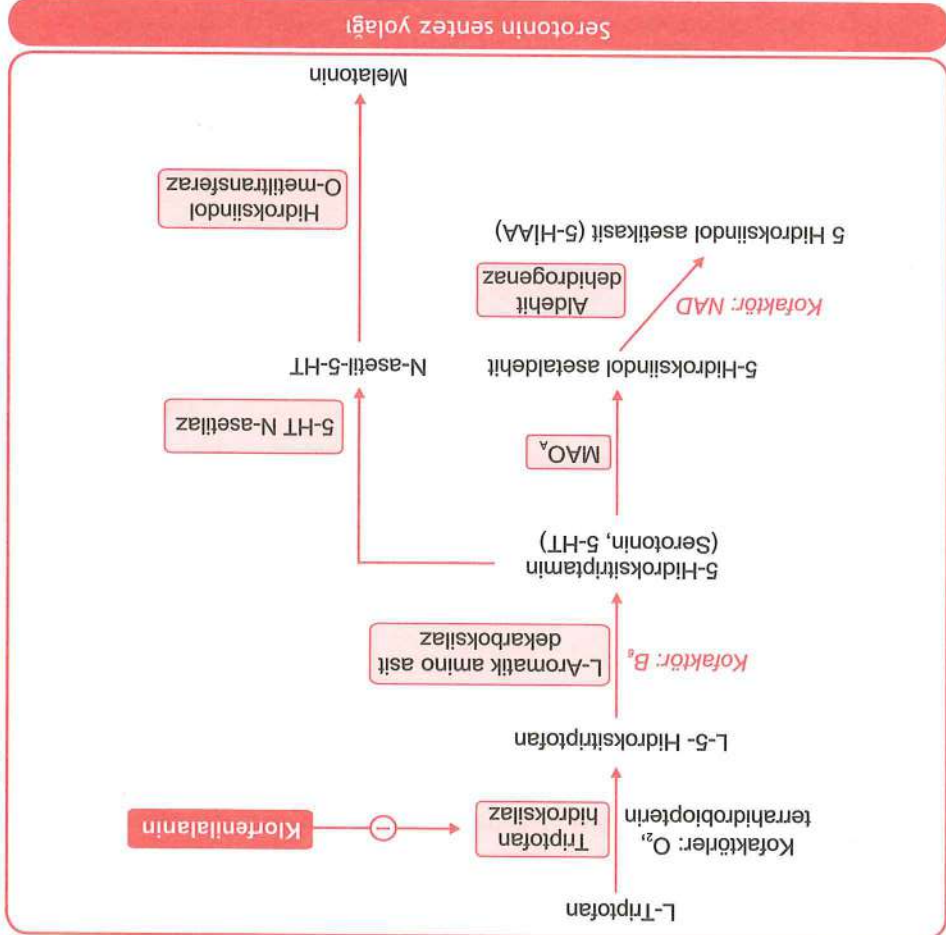
NORADRENALİN (NA)

- NA'nın beyinde en fazla bulunduğu yer; **hipotalamus**, **amigdal nükleus** ve **hipokampusun dentat gyrus**udur.
- Adrenalinin en fazla bulunduğu yer; **medüller retiküler formasyondur**.
- SSS'de katekolaminerjik nöronların en fazla bulunduğu yer; **Locus Coeruleus**dur.
- Noradrenalin ile sekresyonu artanlar: katekolaminler, ACTH, GnRH

SSS'deki Adrenajik Reseptörler

- SSS'de eksitasyon yaratan reseptörler; Alfa1, Beta reseptörler
- SSS'de inhibisyon yaratan reseptörler; Alfa2

SEROTONİN (5-HT)



L-triptofan: Serotoninden farklı olarak SSS'ye belirgin ölçüde geçebilir. Antidepresif etkisi bulunmaktadır.

- SSS'de en fazla **Raphe sistemi** içinde bulunurlar.

Serotoninin SSS'deki Bazı Etkileri

- **İştahı azaltır.**
- Normal davranış kalibinin sürdürülmesinden sorumlu tutulmaktadır.
- **Uyku sikluslarının düzenlenmesinden** sorumludur.
- ACTH ve PRL salınımında artış, GnRH salınımında ise azalma ortaya çıkartır.
- **Kognitif fonksiyonlarda katkı sağlar.** Serotonin, belleği ve asosiyatif öğrenmeyi artırır.

Serotonerjik Reseptörlerin Etkileri

- **5-HT1A:** Anksiyolitik etki oluşturur. Otoreseptördür.
- **5-HT1B:** Presinaptik inhibitör etkiye sahiptir. Otoreseptördür.
- **5-HT1D:** Migren ile ilişkilidir.
- **5-HT2A-B:** GI'de kasılma, vazokonstriksiyon, agregasyon oluşturur.
- **5-HT2C:** Nöronal ekzitasyon ve BOS salınımından da sorumludur.
- **5-HT3:** Bulantı-kusma merkezinde bulunur.
- **5-HT4:** Miyenterik pleksusta bulunur. Peristaltizmi hızlandırır.

MELATONİN

- **Geceleri salınır.**
- **Pineal glandda** serotonininden sentezlenir.
- **Geceleri salınır, uyku düzeninde rolü vardır.**
- Melatonin reseptör agonistleri **depresyon tedavisinde** kullanılırlar.

Melatonin reseptör agonistlerinin Endikasyonları

- **Ramelteon ve Tasimelteon:** Melatonin reseptör (MT_1 & MT_2) agonistidir. **Insomnia** tedavisi & jet-lag sendromunda kullanılır. Uyku başlatıcı etkilerine karşı tolerans gelişmez.
- **Agomelatine:** MT_1/MT_2 agonisti ve $5-HT_{2C}$ antagonistidir. **maajör depresyon** (depresyon + uyku bozukluğu) tedavisinde kullanılır.

ASETİLKOLİN

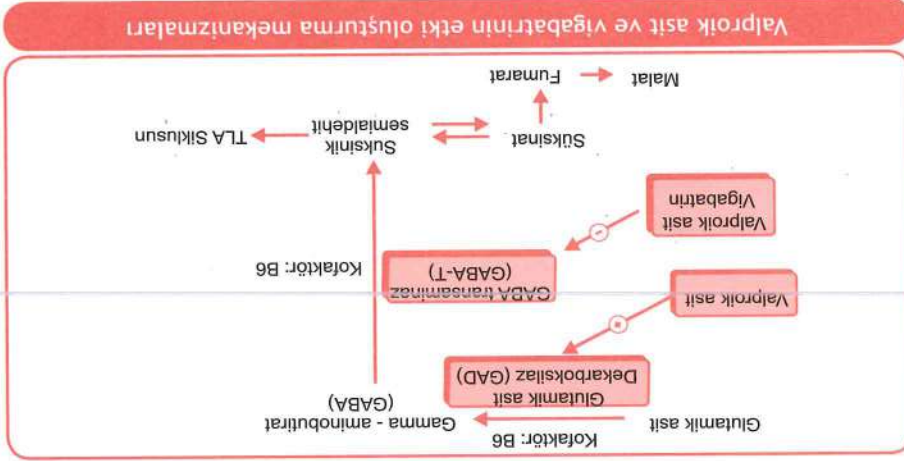
- SSS'de muskarinik yolların %80 kadarı **Meynert'in Nuc. Basalis'**inden köken alır.
- **Nikotinik reseptörler,** SSS'de medulla spinalis'te **Renshaw** hücrelerinde bulunur.
- **Öğrenme ve bellek** gibi fonksiyonlarda rolü vardır. Asetilkolin kortekste azalırsa **Alzheimer** hastalığı ve kognitif fonksiyonlarda baskılanma ortaya çıkar.

HİSTAMİN

- Beyinde histaminergic nöronların en fazla bulunduğu yer; ventral posterior **hipotalamus**'tur.
- **İştahı azaltır.** Vasküler etkileri (vazodilatasyon) ve vücut ısı üzerine etkileri mevcuttur.

GAMA-AMİNOBÜTİRİK ASİT (GABA)

- **SSS'nin ana inhibitörüdür.** GABA, GABA reseptörü üzerinde $\alpha 1\beta 2$ bölgesine bağlanır.
- GABA, beyinde alfa-ketoglutarattan veya spontan olarak glutamatin glutamik asit dekarboksilaz enzimi tarafından GABA'ya çevrilmesiyle sentezlenir.



- Glutamik asid dekarboksilaz pirdoksine bağımlı bir enzimdir. İzoniazid ve sikloserin tarafından inhibe edilir. Bu ilaçlar **GABA** oluşumunu azaltarak, eksitasyon ve konvülsiyon yapabilirler.
- **Benzodiazepinler, barbitüratlar, etanol, anestezi steroidler ve volatil anestezi**ler GABA-A reseptörü üzerinden agonistik etkiler oluştururlar.
- **Nipekottik asid, guvasin** ve 2,4 diaminobütrat **GABA** geri alım (reuptake) blokerlerdir.

GABA üzerinden etki eden maddeler					
Transmitter	Rsp	Agonist	Antagonist	Efektör	
GABA	GABA-A	Musimol Izoguvasin	Bikukulin * Piktoksin * Pentilentetrazol	İyon kanalı (Cl)	
GABA	GABA-B***	Baklofen	Saklofen, faklofen	Gi protein	
GABA	GABA-C**			İyon kanalı (Cl)	

* : GABA A reseptörü klor kanal antagonistleri, deneysel epilepsi oluşturmak için kullanılırlar.
 **: GABA C reseptörü retinada bulunur.
 ***: Presinaptik otoreseptörlerdir. GABA sekresyonunu baskırlar.
 GABA B reseptörleri ile 5-HT1A reseptörleri aynı potasyum kanalını paylaşırlar.

GLİSİN

- Omurilik ve beyin sapının en önemli **inhibitor** nöromediyatörüdür.
- Glisin reseptörleri; pentamerik yapıdadır ve klor kanalı aktivasyonunu artırır.
- Glisin, primer olarak Serin'den serinhidroksimetiltransferaz (SHMT) enzimi tarafından sentezlenir.
- **Glisin, kendi reseptörleri dışında, glutamat NMDA reseptörünü de uyarır ve NMDA reseptörünün ko-agonisti olarak rol oynar.** NMDA reseptörünün aktivasyonu için glutamat ve glisin birlikte bulunmak zorundadır.
- **Striklinin: Postsinaptik glisin reseptör blokörüdür. Konvülsiyon oluşturur.**
- **Tetanoz toksini;** inhibitör nöronlardan presinaptik olarak **glisin salınımını inhibe eder.**
- **Taurin ve β -alanin** glisin reseptör agonistleridir. **Inhibisyon** oluştururlar.

GLUTAMAT

- **Santral sinir sisteminin ana ve en yaygın bulunan eksitatörüdür.**
- SSS'de **öğrenme ve bellekte** primer rolü olduğu düşünülmektedir.
- Glutamat presinaptik uçta, glutaminden **glutaminaz** enzimi aracılığı ile oluşur. Sinaptik aralıktan glia hücrelerine alınan glutamat, **glutamin sentez** ile tekrar glutamine dönüşür.
- Sinaptik aralıktaki glutamat, nöronlara eksitator aminoasit transportları (EAAT) tarafından taşınilar. EAAT'ler SLC1A 1-3,6 ve 7 ailesinin üyesidir.

Glutamat reseptörleri

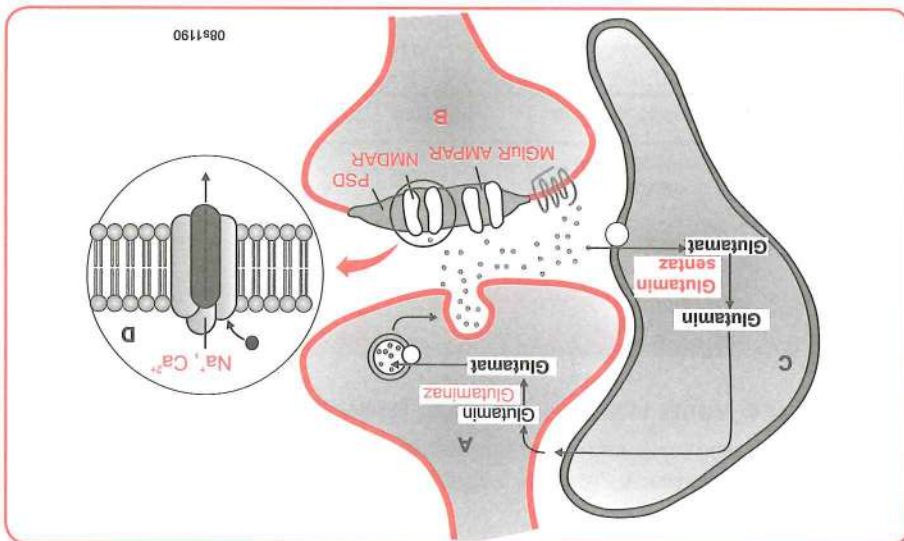
İyonotropik Glutamat Reseptörleri

- **NMDA, AMPA, Kainat:** Eksitator etkilidirler, katyon (özellikle kalsiyum ya da sodyum) kondüktansını arttırlar.
- **NMDA;** Na-Ca kanalıdır. Ancak AMPA; Na ve K⁺ kanalıdır. **Nöron ölümü** NMDA veya **AMPA/Kainat** reseptörlerinin aşırı uyarısı sonucunda hücre içine fazla kalsiyum girişiyle oluşur.

Metabotropik Glutamat Reseptörleri (mGLU)

- Grup I mGLU reseptörleri Gq kenetlidirler eksitasyon oluştururlar.
- Grup II ve grup III mGLU reseptörleri Gi/Go kenetlidirler. Eksitasyonu baskırlar.

Glutamatın Sentezi ve Reseptörleri



Glutamatın reseptörleri

- **NMDA** (N-metil-D-aspartat) Reseptörü:

➤ **Hipoksi, hipoglisemi ve yüksek NO seviyeleri** glutamat miktarında artışa ve/veya **NMDA reseptör** uyarısı sonucunda **nöronal hasara** neden olurlar. Aspartat da NMDA reseptör agonistidir.

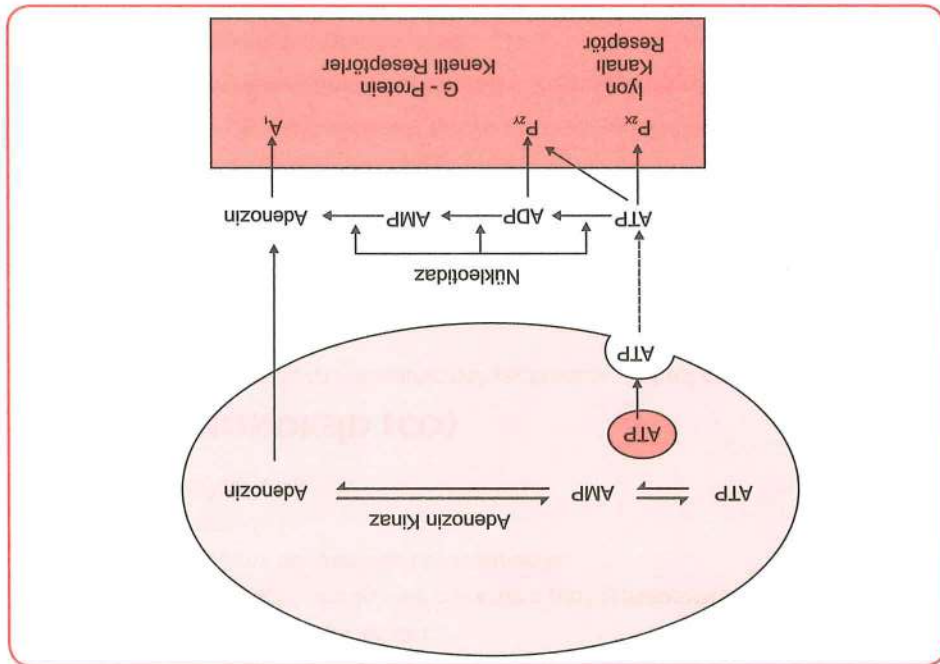
Bu durum, **NMDA reseptörlerini aşırı uyurarak** hücre içine **kalsiyum** girişine ve bu sayede **nöronal hasara sebep olur**. Bu varsayımdan hareketle NMDA antagonisti olan **dizosilpin** iskemik beyin zedelenmesini önlemek için denenmektedir.

NMDA reseptör antagonistleri

- **Magnezyum**: Preeklampsi
- **Fensiklidin**: Halüsinasyon psikoz
- **Dizosilpin**
- **Ketamin**: Genel anestezi
- **Biperiden**: EPYE tedavisi
- **Riluzol**: ALS tedavisi
- **Mementin**: Alzheimer tedavisi
- **Felbam**: Antiepileptik
- **Valproik asit**: Antiepileptik
- **Metadon**: Opioid
- **Dekstrometorfan**: Opioid
- **Akamprosat**: Alkol bağımlılık tedavisi

OREKSİNLER

- **Peptit** yapıda nörotransmitterlerdendir. **Hipokretinler** olarak da adlandırılırlar. **OX1 ve OX2** adlı G protein kenetli reseptörleri mevcuttur.
- Oreksinler glutamat salınımından sorumludurlar ve **eksitasyon ve uyanıklık** durumuna neden olurlar.
- Oreksin reseptörleri eksik hayvanlarda ise narkolepsi oluşur.
- **Almoreksant** ve **suvoreksant** oreksin **reseptör antagonistleridir**. Suvoreksant uyku oluşturuucu ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır.



ATP ve Adenozin reseptörleri

- Doğrudan veya ATP'nin hidrolizi sonucu oluşur.
- **Adenozin** önemli bir **inhibitör** nöromediyatördür. **ATP ise eksitator** nörotransmitterdir.
- Adenozin inhibisyonu psikostimulan etki oluşturur (örnek: Metililksantinler)
- **Adenozin Diğer Etkileri:** Uyku, (-) dromotrop etki, renal su tutulumu, bronkokonstriksiyon

Reseptör	Alt tipi	Efektör mekanizması	Primer endojen ligand	Antagonistleri
Adenozin A tip (P1) reseptörleri	A1	Gi	Adenozin	Kafein / Teofilin
	A2A	Gs	Adenozin	Kafein / Teofilin
	A2B	Gs	Adenozin	Teofilin
	A3	Gi	Adenozin	Teofilin
	P2Y1	Gq	ADP, ATP, Apoa	Suramin
	P2Y2	Gq-Gi	ATP=UTP	Suramin
	P2Y4	Gq-Gi	UTP>ATP	Suramin
	P2Y6	Gq	UDP	
	P2Y11	Gq	ATP>ADP	Suramin
	P2Y12	Gi	ADP	Tiklopidin, Klopidoğrel, Prasugrel, Cangrelor, Ticagrelor
P2Y (metabotropik)	P2Y13	Gi	ADP	
	P2Y14	Gi	UDP-glukoz	
	P2X1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	Reseptör aracılı iyon kanalı	ATP	Suramin
	P2X (katyon selektif iyon kanalı)			

NİTRİK OKSİT (NO)

- NO, hipokampus nöronlarında NMDA reseptörleri tarafından tetiklenen uzun süreli potansiyalizasyonu güçlendirir.
- Fizyolojik düzeyde **bellek ve öğrenme performansını artırır.**
- NMDA bağımlı **nörotoksisite** oluşturabilir.
- Gaz yapısındadır.
- **Hiperaljezi** oluşturur.

KARBON MONOKSİD (CO)

- CO, hücre içi haberci rolü vardır, gaz yapısındadır, **solubl guanilat (guanilil) siklaz** enzimini stimüle eder.

KANNABİNOİDLER

1. **Endokannabinoidler: Anandamid (N-arakidonildonoleetanolamin) / 2-arasidonilglicerol, lipid yapıda nörotransmitterlerdir.**
2. **Fitokannabinoid: Hint kekeniri / Marihuana / THC (Δ⁹-tetrahidrokannabinol)**
3. **Sentetik cannabinoid: Nabilon/Dronabilon/Nabiksimols**
1. **Endokannabinoidler: Anandamid / 2-arasidonilglicerol:**

Sentetik ve bitkisel kannabinoidlerin etkileri ve klinik kullanımları:

- **Marijuana** için kas gevşetici, antikonvülsan ve glokomda artmış göz içi basıncını düşürücü etkileri tanımlanmıştır.
- **Tetrahidokannabinol** psikoaktiftir. Dopaminergic nöronların disinhibisyonuna neden olur (özellikle GABA nöronların presinaptik inhibisyonu yoluyla)
- **Nabilon/dronabilon:** Kemoterapiye bağlı bulantı-kusma tedavisi.
- **Nabilon: Glokomda** intraoküler basıncı düşürmek için ve AIDS'li hastalarda **iştah arttırmak için** kullanılır.
- Kannabinoid 1 reseptör (CB-1) agonistleri olan **nabilon** ve **dronabilon** **antiemetik** olarak kullanılır.
- **Nabiksimols:** Bir esrar türevidir. Multipl sklerozda semptomları azaltmaktadır. Kanser ağrılarının tedavisinde etkilidir.
- **Kannabidiol:** Esrar türevidir. Dravet sendromu ve Lennox-Gastault sendromunda kullanılır.

Kannabinoid reseptör-1 inverse agonisti:

- **Rimonabant:** Obezite ve sigara bağımlılığı tedavisinde kullanılır.

Re-uptake yoluyla etkisi sonlandırılan nörotransmitterler

- Noradrenalin
- Serotonin
- Dopamin
- GABA
- Glisin
- Glutamat / Aspartat

Peptid transmittörler ve reseptörleri

Peptid	Reseptör	Efektör	Özellik
Opiyatlar	Mü, delta, kappa	Gi → cAMP ↑	Antagonistleri: nalmeferin, naltreksan, naltindol, diprenorfin, naltreksan
Somatostatatin	SST _{1,2,3,4,5}	Gi → cAMP ↑	
Nörotensin	NTS _{1,2}	Gq → Fosfolipaz C	
Oreksin	OX _{1,2}	Gq → Fosfolipaz C	
Taşikinin	NK _{1,2,3}	Gq → Fosfolipaz C	
Kolesistokinin	CCK _{1,2}	Gq → Fosfolipaz C	Antagonist: linitript, triglomid
Nöropeptid Y	Y _{1,2,5}	Y _{1,2,5} → Gi Y ₄ → Gq	

Peptid transmittörlerin nonpeptid transmittörlerden farkları... Nöron somasında sentezlenip sinir ucuna aksonal yolla transport edilmeleri, etkilerini sonlandıran herhangi bir spesifik reseptör mekanizmasının olmamasıdır. Enzimatik olarak ekstrasellüler peptidazlar tarafından yıkılırlar.

SPOT BİLGİLER

- İmpulsun presinaptik uçtan postsinaptik membrana aşımını sağlayan ve postsinaptik membranda aksiyon potansiyeli oluşturan madde... Nörotransmitter
- Katekolaminler ile birlikte salınan ko-transmitter... Nöropeptit Y
- Asetilkolinin birlikte salındığı en önemli ko-transmitter... VIP
- Dopaminin ko-transmitter'i... Kolesistokinin
- Serotonin ko-transmitteri... Substance p / Enkefalin
- Amin yapılı nt... Dopamin, serotonin (5-hidroksitriptamin), noradrenalin, histamin
- Pürin yapılı nörotransmitterler... ATP, Adenozin
- Lipid yapılı nörotransmitter... Anandamid, 2-arasidonil gliserol
- EPSP (eksituar post sinaptik potansiyel) nedeni... Sodyum ve kalsiyum kanal açılması
- IPSP (inhibitör post sinaptik potansiyel) nedeni... Potasyum ve klor kanal açılması
- Dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak... Tirozin hidroksilaz enzimi
- Santral sinir sisteminde dopamin maddesinin en yoğun olarak bulunduğu yer... Nigrostriyal yolak
- Dopaminin ana metaboliti... Homovalinik asid

- Prolaktin ve TRH salınımını azaltan hormon... Dopamin
- Santral sinir sistemindeki majör dopaminergic yolaklar... Mezolimbik, mezokortikal (aktivite artırsa şizofreni) nigrostriyal (aktivite azaltırsa parkinson hastalığı), tuberoinfundibular (prolaktinde azaltma)
- Santral sinir sisteminde dopaminergic merkezler... Nukleus accumbens (bağımlılık), kemoiriggeer zone (bulantı kusma)
- Katekolaminergic nöronların santral sinir sisteminde en fazla bulunduğu yer... Locus cereleus
- Serotonin kimden üretilir, metaboliti nedir, kimi oluşturur... Triptofan, 5-Hidroksi indol asetik asit (5-HIAA), Melatonin
- Serotonergic yolların büyük kısmı beyinde... Raphe sistemi içindedir.
- Serotoninin santraldeki etkileri... İştahda azaltma, normal davranış kalıplarının sürdürülmesi, uyku siklusu, PRL'de artış ve GnRH'da azaltma (Seksüel disfonksiyon)
- Santralde inhibisyon yapan Gi ile kenetli serotonin reseptörü... 5-HT₁
- Trombositlerde agregasyona eğilim oluşturan ve G₁₂'de kasılma ve VK oluşturan, Gq ile kenetli serotonin reseptörü... 5-HT₂
- Bulantı-kusma merkezinde bulunan iyon kanalı ile kenetli serotonin reseptörü... 5-HT₃
- Miyenterik pleksusta yoğun bulunan, prokinetik etkili serotonin reseptörü... 5-HT₄

SORULAR

1. GABA aşağıdakilerden hangisinin dekarboksilasyon ürünüdür?

A) Dopamin

B) Glutamat

C) Aspartat

D) Glisin

E) Tirozin

Doğru cevap: B

2. Aşağıdaki ana nörotransmitter ve ko-transmitter eşleştirmelelerinden hangisi doğru değildir?

A) Asetilkolin – Adenozin trifosfat

B) Norepinefrin – Nöropeptid Y

C) Serotonin – Enkefalin

D) Dopamin – Kolesistokinin

E) Noradrenalin – Substance P

Doğru cevap: E

• Pineal bezde N-asetilaz ve O metiltransferez enzimlerinin serotoninden sentezlenen ve gece salınan, uyku düzeninde rol oynayan... Melatonin

• Jet-lag sendrom tedavisinde kullanılan... Melatonin

• Kronik insomnia tedavisinde kullanılan melatonin reseptör agonisti... Ramelteon, Tasimelteon

• Depresyon ve uyku bozukluğu tedavisinde kullanılan melatonin reseptör agonisti... Agomelatin

• Beyindeki kolinerjik yolların büyük kısmı nereden köken alır... Meynert'in nucleus basalis

• Nikotinik reseptörlerin büyük kısmı beyinde nerede bulunur... Renshaw hücreleri

• Beyinde histaminergic nöronların en fazla bulunduğu yer... Ventral posterior hipotalamus

• Histamin iştahı nasıl etkiler... Azaltır

• Glutamik asitten GAD (glutamic asid dekarboksilaz) enzimi ile oluşan nt... GABA

• SSS' in ne önemli inhibitörü... GABA

• GABA, GABA transaminaz enzimi ile neye yıkılır... Süksinik semialdehit

• GABA-A reseptörüne kenetli olan klor kanalını bloke eden ve deneysel epilepsi yapan ilaçlar... Pirkrotoksin, pentilentetrazol

• GABA-B agonisti, santral kas gevşetici... Baklofen

• Glisin'in glutamat NMDA reseptörü üzerinde bulunması... Eksitasyona neden olur

• Glisin agonisti... Beta alanin ve taurin

• Presinaptik nörondan glisin salınımını engelleyen... Tetanoz toksini

• Postsinaptik olarak glisin reseptörlerini bloke eden... Striklin

• SSS'in ana eksitatorü... Glutamat

• Glutamatın iyon kanalı reseptörleri... NMDA, AMPA, KAINAT

• Glutamatın otoreseptörü... Presinaptik mglu reseptörü

• Hipoksi, hipoglisemi, iskeci, yüksek doz NO (nitrik oksit) gibi durumlarda aşırı uyularak nöron ölümüne neden olan reseptör... NMDA

• Hipoksi, hipoglisemi, iskeci gibi durumlarda meydana gelen nöron ölümünü engellemek için denenen NMDA blokörü ilaç... Dizosilipin

• NMDA reseptör blokörü Alzheimer ilacı... Memantin

• NMDA blokörü Parkinson tedavisinde kullanılan santral antikolinerjik... Biperiden

3. Aşağıdakilerden hangisinin iyon kanalı ile kenell reseptörü yoktur?

Doğru cevap: D

- A) GABA
B) Glutamat
C) Nikotin
D) Noradrenalin
E) Serotonin

4. Aşağıdaki iyonlardan hangisine karşı nöron membran geçirgenlik artarsa inhibitor postsinaptik potansiyel oluşur?

Doğru cevap: D

- A) Sodyum
B) Kalsiyum
C) Magnezyum
D) Potasyum
E) Krom

5. Endojen kanabinoid olan Anandamid ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Prekürsörleri aramidonik asittir.
B) Glutamat ve GABA salıverilmesini inhibe eder.
C) Hafıza ve analjezi üzerinde etkili vardır.
D) Depolanmazlar ve lipit yapıdadır.
E) Anterograd salınırlar.

Doğru cevap: E

6. Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi NMDA reseptörlerini bloke eder?

- A) Donepezil
B) Rivastigmin
C) Galantamin
D) Takrin
E) Memantin

Doğru cevap: E

7. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi alkolizm tedavisinde kullanılan ve NMDA reseptörleri üzerinde zayıf antagonistik etkisi olan bir GABA reseptör agonistidir?

- A) Naltrekson
B) Disülfiram
C) Akamprosot
D) Rimonabant
E) Baklofen

Doğru cevap: C

8. Aşağıdaki nöromediyatörlerden hangisi santral sinir sisteminde inhibisyona neden olur?

- A) Glutamik asit
B) Noradrenalin
C) Glisin
D) Bombesin
E) Anjiyotensin II

Doğru cevap: C

9. Aşağıdakilerden hangisi glisin'in agonistidir?

- A) Beta-alanin
B) Baklofen
C) Pikrotoksin
D) Pentilentetrazol
E) Striknin

Doğru cevap: A

10. Aşağıdaki toksinlerin hangisi santral sinir sisteminde glisin reseptörlerinin kompetitif antagonistidir?

- A) Striknin
B) Bungarotoksin
C) Batrakotoksin
D) Apamin
E) Tüboküranin

Doğru cevap: A

11. Glisin'in nörotransmisyonundan salınımını baskılayarak kas kontraksiyonlarına neden olan madde aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Tikolsisid
B) Striknin
C) Ketamin
D) Apamin
E) Tetanoz toksini

Doğru cevap: E

12. Aşağıdaki reseptörlerden hangisinin aşırı uyarılması nöronal hasara sebep olur?

- A) Dopamin (D1)
B) NMDA
C) GABA - A
D) Metabotropik glutamat reseptörleri
E) GABA - B

Doğru cevap: B

13. İskemik beyin hasarı ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) İskemik patolojide eksitotoksisitede rol alan nörotransmitter glutamattır.
B) Hücre içi kalsiyum düzeyinde artış iskemik eksitotoksisteye neden olur.
C) Tedavide doku plazminojen aktivatörü alteplaz, trombus ile tıkalı beyin damarlarında kan akımını yeniden sağlamak amacıyla ilk 3 saat içinde kullanılır.
D) İskemik beyin hasarından korunmada kan basıncı kontrolü asetalisizislik asit kullanımı ve aterosklerozdan kaçınma önemlidir.
E) Tedavide sodyum kanal blokleri ve 5HT₃ reseptör antagonistlerinin klinik iyileşme sağladığı kanıtlanmıştır.

Doğru cevap: E

14. Kanabinoidlerle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Anandamid ve 2-arasidonil gliserol, endojen kanabinoid nörotransmitterlerdir.
B) Δ⁹-tetrahidrokannabinol santral sinir sisteminde kanabinoid CB₁, periferde kanabinoid CB₂ reseptörüne bağlanarak etki gösterir.
C) Kanabinoid CB₁ reseptörünü uyarak glutamat salınımını artırır.
D) İşlahi artırabilirken, bulantıyı ve intraoküler basıncı azaltabilir.
E) Kanabinoid CB₁ ve CB₂ reseptörlerinin uyarılması, hücre içi adenilat siklaz aktivitesini azaltır.

Doğru cevap: C

15. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi kanabinoid reseptörlerini (CB₁) etkilemez?

- A) Nabion
B) Dronabinol
C) Rimonabant
D) Disiklomin
E) Esrar

Doğru cevap: D

16. Aşağıdakilerden hangisi oreksin reseptörleri üzerine antagonistik etki gösteren hipnotik bir ilaçtır?

- A) Flumazenil
B) Buspiron
C) Suvoreksant
D) Ramelteon
E) Diazepam

Doğru cevap: C

17. Melatonin reseptör agonisti olan antidepressan olarak kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Ramelteon
B) Buspiron
C) Agomelatın
D) Zaleplon
E) Zolpidem

Doğru cevap: C

18. Melatonin reseptör agonisti olan ve uykuya dalma sorunu yaşayan hastalarda kullanılan hipnotik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Zolpidem
B) Buspiron
C) Ramelteon
D) Eszopiklon
E) Zaleplon

Doğru cevap: C

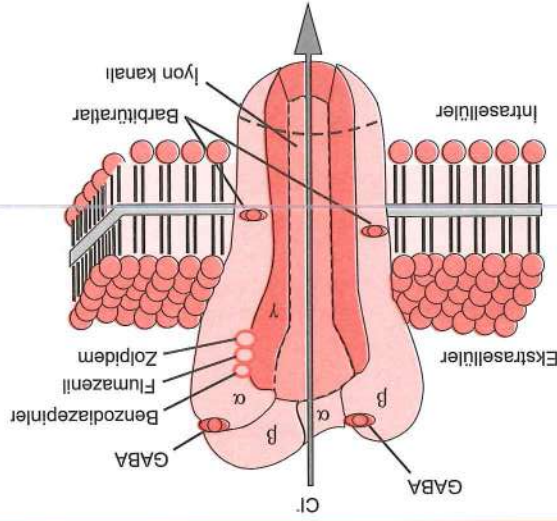
HIPNOSEDATİF İLAÇLAR

- Hipnosedatifler SSS'de doz bağımlı non-selektif depresyon oluşturmurlar.
- Bu gruptaki ilaçlar SSS'de sedasyon ortaya çıkaran diğer ilaçlarla ve özellikle alkolle kombine edilmemelidir.
- Sedasyonun şiddetinde belirlen bir artma ortaya çıkartırlar.
- Psıgık ve fiziksel bağımlılık yapabılırlar.

Hipnosedatif ilaçlar			
Benzodiazepinler	Atipik benzodiazepinler	Barbitüratlar	Diğerleri
• Flurazepam • Diazepam • Klordiazepoksit • Kuazepam • Klorazepat • Klonazepam • Kllobazam • Medazepam • Halazepam • Prazepam • Alprazolam • Estazolam • Lorazepam • Temazepam • Nitrazepam • Nordazepam • Flunitrazepam • Nitrazepam • Oksazepam • Brotizolam • Demokseepam • Triazolam • Midazolam	• Zaleplon • Zopidem • Zolpiklon • Eszopiklon • Indiplon	• Fenobarbital • Barbitol • Pentobarbital • Allobarbital • Butobarbital • Siklobarbital • Aprobarbital • Amobarbital • Metobarbital • Sekobarbital • Tetraobarbital • Tiamilal • Topental • Metoheksital	• Buspiron • Kloralhıdrat • Paraldehyt • Meproramat • Etomidat • Klometiazol • Propofol • Etanol • Ramekteon • Etilklorvinil • Bromid • Difenhidramin • Doksilamin • Hidroksizin • Almoreksant • Suvoreksant

HIPNOSEDATİF İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

- Sonuçta her iki ilaç grubu da hücre içine klor girişini artırır ve hiperpolarizasyona neden olur. Böylelikle aksiyon potansiyelinin oluşumu inhibe olur.
- Özellikle; benzodiazepinler klor kanalının açılma frekansını, barbitüratlar ise açık kalma süresini artırır.



Not: Barbitüratların reseptöre bağılandığı yer farklı olduğu için, bir benzodiazepin reseptör blokörü olan flumazenil ile etkilerinin önlenemeyeceğine dikkat ediniz.

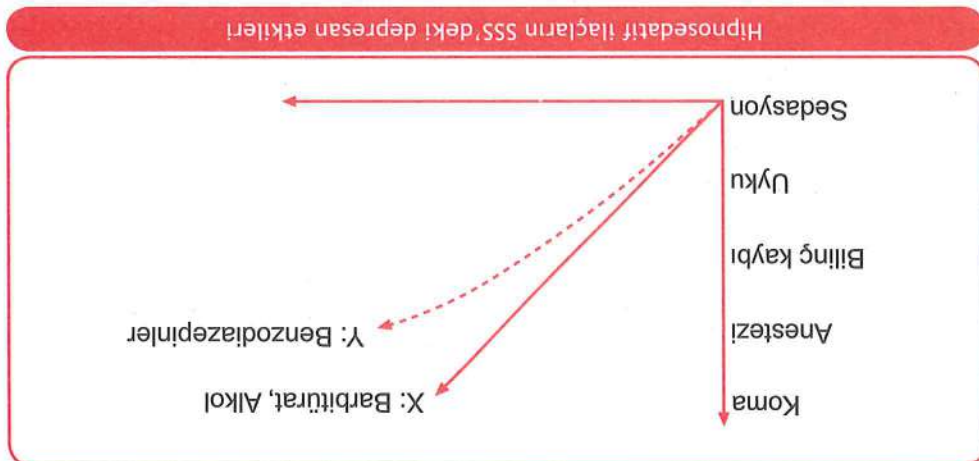
GABA-A reseptörü

METABOLİZMA VE ETKİNİN SONLANDIRILMASI

- **Çoğunlukla karaciğerde metabolize** edilirler. Bu yüzden karaciğer yetmezliğinde ve yaşlılıkta etki süreleri belirgin olarak uzar. Bu durumda en iyi tercihler değişmeden **renal itiraha** uğrayan **apobarbital** (büyük oranda) ve **fenobarbitaldir** (%25 oranında).
- Bu ilaçlar lipofiliktir. Bu nedenle **etkilerinin sonlandırılması, redistribüsyona** uğramaları en önemli rolü oynar.

HİPNOSEDATİF İLAÇLARIN ORTAK ÖZELLİKLERİ

- Sedasyon
- Hipnoz
- Anestezi
- Anksiyolitik etkinlik
- Bağımlılık (psikik ve fiziksel)
- Antikonvüzan etki



HİPNOSEDATİF İLAÇLAR

BENZODİAZEPİNLER

- **Benzodiazepinlerin periferik etkileri:** Koroner vazodilatasyon ve çok yüksek dozda nöromusküler blokaj meydana getirirler.
- Benzodiazepinlerin anksiyolitik ve solunum deprese edici etkilerine karşı tolerans gelişmez.
- Barbitüratların antikonvülzan etkilerine karşı tolerans gelişmez.

Etkiler	Benzodiazepin	Barbitürat
Anksiyolitik	+++	+
Kas gevşetici	+++	+
Antikonvülzan	++	+++
Enzim indüksiyonu	-	+
Aktif metabolit oluşumu	+	-
Larngospazm / Öksürük	-	+
Hiperaljezi	-	+
KVS / Solunum depresyonu	+	+++
Terapotik aralık	Daha Geniş	Daha Dar
Uyku paterninin bozulması*	+ / -	++
Bağımlılık	+	++
Tolerans	+	++

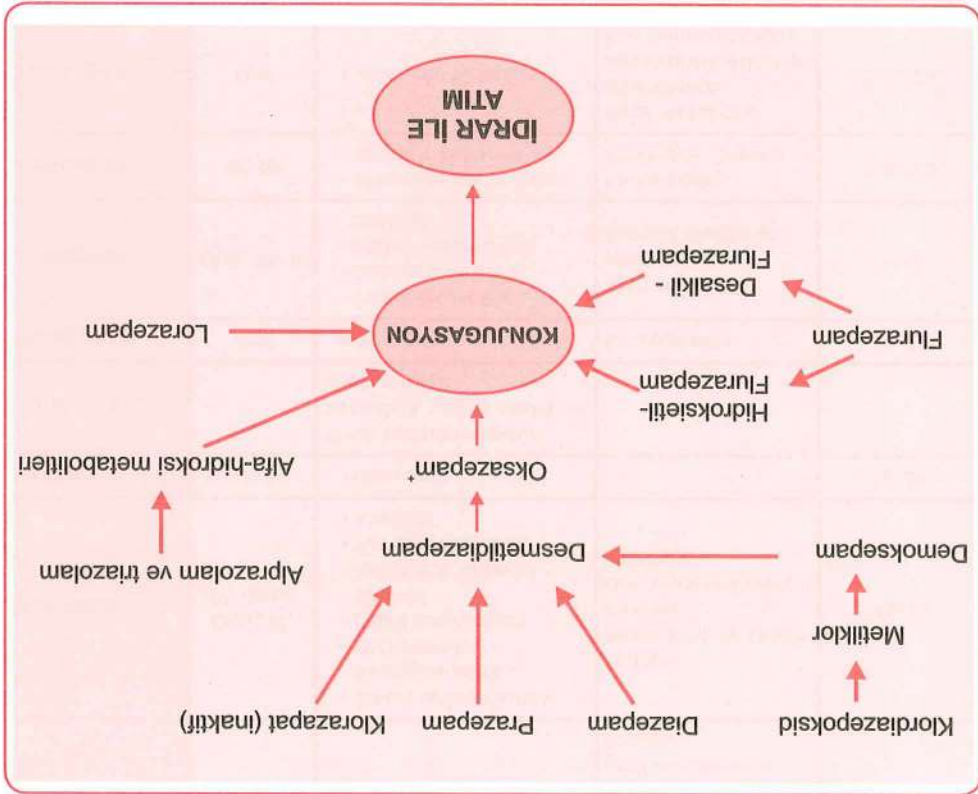
* Tüm hipnosedatif ilaçlar uykunun REM dönemi ve NREM'in 4. fazını kısaltırlar ve 2. fazı uzatırlar.

Uzun etkili	Kısa etkili
• Flurazepam (en uzun) • Diazepam • Klorazepat • Kloridiazepoksit	• Midazolam (en kısa) • Triazolam

- Uzun Etkili Benzodiazepin veya Barbitürat: Artık etki daha fazladır.
- Kısa Etkili Benzodiazepin veya Barbitürat: Bağımlılık, tolerans ve uyku bozukluğu daha fazladır.

Benzodiazepinlerin biyotransformasyonu

- Benzodiazepinlerin birçoğu hem kendi aktifite hem de metabolize olunca aktif metabolit üretirler.
- Kendisi aktif olup, metabolize olunca aktif metabolit üretmeyenler, sadece konjugasyon ile metabolize edilenler: Oksazepam, Lorazepam ve kısmen Temazepam
- Kendi aktif olmayıp, metabolize olunca aktif metabolit üreten (= On ilaç olan): Klorazepat



Benzodiazepinlerin metabolizması

Benzodiazepinlerin kullanım alanları

Kullanım alanı	Klinik kullanım	Özellik	Yarılma ömrü (saat)
Alprazolam**	• Panik bozukluk tedavisi • Akut anksiyete tedavisi • Agorafobi tedavisi	Antidepresan özelliği vardır.	12±2
Klordiazepoksit	• Alkol yoksunluk tedavisi • Delirium tremens tedavisi	Anksiyolitik etkisi en uzundur.	10±3.4
Klonazepam**	• Epilepsi profilaksisi • Akut mani tedavisi • Fobi ve panikatakt tedavisi	Absans ve miyoklonik nöbet tedavisinde kullanılır.	23±5
Klorazepat	• Epilepsi profilaksisi • Anksiyete tedavisi	Alındığında inaktif olan tek benzodiazepindir Milde asidinde aktif metabolitine dönüşür.	2.0±0.9
Diazepam	• Status epileptikus ilk uygulanacak ilaçlardır. • Febril konvülsiyon tedavisi • Anksiyete tedavisi • Kas gevşetici etki • Anestezi	Epilepsi profilaksisinde tercih edilmez. Oral biyoyaralanımı %100'dür.	43±13
Estazolam	• Uyku ilacı		10-24
Flunitrazepam	Klinik kullanımı yoktur. Bağımlılık yapıcı etkisi en güçlü olanıdır.		
Flurazepam	• Uyku ilacı	En uzun etki	74±24
Lorazepam*	• Preanestezik ilaç • Anksiyete tedavisi • Status epileptikus tedavisi	Aktif metabolit oluşur. Amnezi oluşur.	14±5
Midazolam	• Preanestezik ve intra operatif kullanım	En kısa etki Anterograd amnezi	1.9±0.6
Oksazepam*	• Anksiyete tedavisi	Aktif metabolit oluşur. Anksiyolitik etkisi en kısa benzodiazepin	8.0±2.4
Quazepam	• Uyku ilacı		39
Temazepam	• Uyku ilacı		11±6
Triazolam	• Uyku ilacı	Kısa etkilidir. Delirium ve psikotik reaksiyon oluşur.	2.9±1.0

* Karaciger yetmezliği ve sirotik hastalarda (alkol yoksunluğu vb.) tercih edilir. Sitokrom p450 yoluyla yıkılmazlar, ekstrehepatik olarak metabolize edilebilirler.

** Alprazolam ve klonazepam fobi ve panik hastalık tedavisinde diğer benzodiazepinlerden daha üstündürler.

• **Diğer Yan Etkiler:** Görme bulanıklığı, dizartri, ataksi, gece kabulları (flurazepam), öfori, halüsinasyon, paranoya, depresyon vb.

Selektif benzodiazepin reseptör antagonistidir.

GABA A ve GABA B reseptörlerini eşit oranda bloke eder.

Sadece IV kullanılır.

Yüksek doz benzodiazepin alanlarda ve atipik benzodiazepinlerin (zaleplon vb.) etkisini geri döndürmek için ve hepatik ensefalopatin derinliğini azaltmak için kullanılır.

Barbitüratların etkilerini geri döndüremez.

Trisiklik antidepressan zehirlenmesinde kullanılırsa konvülsiyon yaratır.

Inverse Agonistler (β-karbolinler): Benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak aktive eder ve GABA reseptörleri ile kenetli klor kanallarının açılmasını önler. Anksiyete ve epileptik nöbet oluşumuna neden olabilmektedir.

Benzodiazepin endikasyonları

- Epilepsi
- Kas spazmları
- Anksiyete
- Anestezî premedikasyonu
- Genel anestezî induksiyonu
- Alkol yoksunluk sendromu
- Akut mani ve hareket bozuklukları
- Insomnia

BARBİTÜRATLAR

Hipnosedatif etki için genelde oral kullanılırlar. Status epileptikusta (fenobarbital) ve genel anestezide (tiopental-metoheksital) intravenöz yolla kullanılırlar.

Yarlanma ömürleri yaşlılarda, infanlarda, gebelikte ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda uzar. SSS depresyonu yapan diğer ilaçlar gibi barbitüratlar bağımlılık yapar.

- Benzodiazepinlere göre daha güçlü antikonvülzanlardır. Antikonvülzan etkilerine karşı tolerans gelişmez.

Barbitüratların Etkileri

- Benzodiazepinlere göre daha güçlü antikonvülzanlardır (en güçlüsü; fenobarbital). Bu etkisine karşı tolerans gelişmez. Çocuklardaki febril nöbetlerde tercih edilirler.
- Yenidoğanın uzamış sarılığının tedavisinde kullanılırlar. Karaciğerde indirekt bilirubini, direkt bilirubine geviren **glukuronil transferaz** enziminin düzeyini yükseltirler.
- **Beyin kan akımında ve oksijen tüketiminde azalma**, BOS basıncında azalma
- Göz içi basınçta düşme oluşturmazlar.

- Safra oluşumu ve safra akımında artış (kolerezis).
- Laringspazm ve öksürük
- Hiperajzei
- Vitamin K eksikliği, osteomalazi ve megaloblastik anemi

Barbitüratların indükledikleri enzimler

1. Sit p-450: Barbitüratlar, D ve K vitamini, steroid hormonlar ve oral kontraseptiflerin yıkımını artırır.
2. ALA sentaz (mitokondrial enzim): Sonuçta porfirin sentezinde artma oluşur. Porfiria variegata ve akut intermitan porfirida kullanılmaları kontrendikedir.
3. Glukuronil transferaz: Venidogan sarılığı tedavisinde indüklenen enzimdir.
4. Aldehit dehidrogenaz

Porfiria'da kontrendike ilaçlar

- Barbitüratlar
- Karbamazepin
- Griseofulvin

- Paradoksik olarak yaşlılarda eksitasyon oluşturabilirler.
- Anestezik dozlarda, hipotalamustaki termoregülatör merkezi inhibe ederek **hipotermi yapabilirler.**
- Sersemlik hissi, öfori, bulantı, kusma, diyare, **motor koordinasyon bozukluğu** gibi artık etkiler oluşturabilirler.

Barbitüratların İlaç Etkileşimleri

1. Anksiyolitik ilaçlar ve uyku ilaçlarının etkisini artırır. Bu ilaçlarla beraber alınırken barbitüratların dozu azaltılmalıdır.
2. Alkolle birbirlerinin etkilerini potansiyalize ederler.
3. **Oral antikoagülan**, kortikosteroid, **oral kontraseptif**, fenitoin, trisiklik antidepresanlar gibi ilaçların etkinliğini **mikroozomal enzim indüksiyonu** **nedeniyle azaltır.**
4. MAO inhibitörleri barbitüratların etkisini artırır.

Barbitürat intoksikasyon tedavisi

- Klinik:** Solunum depresyonu (hipoksi, ateletazi, ödem, bronkopnömoni), SSS depresyonu, kardiyovasküler sistem depresyonu (şok, bradikardi)
- **Spesifik antagönistleri:** Yoktur
 - **Flumazenilin etkisi:** Yoktur
 - Solunum desteği verilir, gerekirse mekanik ventilasyon yapılır.
 - Eliminasyonu hızlandırmak için: İdrar alkalize edilir (fenobarbital zehirlenmesinde) + Hasta hidrate edilir.

Barbitüratların yarılanma ömürleri ve kullanım alanları

Kullanım alanı	Yarılanma ömrü (saat)	Kullanım alanı
Amobarbital	10-40	Uyku ilacı Preoperatif sedasyon Konvülsiyonların acil tedavisi
Butobarbital	35-50	Uyku ilacı, preoperatif sedasyon
Mephobarbital	10-70	Antikonvülsan etki
Methohexital	3-5 (en kısa)	Anestezi
Pentobarbital	15-50	Konvülsiyonların acil tedavisi, uyku ilacı, preoperatif sedasyon
Fenobarbital	80-120 (en uzun)	Status epileptikus tedavisi
Sekobarbital	15-40	Uyku ilacı, preoperatif sedasyon
Tiopental	8-10	Anestezi Konvülsiyon tedavisi

ATIPİK BENZODİAZEPİN AGONİSTLERİ (Zopiklon, Zolpidem, Zaleplon, Eszopiklon)

- Benzodiazepin yapısında değildirler, ancak **atipik benzodiazepinler** diğer benzodiazepinlerden **daha selektif** olarak **sadece GABA-A** reseptörlerinin **alfa1** subüniti içeren izoformlarına **bağlanırlar**.
- Etkileri hızlı başlayıp, gabuk bittiği için uykuya dalma problemi olan hastalarda kullanılırlar.
- Ani kesilmeleri rebound uykusuzluk yaratmaz. Benzodiazepinlere göre bağımlılığı ve yoksunluğu az olurlar.
- **Fizyolojik uykuyu en az etkileyen hipnosedatifler.**
- Antikonvülsan ve kas gevşetici etkileri çok zayıftır.
- **Etkileri flumazenil ile antagoneze** edilebilir.
- Farklı bir metabolit oluşturmayan atipik benzodiazepin agonisti **zolpidem**'dir. *Zolpidem t 1/2 = 1.5 - 3.5 saat, **Zaleplon t 1/2 = 1-2 saat**

Insomnia tedavisinde kullanılan ilaçlar

- **Melatonin reseptör agonisti:** ramelteon, tasimelteon
- **Oreksin reseptör antagonist:** suvoreksant, almoneksant
- **Benzodiazepin türevleri:** temazepam, estazolam, flurazepam, kluazepam, triazolam
- **Barbitürat türevleri:** amobarbital, butobarbital, pentobarbital, sekobarbital
- **Atipik benzodiazepin türevleri:** zolpidem, zaleplon
- **Atipik antidepresan:** Trazodon
- **Antihistaminikler (Sedatif etki için 1. nesiller tercih edilir):** difenhidramin, doksalamin
- **Diğer sedatifler:** kloralhidrat, meprobamat

DİĞERLERİ

Buspiron / Gepiron / Ipsapiron

- Buspiron limbik sistemdeki 5-HT_{1A} reseptörlerine parsiyel agonistik etki ile anksiyolitik etki oluşturur.
- Sedasyona neden olmayan bir anksiyolitikdir.
- Benzodiazepinlerden farklı olarak, **hipnotik, antikonvülan ve kas gevşetici etki oluşturmaz. Motor koordinasyonu bozmaz. Anksiyolitik etkiyi yaklaşıp bir haftada ortaya çıktığı için, akut tablolarda herhangi bir kullanım değeri yoktur.** Buspironun gebelik kategorisi "B"dir.

Kloral hidrat

- **Bir ön ilaçtır.** Vücutta **trikloretanole** dönüşerek etki ortaya çıkarır.

Paralidehit

- **Alcigerler yoluyla itrah edilir.** Kötu bir koku ve tadı vardır. Ağz ve midede oral kullanımda irritasyon oluşturur.

Meprobammat

- Yan etkilerinin fazlalığı nedeni ile artık kullanılmamaktadır. Oral kullanılır. Midede **bezoar** oluşturur. Bağımlılık oluşturur.

SPOT BİLGİLER

- Benzodiazepinlerin etki oluşturmabilmesi için ortamda mutlaka ne bulunmalıdır... **GABA**

- BNZ'ler GABA bağımlı ve indirekt etkilidir.
- BNZ'ler GABA-A reseptöründe klor kanalının açılma frekansını, barbitüratlar ise açık kalma süresini artırır.

- BNZ, Atipik BNZ ve flumazenil GABA-A reseptörü üzerinde nereye bağlanırlar... Alfa-gama arasına

- Barbitüratlar, GABA-A reseptörü üzerinde nereye bağlanırlar... Klor kanalına
- GABA, GABA-A reseptörü üzerinde nereye bağlanırlar... Alfa-beta arasına

- Daha fazla bağımlılık, tolerans, uyku bozukluğu, KVS, solunum depresyonu yapan, hiperalezi, oksürük yapan terapötik aralığı dar olan, enzim indüksiyonu yapan (sekoobarbital haric), daha güçlü antiepileptik etkisi olan... Barbitürat
- Daha az bağımlılık, tolerans, uyku bozukluğu, KVS, solunum depresyonu yapan, hiperalezi ve oksürük yapmayan ama antitusif ve analjezik etkisi de olmayan, terapötik aralığı geniş olan, enzim indüksiyonu yapmayan, aktif metabolit oluşturmayan, daha güçlü anksiyolitik ve kas gevşetici etkisi olan... Benzodiazepin

- En uzun etkili benzodiazepin... Flurazepam

- En kısa etkili benzodiazepin... Midazolam

- Aktif metabolit oluşturmayan, faz I sadece konjugasyon (ekstrahepatik) (faz2) ile metabolize olan, karaciğer bozukluğu olanlarda tercih edilen benzodiazepinler... Lorazepam, oksazepam
- Ön-ilaç olan benzodiazepin türü... Klorazepat

- Panik bozukluk, akut anksiyete tedavisinde kullanılan, olan BNZ... Alprazolam
- Alkol yoksunluk tedavisinde kullanılan, anksiyolitik etkisi en uzun olan... Kloridazepoksit
- Epilepsi profilaksisinde kullanılan... Klonazepam (multi endikasyon) ve klorazepat

- Status epilepticus tedavisinde kullanılan... Diazepam ve Lorazepam
- Anksiyete tedavisinde, fabril konvulziyonda ve kas gevşetici olarak kullanılan uzun etkili BNZ... Diazepam

- En fazla amnezi oluşturan benzodiazepinler... Lorazepam, midazolam
- En kısa etkili olan, anterograde amnezi yapan ve genel anestezi indüksiyonu için kullanılan BNZ... Midazolam

- Psikotik yan etkiler, agresyon ve şiddet oluşturan kısa etkili benzodiazepin... Triazolam

- Selektif benzodiazepin reseptör antagonist, BNZ ve atipik BNZ intoksikasyon tedavisinde ve hepatik ensefalopati tedavisinde kullanılan... Flumazenil
- Benzodiazepin reseptörlerinin invers (ters) agonisti... β -karboline

SORULAR

- En uzun etkili barbitürat... Fenobarbital
 - En kısa etkili barbitürat... Metohexital
 - Barbitüratların hangi etkisine tolerans gelişmez... Antikonvülsan
 - BNZ'lerin hangi etkisine tolerans gelişmez... Anksiyolitik ve solunum depresyonu yapıcı etki
 - ALA sentaz enziminin indükleyerek porfirin sentezinde artış oluşturan ve porfirida kontrendike olan... Barbitüratlar
 - Glukuronil transferaz enziminin aktivitesini artıran ve bilirubinin bağlanıp atılmasını sağlayan Y proteinin düzeyini artırarak, Yenidogan uzamış sarılığının tedavisinde kullanılan... Barbitüratlar
 - Beyin kan akımını ve oksijen tüketimini azaltan... Barbitüratlar
 - CYP induksiyonu nedeniyle, Vitamin K eksikliği, D vitamin eksikliği (osteomalazi), folik asid eksikliği (megaloblastik anemi) oluşturan... Barbitüratlar
 - Benzodiazepin yapısında değildirler, ancak benzodiazepin reseptörlerine parsiyel agonisttirler... Zalepon, zopiklon, zolpidem, eszopiklon (Etkileri hemen başlar ve kısa süren, fizyolojik uykuyu en az etkileyen hipnosedatiflerdir)
 - Limbik sistemdeki 5-HT_{1A} reseptörlerine parsiyel agonistik etki gösteren yalın anksiyolitik ilaç... Buspiron (sedasyon, hipnoz, kas gevşetici, antiepileptik etki oluşturmaz, gebede kullanılır ve etkisi geç başlar (10-15 gün))
 - Diğer hipnosedatifler... Kloralhidrat, paraldehit, meprobamat, hidroksizin, doksilamin...
 - GABA-A reseptörünün alfa subünitlerinin fonksiyonları...
 - Alfa1: sedasyon, amnezi ve ataksik etkiler
 - Alfa2 veya Alfa3: Anksiyolitik etki, hipnotik etki, gizgili kas gevşemesi (etomidat, propofol tarafından uyandırılır)
 - Alfa5: Hafıza bozukluğu

2. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi anksiyolitik etki göstermez?
A) Alprozlam
C) Buspiron
E) Teofilin
- Doğru cevap: E
3. Aşağıdakilerden hangisi sedatif hipnotik olarak kullanılmaz?
A) Meperbamat
B) Fenobarbital
C) Zaleplon
D) Kloral hidrat
E) Felbamat
- Doğru cevap: E
4. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi anksiyolitik etki göstermez?
A) Kloridiazepoksit
B) Venlafaksin
C) Buspiron
D) Hidrokizin
E) Isoproterenol
- Doğru cevap: E
5. Benzodiazepinler aşağıdaki endikasyonlardan hangisinde rutin kullanılmazlar?
A) Febril konvüzyon
B) Yeni doğan sarılığı tedavisi
C) Kas spazmlarının tedavisi
D) Uyku bozukluğu tedavisi
E) Genel anestezi induksiyonu
- Doğru cevap: B
6. Benzodiazepin grubu ilaçların kullanılmasıyla aşağıdaki etkilerden hangisinin oluşması en az olasıdır?
A) Antikonvüzan etki
B) Sedatif etki
C) Çizgili kaslarda rijidite
D) Hipnotik etki
E) Anterograd amnezi
- Doğru cevap: C
7. Diazepam aşağıdakilerden hangisinin tedavisinde kullanılmaz?
A) Anksiyete
C) Peroperatif sedasyon
D) Status epileptikus
E) İskelet kasi spazmını gözmede
- Doğru cevap: B
8. Benzodiazepinlerin aşağıdaki etkilerinden hangisine karşı tolerans gelişmez?
A) Hipnotik etki
B) Sedatif etki
C) Antiepileptik etki
D) Solunumu deprese edici etki
E) Uykunun dönmeleri üzerine etkileri
- Doğru cevap: D
9. Aşağıdaki benzodiazepinlerin en uzun yarı ömre sahip olanı hangisidir?
A) Alprazolam
C) Oksazepam
E) Flurazepam
B) Lorazepam
D) Tenazepam
- Doğru cevap: E

18. Aşağıdakilerden hangisi barbitüratların etkisi değildir?

- A) Analjezi
B) Bağımlılık
C) Solunum merkezli depresyonu
D) Sedasyon
E) Karaciğerde mikrozomal enzim induksiyonu

Doğru cevap: A

19. Aşağıdakilerden hangisi bir benzodiazepin olmamasına karşılık BZ1 (omega1) reseptör agonistidir?

- A) Alprazolam
B) Klorazepat
C) Zolpidem
D) Flurazepam
E) Klordiazepoksit

Doğru cevap: C

20. Aşağıdaki hipnosedatif ilaçlardan hangisi diğerlerine göre idrarla değişmeden yüksek oranlarda atılır?

- A) Diazepam
B) Midazolam
C) Tiopental
D) Zaleplon
E) Apobarbital

Doğru cevap: E

21. Semptomatik porfiriyası olan bir hastada aşağıdaki hipnosedatif etkili ilaçlardan hangisinin kullanımı kontrendikedir?

- A) Pentobarbital
B) Halazepam
C) Buspiron
D) Ramelton
E) Alprazolam

Doğru cevap: A

22. Uykü ilacı olarak kullanılan hipnosedatif ilaçlardan hangisinin yararlama ömrü en kısadır?

- A) Lorazepam
B) Kuazepam
C) Zaleplon
D) Temazepam
E) Diazepam

Doğru cevap: C

23. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin anksiyolitik veya hipnotik – sedatif etkisine GABA_A reseptörleri aracılık etmez?

- A) Alprazolam
B) Klorazepat
C) Pentobarbital
D) Buspiron
E) Zolpidem

Doğru cevap: D

24. Araz kullanmayı olumsuz etkilemeyen, antikonvüzan etkileri olmayan ve etkisi 1-2 hafta içinde ortaya çıkan anksiyolitik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Zolpidem
B) Buspiron
C) Lorazepam
D) Butobarbital
E) Ramelton

Doğru cevap: B

10. Oral alındığında aktif metaboliti olan desmetildiazepamı dönüştürmeyen ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Klorazepat
B) Diazepam
C) Halozepam
D) Oksazepam
E) Prazepam

Doğru cevap: D

11. Panik atak ile acil servise getirilen bir hasta için, kaygı giderici ve sakınleştirici olarak aşağıdakilerden hangisi tercih edilmelidir?

- A) Alprazolam
B) Buspiron
C) Kafein
D) Baklofen
E) Fenobarbital

Doğru cevap: A

12. Aşağıdakilerden hangisi deliryum, agresyon ve şiddet gibi santral sinir sistemiyle ilgili ciddi istenmeyen etkilere yol açan bir hipnotiktir?

- A) Triazolam
B) Zolpidem
C) Pentobarbital
D) Flurazepam
E) Fenobarbital

Doğru cevap: A

13. Aşağıdaki benzodiazepin türevlerinden hangisinin etki süresi en kısadır?

- A) Alprazolam
B) Midazolam
C) Klordiazepoksit
D) Diazepam
E) Lorazepam

Doğru cevap: B

14. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi alındığında inaktifken, mide asidi tarafından aktif formuna dönüşür?

- A) Barbital
B) Klorazepat
C) Lorazepam
D) Oksazepam
E) Diazepam

Doğru cevap: B

15. Anksiyetesi ve uykuya dalma problemi olan bir hastada kullanılan hipnosedatif ilaçlardan hangisi ertesi güne sarıkan kumlatif ve artık (rezidü) hipnosedatif etkiler oluşturur?

- A) Estazolam
B) Oksazepam
C) Diazepam
D) Triazolam
E) Zaleplon

Doğru cevap: C

16. Aşağıdaki benzodiazepin türevlerinden hangisinin antiepileptik olarak klinik kullanımı vardır?

- A) Triazolam
B) Alprazolam
C) Klordiazepoksit
D) Medazepam
E) Klonazepam

Doğru cevap: E

17. Aşağıdakilerden hangisi benzodiazepin reseptörlerinin spesifik antagonistidir?

- A) Klordiazepoksit
B) Flumazenil
C) Klonazepam
D) Lorazepam
E) Klorazepat

Doğru cevap: B

ALKOL

ALKOLLER

- Etanol
- **Metanol / Etilen glikol:** Sanayide yaygın kullanılan alkollerdir.
- Etanol kadınlarda midede daha düşük düzeyde metabolize olur.

Alkolün vücuttaki etkileri

- **Hipoglisemi**
- **Hipertansiyon**
- **Akut/kronik pankreatit**
- **Wernicke ensefalopati**
- **Korsakoff psikozu**
- **Kütanöz vazodilatasyona bağlı: Vücut ısı artışı**
- **Diürezis**
- **Kardiyomiopati**
- **Aritmi**
- **Siroz**
- **Vitamin B₁ düşüklüğüne bağlı: Periferik nöropati**
- **Demir eksikliğine bağlı: Anemi, sideroblastik anemi (B₆'ya yanıt verişli), mikro, makro ve normositik anemiye nedendir.**
- **Azalmış osteoblastik aktiviteye, PTH'da azalmaya, kalsiyum düşüklüğüne, hepatotoksite ile aktif vitamin D₃'te azalmasına bağlı: Osteoporoz**
- **İmpotans, testiküler atrofi, jinekomasti, menstrüel siklus disfonksiyonu: Seküel disfonksiyon**
- **Kraniyofasiyal anormali ve SSS disfonksiyonu ile karakterize fetal alkol sendromu oluşur.**

Etanol

Etki mekanizması

- GABA salınım artışı, **GABA-A reseptör dansitesinde artış**
- NMDA inhibisyonu
- Dopamin salınımında artış, nükleus accumbens uyarmı
- Kannabinoid reseptör aktivitesinde artış

Endikasyon

- Metanol ve etilen glikol zehirlenmesinde antidot olarak kullanılır.

Farmakokinetik Özellikler

- **0.derece kinetik ile eliminasyon**
- **NAD⁺ eksikliği** metabolizma hızını sınırlar.
- Kronik kullanımında CYP indüksiyonu, akut alımda CYP inhibisyonu yapar.
- CYP2E1 etanol metabolizma-sından kısmen sorumlu enzimdir.

Toksikasyon ve Tedavi

İnkoordinasyon, niştagmus, uykuya meyil, koma ve ölüm görülebilir. **Tedavide** solunum depresyonu için entübasyon, mide lavajı ve hemodializ faydalıdır.



Alkohol yoksunluk sendromu tedavisi!

Alkol Bağımlılık Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Alkol Bağımlılık Tedavisinde Kullanılan İlaçlar (devamı)

Akomprosot	NMDA reseptör antagonist, GABA-A agonisti
Topiramet	Antiepileptik-çoklu mekanizma
Baklofen	Kas gevşetici
Gabapentin / Valproik asid	Antiepileptikler
Vareniklin	Ni reseptör parsiyel agonist

Metanol zehirlenmesi

- Zehirlenmesinde görme bozukluğu (kar fırtınası içinde kalmak gibi gevreği görmek), nefeste formaldehit kokusu, asidoz, konvülsiyonlar, pankreatik nekroz ve solunum depresyonuna bağlı ölüm oluşabilir.
- Metanol zehirlenmesinde **toksikite ve mortallite**, metanolün metabolitleri **formaldehit ve format** tarafından oluşturulur.
- **Etilen glisikol**: Sanayide kullanılır. Zehirlenmede toksik aldehidler, **glisikolik asid** ve **oksalik asid** oluşur. Tedavisinde metanol zehirlenmesinde kullanılan ilaç ve yöntemler geçerlidir.

Metanol veya etilen glisikol zehirlenme tedavisi

Fomepizol	Alkol dehidrojenazı inhibe eder. Metanol ve etilen glisikolün toksik metabolitlerine dönüşümü inhibe olur.
Etanol	Bulanık, kuruma, yorgunluk, nadiren alerji yapabilir.
Hemodializ	Etanolün alkol dehidrojenaza afinitesi, metanol ve etilen glisikolden fazla olduğu için diğerlerinin metabolizmasını yavaşlatır.

İSKELET KASI GEVŞETİCİLERİ

İskelet kasi gevşeticileri 3 grupta toplanır:

1. Santral etkili iskelet kasi gevşeticileri (Spazmolitik ilaçlar)
2. Nöromüsküler kavşak blokörleri (depolarizan ve non-depolarizan)
3. Direkt etkili iskelet kasi gevşeticileri (farklı mekanizmalarla etkili)

SANTRAL ETKİLİ İSKELET KASI GEVŞETİCİLERİ (Spazmolitik ilaçlar)

İlaçlar	Etki mekanizması	Endikasyon	Farmakokinetik toksisite etkileşim
---------	------------------	------------	------------------------------------

Diazepam / Klonazepam / Midazolam	GABA-A'yerjik transmisyonu kolaylaştırır	Pek çok nedene bağlı kronik spazm	Hepatik metabolizma (hiposedatifler bölümü)
-----------------------------------	--	-----------------------------------	---

Baklofen	GABA-B reseptör agonisti. Motor nöronlarda spinal inhibisyonu kolaylaştırır.	Ciddi spastisite (Serebral palsi, MS gibi). Alkol bağımlılığı tedavisinde ve migrende kullanımı vardır.	Oral, intratekal Sedasyon, güçsüzlük
----------	--	---	--------------------------------------

Tizanidin	$\alpha 2$ adrenerjik reseptörleri uyarak spastisiteyi spinal kord düzeyinde bloke eder.	Spinal ve supraspinal lezyonlara bağlı gelişen kas spastisite (Multipl skleroz Stroke ALS)	Yorgunluk, ağz kuruluğu ve hipotansiyon
-----------	--	--	---

Gabapentin / Pregabalin	GABA analogudurlar.	MS	
-------------------------	---------------------	----	--

Glisin	Inhibitör nörotransmitter		Oral kullanılır ve SSS'ye geçer.
--------	---------------------------	--	----------------------------------

Riluzol	NMDA reseptör blokörü	ALS	
---------	-----------------------	-----	--

Idroksilamid	Glutamat iletimini baskılama	ALS	
--------------	------------------------------	-----	--

Siklobenzaprin	Spinal korda kas gerim refleksini iyi bilinmeyen bir mekanizma ile inhibe eder.	Kas zedelenmesi ve inflamasyona bağlı akut spazmlar.	Hepatik metabolizma Kuvevelli antimuskarinik etkiler.
----------------	---	--	---

Meprobamat	Nöronlar arası iletim ve polisinaptik refleksleri inhibe eder.	Bağımlılık yapma potansiyeli yüksektir.	
------------	--	---	--

Diger Akut Lokal Kas Spazmı Tedavisi İlaçları
Siklobenzaprin (yapı olarak TAD'iere benzer, halüsinasyon ve antimuskarinik yan etkiler oluşturmaz) / Carisoprodol / Klorfenesin / Klorzoksazone / Metaksalone / Methokarbamol / Orfenadrin / Tioksisit

NÖROMÜSKÜLER BLOKÖRLER (NMB)

Klinik kullanımları: Cerrahide gizgili kas gevşemesi, laringoskopi ve bronkoskopi de entübasyon işlemi kolaylaştırmak amacıyla kullanılırlar. Elektrosok tedavisinde travmayı önlemek için de kullanılırlar.

Edaravon: Amyotrofik lateral skleroz (ALS) tedavisinde kullanılır. Oksidatif stresi azaltan bir ilaçtır.

Grup	Etki mekanizması	Reseptör etkileşimleri
Depolarizan Süksinilkolin	Nikotinik asetilkolin reseptör agonisti	Otonom gangliyonlar ve muskarinik reseptörleri de uyarır.
Non-Depolarizan Atraküryum d-Tubokurarin Sisatraküryum Mivaküryum Roküryum Rapaküryum Veküryum Panküryum	İskelet kasındaki nikotinik asetilkolin reseptörlerinin kompetitif blokörü	Otonom gangliyon blokajı (d-tubokurarin) Kardiyak muskarinik reseptör blokajı (Panküryum)

Nöromusküler Blokörlere Duyarlılığı Artıran Durumlar ve İlaçlar

- Miyastenia gravis
- Antibiyotikler (telitromisin, aminoglikozidler, polimiks B, kolistin,
- linkozamidler, tetrasiklinler)
- İnhalasyon anesteziikleri (desfluran > sevofluran > halotan > nitroz oksit) / Lokal anesteziikleri ve sınıf I antiaritmikler
- Litium

Depolarizan blokör (süksinilkolin)	Fastikülasyon (+) Antikolinesteraz ilaçlar ile nöromusküler blokaj etkisi akut fazda artar. Solunum kasları erken bloke olur.
Nondepolarizan blokörler (kompetitif)	Fastikülasyon (-) Antikolinesteraz ilaçlar ile nöromusküler blokaj etkisi ortadan kalkar. Solunum kasları geç bloke olur.

Nöromusküler Blokörlerin Eliminasyonu

Bazı nöromusküler blokörlerin eliminasyonları	Spontan	• Atraküryum
	Psödokolinesteraz	• Süksinilkolin • Mivaküryum

• Süksinilkolin ve mivaküryum genetik polimorfizm nedeniyle atipik psödokolinesteraz aktivitesi olanlarda uzamış apneye neden olabilmektedir. Plazmada bulunan bir enzim tarafından hızla parçalandıkları için etki süreleri kısa olanlardır. Plazma psödokolinesteraz aktivitesi dibukain testi ile ölçülür.

- Rokuronyum; belirgin kardiyovasküler yan etki yapmaz (vagolitik etki ile hafif bir taşikardi yapabilir) ve histamin salınımına yol açmaz.
 - akurum bezilat / Cisatrakurum bezilat**
 - Diğerlerinden farklı olarak plazmada **non-enzimatik olarak (Hoffman eliminasyonu)**, yani spontan parçalanırlar. Kısmen plazma esterazlarıyla parçalanır.
 - Bu nedenle **karaciğer ve böbrek bozukluklarında** tercih edilen kas gevşetçilerdir.
 - Epilepsiye neden olabilen metabolitleri **laudanozindir**.
- vakurum**
- **Kısa etkili**dir (En kısa etkili olan **gantakurumdur**).
 - **Atipik plazma kolinoesterazi olan** veya bu enzim eksikliği olan kişilerde süksinilkolin ile birlikte **uzamış apne**ye neden olur.
- kuronyum**
- Histamin salınımına etkisi azdır.
 - **Kardiyak stabilitesi iyidir.**

Vekuronyum

- **Kısa etkilidir (En kısa etkili olan gantakurumdur).**
- **Atipik plazma kolinesterazi olan veya bu enzim eksikliği olan kişilerde süksinilkolin ile birlikte uzamış apneye neden olur.**

Mivakurium

- Diğerlerinden farklı olarak plazmada **non-enzimatik olarak (Hoffman eliminasyonu)**, yani spontan parçalanırlar. Kısmen plazma esterazlarıyla parçalanır.
- Bu nedenle **karaciğer ve böbrek bozukluklarında** tercih edilen kas gevşeticilerdir.
- Epilepsiye neden olabilen metabolitleri **laudanoz**ıdır.

Atrakuryum bezilat / Cisatrakuryum bezilat

- Rokuronyum; belirgin kardiyovasküler yan etki yapmaz (vagolitik etki ile hafif bir taşikardi yapabilir) ve histamin salınımına yol açmaz.

Nöromusküler blokerlerin kimyasal yapısı ve etki süreleri									
Kimyasal sınıflandırma	DCE	Çok kısa etkili, depolarizan	0.8-1.4	6-11	Psödokoli-nesteraz	0,4	1	4	1,5
Etki süresine, etki mekanizmasına göre sınıflandırılması	CBI	Uzun etkili, kompetitif	6	80	Karacığır ve böbrek (%40)	1	4	4	1,5
Etkinin başlama süresi (dakika)	BIQ	Uzun etkili, kompetitif	4	110	Böbrek	4	4	4	1,5
Etki süresi (dakika)	BIQ	Orta etkili, kompetitif	3	45	Hoffman eliminasyon (nonenzimatik)	1,5	4	4	1,5
Etkinin başlama süresi (dakika)	BIQ	Orta etkili, kompetitif	2-8	45-90	Hoffman eliminasyon (coğunlukla) ve böbrek	4	4	4	1,5
Etkinin başlama süresi (dakika)	BIQ	Uzun etkili, kompetitif	4-8	120	Böbrek	6	4	4	1,5
Etkinin başlama süresi (dakika)	BIQ	Kısa etkili, depolarizan	2-3	15-21	Psödokoli-nesteraz	4	4	4	1,5
Etkinin başlama süresi (dakika)	AS	Uzun etkili, kompetitif	3-4	85-100	Karacığır ve böbrek (%80)	6	6	6	1,5
Etkinin başlama süresi (dakika)	AS	Uzun etkili, kompetitif	3-6	30-90	Karacığır ve böbrek	6	6	6	1,5
Etkinin başlama süresi (dakika)	AS	Orta etkili, kompetitif	0.9-1.7	36-73	Karacığır	0,8	6	6	1,5
Etkinin başlama süresi (dakika)	AS	Orta etkili, kompetitif	2-3	40-45	Karacığır (%80) ve böbrek	6	6	6	1,5
Etkinin başlama süresi (dakika)	MOCF	Çok kısa etkili, kompetitif	1-2	5-10	Sistein addukasyonu, ester hidrolizi		6	6	1,5

AS: aminosteroid, BIQ: benzilizoklonin, CBI (doğal alkaloid): Siklik benzilizoklonin, DCE: dikolnester, MOCF: asimetrik karma amonyum klorofumarat

DEPOLARİZAN BLOKÖRLER (Süksinilkolin = Süksametonyum)

- Sinir-kas kavşağındaki **nikotinergik reseptörlere** agonist olarak bağlandıktan sonra uzun süreli uyarıya bağlı **depolarizasyonla blokaj** oluşturur.

Depolarizasyonla blok oluşturan ilaçlar

- Nikotin
- Süksinilkolin
- Litium
- Organik fosfat intoksikasyonu (aşırı Ach birikimine bağlı)

Süksinilkolin (Süksametonyum)

- Tüm kas gevşeticiler içerisinde **etkisi en çabuk başlayandır. Etki süresi kısadır.** Hızlı etkili olduğu için acil durumlarda tercih edilir.
- **Kalp**te muskarinik reseptör uyarısı ile önce bradikardi, daha sonra **yüksek dozda sempatik gangliyonlarda nikotinik etki ile taşikardi** oluşturur.
- Belirgin **kas fasikülasyonları** ve kaslarda rijidite gelişir: **Masseter spazmı** oluşturabilir.
- **Maligın hipertermi** oluşturabilir.
- **Plazmada atipik psödokolinesteraz** bulunan kişilerde, **uzamış apne** nöbetleri görülür. Tedavisinde akrabalık ilişkisi olmayan **donörden alınan taze kan** transfüze edilir.
- **İntraoküler basıncı** yükseltir.
- İntraabdominal basıncı artması sonucu **intragastrik basınç yükselir.**
- **Obez, tok karnina** anestezide alınan ve **diyabetik gastroparezisi** olan hastalarda, aspirasyona neden olabilir.
- **Rabdomiyoliz ve miyoglobülinüri** oluşturabilir.
- **Hiperkalemiye** neden olur. Bu nedenle **ağır yanıklar, yaygın travma, yaygın motor nöron hastalıkları** gibi **hiperkalemiye** seyreden durumlarda **kullanılmamalıdır.** Ventriküler aritmilere ve kardiyak arreste neden olabilir.

Nöromusküler blokörlerin etkilerini geri çevirmek için kullanılan ilaçlar

- **Kompetitif blokaja** bağlı nöromusküler blokajı ve solunum depresyonunu düzeltmek için: **Edrofonyum, neostigmin, pridoistigmin** kullanılır. Olusabilecek muskarinik etkileri ortadan kaldırmak için anti-muskarinik ilaç da verilir.
- **Roküronyum, pankuronyum** veküronyum'un gelişyon ile tedavisinde: **Sugammadeks (gama-siklodokstrin)**
- **Plazmada atipik psödokolinesterazi** bulunan kişilerde süksinilkolin ve miyakurum nöromusküler blokaj etkisini çevirmek için: **taze tam kan (akraba olmayan kişiden)** kullanılır.
- **Gantaküronyumun** etkisini bitirmek için: **L-sistin** ya da **Neostigmin** uygulanır.

DİĞER KAS GEVŞETİCİLER (FARKLI MEKANİZMALARLA ETKİLİ)**Dantrolen Sodyum**

- **Riyanodin** kendi reseptörlerine bağlanarak **sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum** salınımını **baskılayan** alkaloiddir. **Riyanodine** yapısı olarak benzeren ilaçın adı **dantrolendir.**

- Dantrolen ryanodin reseptör kanallarını bloke ederek kalsiyum salınımını baskılar.
- Malign hipertermi tedavisinde kullanılır.

Botulinum Toksini

- Füzyon proteinlerini (sinaptobrevin vb.) yıkarak asetilkolin salınımını baskılar.
- Lokal etkiyle serebral palside, akalazyada, anal fissür tedavisinde, oftalmolojide, hiperhidroziste ve spastik nörojenik mesane tedavisinde kullanılır.
- Etkisi 2-6 ay sürer.

SPOT BİLGİLER

- Alkol hangi CYP enzimi ile metabolize olur... CYP 2E1

- Alkol bağımlılık tedavisinde kullanılan ilaçlar... Disulfiram (aldehit dehidrogenazı inhibe eder ve asetaldehit birikimine yol açar), Akamprosat (NMDA antagonist, GABA-A agonisti), Naltrekson (opiyo antagonist), topiramamat (antiepileptik)

- Disulfiram benzeri reaksiyon oluşturan ilaçlar... Sülfonilüre grubu oral antidiyabetik (klorpropamid ve tolbutamid), sefalosporin grubu antibiyotik (sefotetan, sefoperazon...), metronidazol...

- MEOS (mikrozomal etanol oksitleyici sistem), kimin eksikliğinde aktifleşir... NAD+

- Çin ve japon irkında alkolizmin daha nadir görülmesinin nedeni... Alkol dehidrogenazın aktivitesi fazla, aldehit dehidrogenazın aktivitesi düşük olduğu için (asetaldehit birikir ve alkoldehidritiksinme hissi oluşur.)

- Metanol intoksikasyonunda toksiste ve mortaliteye neden olan metabolitler... Formaldehit ve formik asit (format)

- Etilen glisolün toksik metabolitleri... Glisolik asit, oksalik asit

- Metanol ve etilen glisol zehirlenmesinde kim kullanılır... Fomepizol (alkol dehidrogenaz inhibitörü) ve etanol (alkol dehidrogenaza aktivitesi metanol den daha fazladır)

- Santral sinir sisteminde bulunan presinaptik az adrenenjik otoresepörlerin agonisti olan, hipertansiyon tedavisi için de kullanılan kas gevşetici... Tizanidin, Klonidin

- GABA-B agonisti olan santral kas gevşetici... Baklofen

- Füzyon proteinlerini yıkarak (sinaptobrevin...) asetilkolin salınımını baskılayan, lokal olarak alkalazyaya, anal fissür, şaşılık, serebral palsi, aksiller hiperhidrozis gibi endikasyonları olan kas gevşetici... Botulinum toksini

- ALS ilaçları... NMDA blokörü: Riluzol, Glutamat iletimini baskılayan: Idrosilamid, Oksidatif stresli azaltan: Edaravon

- Depolarizan (non-kompetitif, irreversible) NMB... Süksinilkolin (neostigmin gibi antikolinesterazlar verilince nöromusküler bloka etkisi ortadan kalkmaz aksine derinleşir.)
- Non depolarizan (kompetitif, reversibl) NMB... atraküryum, metoküryin, tüboküryarin... (neostigmin gibi antikolinesterazlar verilince nöromusküler bloka etkisi ortadan kalkar.)
- Solunum kaslarını erken felç eden, fasikülasyon yapmayan... Külar
- Plazmada nonenzimatik parçalan ve çoklu organ yetmezliğinde tercih edilen nöromusküler blokörler... Atraküryum, cisatratküryum
- Psödokolinesteraz ile yıkılan kısa etkili olan ve psödokolinesteraz enzimi genetik polimorfizmi olanlarda uzamış apneye neden olan NMB... Süksinilkolin ve mivaküryum
- Otonomik gangliyonları da bloke eden NMB... Tüboküryarin ve metoküryin
- Kardiyak muskarinik reseptörleri (M2) bloke eden taşikardi oluşturan (vagolitik etkili)... Panküronyum, roküronyum, gallamin
- Histamin liberizasyonuna neden olabilen nöromusküler blokörler... Tüboküryarin, mivaküryum, metaküryin, atraküryum, süksinilkolin
- NMB' de etki başlama süresi ve potens... Süksinilkolin < Roküronyum
- NMB' de etki süresi... Eantaküryum (en kısa) < süksinilkolin < mivaküryum
- NMB' de etki süresi... Doksaküryum (en uzun) > metoküryin > panküronyum (Bu 3'ü bbbrekle atılır)
- Süksinilkolinin yan etkileri... Düşük dozda bradikardi, yüksek dozda taşikardi, masseter spazmi, malign hipertermi, rabdomyoliz, myoglobülinüri
- NMB etkisini geri çevirmek için ne kullanılır... Neostigmin + Atropin
- Panküronyum, roküronyum gibi steroid yapıdaki NMB'lerin etkisini gelişimle antagonize eden... Sugammadeks (Gama-siklodekstrin)
- Atripik psödokolinesterazi olana ne verilir... Taze tam kan (akraba olmayan)

SORULAR

1. Aşağıdakilerden hangisi metanol veya etilen glikol zehirlenmelerinde antidot olarak kullanılır?

- Doğru cevap: B**
- A) Flumazenil
C) Letrozol
D) Fomepizol
E) Leuprolid

2. Kronik alkolizm nedeniyle, karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastada, alkol alımı kesilmiş ve takiben hastada, uykusuzluk, anksiyete, halusinasyonlarla ve delirium tremens ile karakterize alkol yoksunluk sendromu başlamıştır.

Bu hastada alkol yoksunluğunda hangi ilaç tercih edilir?

- Doğru cevap: B**
- A) Morfin
B) Lorazepam
C) Klordiazepoksid
D) Buspiron
E) Rameklon

3. Etanol bağımlılığı tedavisinde kullanılan disülifiramın etki mekanizmasıyla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- A) Alkol dehidrogenaz aktivitesini artırarak alkolün hızla metabolize olmasını sağlar.
B) Aldehit dehidrogenaz aktivitesini artırarak alkolün hızla atılmasını sağlar.
C) Etanolün asetik asitle dönüşümünü hızlandırarak toksisitesini azaltır.
D) Alkol dehidrogenazı inhibe ederek asetaldehit oluşma hızını azaltır.
E) Aldehit dehidrogenazı inhibe ederek asetik asit oluşma hızını azaltır.

4. Kırk beş yaşındaki erkek hasta, akşam yemeği sırasında alkol aldıktan 1 saat sonra ani başlayan karın krampları, baş dönmesi, bulanık, yüz kızarması ve sıcak basması şikâyetleriyle acil servise getiriliyor. Öyküsünden son 4 gündür dış enfeksiyonu nedeniyle adını hatırlamadığı bir antibiyotik kullanıyordu. Fizik muayenede kan basıncı 80/40 mmHg ve nabızı 140/dakika bulunuyor.

- Doğru cevap: B**
- A) Klindamisin
C) Klaritromisin
B) Metronidazol
D) Amoksisilin
E) Tetrasiklin

Bu duruma yol açan en olası ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

5. Alkol ile asetaldehid sendromuna yol açmayan aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Asetil salisilik asit
B) Sefalosporin
C) Metronidazol
D) Disulfiram
E) Oral antidiyabetikler

6. Veküronyum ve roküronyum gibi steroid yapısındaki nöromusküler blokere bağlanarak bu ilaçların serbest plazma konsantrasyonunu azaltan ve nöromusküler blokajı geri döndüren ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: C**
- A) Flumazenil
B) Neostigmin
C) Sugammadeks
D) Pralidoksim
E) Baklofen

7. Oral yoldan alınan, GABA türevi santral etki gösteren kas gevşetici ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: E**
- A) Dantrolen
B) Diazepam
C) Karizopradol
D) Meprobamat
E) Baklofen

8. Nöromusküler blokaj yapan ajanlardan kalpte muskarinik reseptörleri etkilemeyen aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Tuboküarin
B) Panküronyum
C) Roküronyum
D) Gallamin
E) Süksinilkolin

9. Aşağıdakilerden hangisinde nöromusküler kavşaktaki blokör etki en çabuk başlar?

- Doğru cevap: E**
- A) Metaküronyum
B) Atraküronyum
C) Doksaküronyum
D) Panküronyum
E) Roküronyum

10. Aşağıdaki nöromusküler blokör edici ilaçlardan hangisinin orta şiddette histamin saliverici etkisi vardır?

- Doğru cevap: C**
- A) Cisatraküronyum
B) Roküronyum
C) Doksaküronyum
D) Gallamin
E) Tuboküarin

11. Aşağıdaki nöromusküler blokör edici ilaçlardan hangisinin otonomik gangliyonları stimüle edici etkisi de olabilir?

- Doğru cevap: C**
- A) Atraküronyum
B) Gallamin
C) Süksinilkolin
D) Veküronyum
E) Tuboküarin

12. Spinal ve supraspinal lezyonlara bağlı gelişen kas spastisitelelerinde kullanılabilen ve α -2 adrenenlik reseptör agonisti olan kas gevşetici ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: D**
- A) Tiyoalşikozid
B) Riluzol
C) Baklofen
D) Tizanidin
E) İdrosilamid

13. Amyotrofik lateral skleroz tedavisinde üst ve alt motor nöron hasarını önlemek için kullanılan NMDA reseptör antagonisti ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: E**
- A) Fensiklidin
 - B) Memantin
 - C) Akompros
 - D) Dizosilipin
 - E) Idroslamid

14. Aşağıdakilerden hangisinin amiyotrofik lateral skleroz (ALS) tedavisinde yeri yoktur?

- Doğru cevap: E**
- A) Riluzol
 - B) Edaravon
 - C) Baklofen
 - D) Tizanidin
 - E) Botulinum toksini

15. Aşağıdakilerden hangisi anal fissür ve alt özefagus sfinkteri ile ilişkili spazmların, bfeafospazmın, strabismusun ve oromandibular distonilerin tedavisinde kullanılır?

- Doğru cevap: B**
- A) Dantrolen
 - B) Botulinum toksini
 - C) Baklofen
 - D) Klonazepam
 - E) Tizanidin

16. Süksinilkolinin etkileri için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: E**
- A) Uzamış apne nöbetleri ve malign hipertermi oluşturabilir.
 - B) Hiperpotasemi oluşur.
 - C) İntraoküler basıncı artırır.
 - D) Etkisi en gabuk başlayan nöromusküler blokördür.
 - E) Asetilkolinesteraz inhibitörleri süksinilkolinin nöromusküler kavşakta yaptığı blokajı ilk anda azaltırlar.

17. Operatif dönemde kullanılan hangi nöromusküler blokör, hastada hipotansiyon, bronkokonstrüksiyon ve sekresyonlarda artışa neden olur?

- Doğru cevap: A**
- A) Tubokürarin
 - B) Gallamin
 - C) Rokuronyum
 - D) Cisatrakurium
 - E) Vekuronyum

18. Malign hipertermi ile ilgili gıklardan hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: C**
- A) Halotan kullanımı sırasında sıklıkla oluşur.
 - B) Tedavisinde dantrolen sodyum kullanılır.
 - C) Ketamin kullanımı sırasında sıklıkla oluşur.
 - D) Taşikardi, kas rijiditesi ve ateş gözlenir.
 - E) Sarkoplazmik retikulumdan aşırı kalsiyum salınımına bağlı gelişir.

ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR

ANTİPSİKOTİK İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI VE ÖZELLİKLERİ

Antipsikotik ilaçlar (Nöroleptikler)	
Tipik antipsikotikler	Atipik antipsikotikler
• Fenotiazinler - Klorpromazin - Tioridazin - Perfenazin - Trifluoperazin - Flufenazin	• Diğer Tipikler - Haloperidol - Molindon - Loksapin - Pimozid - Klorpromazin/Tiotiksen - Züklopentiksöl
• PA = parsiyel agonist	• Kariprazin (D3 PA > D2 PA*) • Bifeprunoks (D2 PA*) • Aripirazol / Brekspirazol (D2 PA*) • Süliprid / Amisüliprid • Lurasidon • Zotepin • Iloperidon • Paliperidon • Ziprasidon • Sertindol • Kueetiapin • Risperidon • Asenapin • Olanzapin • Klozapin

FARMAKOKİNETİK

Antipsikotikler yüksek oranda lipofilik ve plazma proteinlerine çok bağlanan ilaçlardır. Dağılım hacimleri yüksektir.

Karaciğerde metabolize ediliirler. **Presistemik** eliminasyona uğrarlar. Azenapin ileri derecede presistemik eliminasyona uğradığı için dil altı kullanılır.

Antipsikotik ilaçların özellikleri

Tipik (klasik) antipsikotikler	Atipik antipsikotikler
• Dopamin 2 (D2) reseptör blokajı	• 5-HT _{2A} reseptör blokajı / 5-HT _{1A} parsiyel agonistik etki
• Pozitif semptomlara etkinlik	• Negatif semptomlara etkinlik
• Antiemetik etki yüksek	• Antiemetik etki düşük
• Nöroleptik malign sendrom ihtimali yüksek	• Nöroleptik malign sendrom ihtimali düşük
• Ekstrapiramidal yan etki fazla	• Ekstrapiramidal yan etki az
• Prolaktin artışı çok	• Prolaktin artışı az
• D2 reseptör blokajına bağlı prolaktin artışı sonucu oluşan; Amenore, galaktore, infertilite, impotans tablosu	• Amenore, galaktore, infertilite, impotans tablosu daha az oluşur.

Antipsikotik ilaçların Yan Etkileri

Ekstrapiramidal yan etkiler (EPYE) oluşma süreleri ve tedavileri						
	Klinik	Oluşma süresi	Mekanizma	Tedavi	Özellik	
Akut distonik reaksiyonlar	Dil, yüz, sırt ve boyun kaslarında spazm Genç hastalar	1-5 gün	Akut dopamin antagonizması.	Antikolinergik* etkili Parkinson ilaçları, difenhidramin, L-Dopa tedavide kullanılmaz		
Akatisi	Yerinde duramama, anksiyete ve ajitasyona bağlı değil	5-60 gün	Bilimleyen mekanizma	Propranolol Benzodiazepinler Difenhidramin* Nöroleptiği kes veya dozunu azalt	L-Dopa tedavide kullanılmaz	
Parkinsonizm	Bradikinezi rijidite, tremor, maske yüz	5-30 gün	Dopamin antagonizması	Antikolinergik* etkili Parkinson ilaçları, Difenhidramin Amentadin	L-Dopa tedavide kullanılmaz	
Nöroleptik malign sendrom	Aşırı rijidite, ateş, kan basıncı düzensizliği, miyoglobülinemi	Haftalar	Dopamin antagonizması	Nöroleptiği acilen kes!!! Dantrolen/ Diazepam bromokriptin, L-dopa kullanılır.	%10 mortal	
Perioral tremor (rabit sendromu)		Aylar yıllar	Bilimleyen mekanizma	Antikolinergik* etkili Parkinson ilaçları Nöroleptiği kes		
Tardiv diskinezi	Buccolingualmasstilatuar risk yaşlılarda artar. D ₂ reseptör blokajıyla korele oluşum riski artar.	Aylar yıllar	Postsinaptik D ₂ reseptör duyarlılığında artış	Nöroleptiği tedrici olarak kes Yeni atipik nöroleptiğe başla Yüksek doz diazepam Valbenazin / Deutetrabenazin (VMAAT-2**) inhibitörleri	İlerlemiş vakalarda ileri tedaviler zordur. İrreversibl olabilir	

* SSS'ye geçen antikolinergik ilaçlar: Biperiden, benztropin, difenhidramin
** VMAAT: Veziküler monoamin transporter (veziküler transport protein)

Muskarinik M1 antagonizması	Histamin H1 antagonizması	$\alpha 1$ antagonizması
Klorzapin ve fenotiazinler en çok oluşturanlardır. - Akomodasyon zorluğu - Midriyazis - Ağız kuruluğu - İdrar yapma güçlüğü - Konstipasyon - Toksik konfüzyon - Taşikardi	Klorpromazin, tioridazin, klorzapin ve ketiapin - Sedasyon - Kilo alımı	Risperidon, klorpromazin, tioridazin, klorzapin - Ortostatik hipotansiyon - Anejakulasyon - Sedasyon

Antipsikotikler, opiyat reseptör uyarısına bağlı **hipotermi ve konstipasyon** oluşturmazlar. Santral ve periferik antikolinergik etkiler oluşturmazlar.

Antipsikotiklerin Endokrin Etkileri

- **PRL (en fazla risperidon, paliperidon ve haloperidol)** ve MSH artar.
- ADH, GH, CRH ve insülin azalır.

- **Prokonvülsan** etkileri bulunmamaktadır (özellikle klorzapin, olanzapin ve klorpromazin).

- Kilo alımı, hiperlipidemi ve hiperglisemi etkisini en çok oluşturanlar: **klorpromazin**
klorzapin=olanzapin > klorpromazin
- Kilo alımı, hiperlipidemi ve hiperglisemi etkisini en az oluşturanlar: **aripirazol / haloperidol**

ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR

FENOTIAZİN TÜREVLERİ

Fotosensitivite yaratırlar. **Kolestaz** ve alkalen fosfataz yüksekliliğine neden olurlar.

Klorpromazin: En hipotansif, en sedatif, en hepatotoksik

Tioridazin: En kardiyotoksiklerdendir. Pigmenter retinopati (**kahverengi görüş/retinal depozit oluşturan tek antipsikotik**). Antikolinergik özelliği en yüksek fenotiazindir. Fenotiazin türevleri arasında en az EPYE oluşturmaz. Zehirlenmesinde mortal etki oluşturmaz. Antiemetik etkisi olmayan tek fenotiazindir.

Flufenazin: EPYE etkisi güçlüdür. Antemetiktir.

BUTİROFENONLAR

- **D₂ reseptörlerine** daha yüksek spesifiktirler.
- Bir antipsikotik D₂ reseptörlerini ne kadar güçlü bloke ediyor ise o kadar güçlü **ekstrapiramidal yan etki** ortaya çıkarır.

Haloperidol

- **Antikolinergik etkisi çok azdır.**
- **Ekstrapiramidal yan etkileri fazla** olmaktadır.
- Maninin akut tedavisinde de kullanılır.
- Huntington korezi tedavisi
- Tourette sendromu tedavisi

SELEKTİF NÖROLEPTİKLER

- Bu ilaçlar D₂ ve D₃ reseptörlerini selektif olarak bloke ederler.

Sulpirid

- Atipik grubun üyesidir. D_2 ve D_3 reseptörleri antagonist eder. **Antidepresan** etkisi de bulunmaktadır. Türevi levosulpirid prokinetik etki için kullanılır.
- **Hipertansiyona** yol açabilir (özellikle feokromositomali hastalarda).

Pimozid

- **En uzun etkili antipsikotiktir** (aripirazol gibi). **Pimozid 1.10 saat, aripirazol 75 saat yarı ömre sahiptir.**
- Glukozüri yapar.

ATİPİK NÖROLEPTİKLER

- Genel olarak **5-HT_{1A}** reseptörlerini uyarırken, **5-HT_{2A}**, 5-HT₆ ve 7 reseptörlerini baskırlar.
- **D₂ blokajını daha az oluşturdıkları için tardif diskinezi ve diğer ekstrapiramidal yan etkileri daha az oluşturlar.**
- Atipik olmasına rağmen antidopaminergik (**D₂**) blokaj etkisi belirgin olan iki önemli istisna **risperidon** ve **paliperidon**dur.
- **Prolaktin** artışı istisnalar hariç çok az oluşturlar.

Klozapin

- Diğer antipsikotiklere **dirençli hastalarda** etkilidir. Negatif semptomları olan **dirençli şizofrenilerde** en etkili ilaçtır.
- En önemli yan etkisi **agranülositoz** oluşturmastır.
- **Olanzapin ile birlikte antikolinergik yan etkisi en çok olan AP** ilaçtır.
- Diğer antipsikotiklerin tersine aniden kesilmesi ile **psikoz nüksü çok kısa ve şiddetli** olur. Bu nedenle, miyokardit veya agranülositoz oluşturmadiğı taktirde, aniden kesilmemesi gerekir.
- **Majör depresif bozukluk** ve **mani** tedavisinde **kullanılmaz.**
- Dopamin 4 reseptörünün kuvvetle baskılar.

Aripirazol

- Beyindeki **D₂ ve 5HT_{1A}** reseptörlerine parsiyel agonisttir.
- **Ekstrapiramidal yan etkileri çok azdır.** Antidepresan etkileri de vardır.
- Sedatif etkisi azdır. **Konvülsan değildir.**
- Kan basıncı üzerine etkisi zayıftır (**haloperidol gibi**).
- **Kusma** oluşturan tek antipsikotiktir.

Kuetiapin

- **En kısa etkili atipik antipsikotiktir.**

Olanzapin

- Olanzapin **belirgin kilo aldırır.** Metabolik sendromlu olgularda kullanılmamalıdır.

Risperidon / Paliperidon

- **Atipik olmalarına rağmen antidopaminergik etkileri fazla** olduğu için **ekstrapiramidal yan etkilere** neden olabılır.

Iliperidon

- Kuvvetli derecede **alfa adrenenrgik reseptör blokajı** oluşturun.

Cariprazin

- Dopamin 3 reseptörlerinin parsiyel agonistidir. Negatif semptomlara karşı çok etkilidir.

Sertindol

- **Uzun QT** yapabilir (**ziprasidon** ve **tioridazin** gibi).

- **5HT_{2A} blokajını en güçlü yapan** antipsikotiktir ve kuvvetli antihistaminik etkinliği vardır. Oral kullanılmaz, karaciğerde ileri derecede presistemik eliminasyona uğrar. **Biyoyararlanımı en düşük antipsikotiktir.** Sublingual kullanılır.

DİĞERLERİ

Pimavanserin:

- **5-HT_{2A} invers (ters) agonistidir.** Dopamin-2 ve diğer dopamin reseptörlerini blokaj etkisi yoktur. Tardif diskinezi, akut distolik reaksiyon gibi EPY'lere ve prolaktin artışına neden olmaz. Parkinson tedavisinde kullanılan hastalarda gelişen psikoz tedavisinde kullanılan yeni bir **atipik antipsikotik** ilaçtır.

Tioksantin Türeveleri (Tioksifen / Klorproteksen)

- Esas etkilerini D₁ reseptörlerini bloke ederek oluşturmaz.

Loksapin Türeveleri (Amoksapin)

- Kendisi **antidepresan etkilidir.** Aynı zamanda antipsikotik etkisi vardır. Bu nedenle gızoafektif bozuklukta kullanılır.

Glutamaterjik Agonist (Sarkoserin)

- Glisin transporter-1 inhibitörü olan antipsikotiktir.

Antipsikotiklerin yan etkileri ve potens güçleri

	Eksstra-piramidal toksisite	Sedasyon	Hipotansiyon (α-blokaj)	Antikoli-nerjik etki	Potens	Aktif metabolit olanlar
Klorpromazin	+++	+++++	+++++		Düşük	Var
Tiyoridazin			+++++	+++		Var
Flufenazin	++++	++	+		Yüksek	
Haloperidol	+++++	++	+	+	Yüksek	Var
Klozapin	+	++	+++	+++++	Orta	
Olanzapin	+	+++	++	+++++	Yüksek	
Risperidon	++	++	+++++		Yüksek	Var
Aripiprazol	+	+	+	++	+	Var
Ketiapin	+	+++	+++ / +++	+		

+: çok az, ++: az, +++: orta, ++++: fazla, +++++: çok fazla

Antipsikotiklerin diğer endikasyonları

- Akut mani
- Huntington korezi
- Otiizm: Risperidon, aripiprazol
- Depresyon tedavisi: Olanzapin, Ketiapin, Aripiprazol, Risperidon
- Emzis (Antidopaminergik etkileri nedeniyle)
- Tourette's bozukluğu: Pimozid, haloperidol
- Posttravmatik stres bozukluğu
- Obsesif-kompulsif bozukluk
- Bipolar affektif bozukluk
- Alzheimer hastalığında gelişen davranış bozukluklarında
- Kasıntı (antihistaminik etkileri nedeniyle)
- Nöroleptik analjezi veya nöroleptik anestezi oluşturmada için
- Psikiyatri acilleri

SPOT BİLGİLER

• Tipik antipsikotiklerde D₂/5HT_{2A} reseptör blokajı oranı az mı fazla mı... Fazla

• Atipik antipsikotiklerde D₂/5HT_{2A} reseptör blokajı oranı az mı fazla mı... Az

• Pozitif semptomlara etkililiği, antiemetik etkisi, nöroleptik malign sendrom ihtimali, EPYE, prolaktin artışı, amenore, galaktore, infertilite, impotans gibi yan etkileri daha fazla yapar... Tipik antipsikotik

• Negatif semptomlara etkililiği, antiemetik etkisi, nöroleptik malign sendrom ihtimali, EPYE, prolaktin artışı, amenore, galaktore, infertilite, impotans gibi yan etkileri daha az yapar... Atipik antipsikotik

• EPYE'ler nelerdir... Akut distonik reaksiyonlar, akatizi, parkinsonizm, nöroleptik malign sendrom, perioral tremor (rabbıt sendromu), tardif diskinezi

• EPYE'lerin tedavisinde genel olarak antikolinergik ilaçlar kullanılır

• Geç dönemde ortaya çıkan, irreversibl olabilen, buccolingual mastituar hareketlerin gözlemlendiği ve postinaptik D₂ reseptör duyarlılığında artış nedeniyle oluşan EPYE... Tardif diskinezi

• Tardif diskinezi tedavisinde... Tipik nöroleptiği tedavisi olarak kes, atipik nöroleptiğe geç, yüksek doz diazepam (antikolinergik ilaçlar kullanılmaz), valbenazın/dautetabenazın (VMA-T-2 (veziküler monoamine transporter) inhibitörleri)

• Dopaminerjik ilaç verilen (bromokriptin) EPYE... Nöroleptik malign sendrom

• Nöroleptik malign sendrom tedavisinde... Nöroleptiği acilen kes, diazepam, dandrolen, bromokriptin, L-dopa

• Antipsikotik ilaçların genel yan etkileri... Antikolinergik yan etkiler (muskariniği reseptör blokajı), Antihistaminik (Histaminik reseptör blokajı), Alfa₁ reseptör antagonistizmasına ve opiyat reseptör uyarısına bağlı yan etkiler oluşturmalar

• Kilo alımı, hiperlipidemi, hiperiglisme, prokonvülsan etkisi fazla olanlar... KOK (Klozapin, Olanzapin, Klorpromazin)

• En hepatotoksik antipsikotik... Klorpromazin

• En fazla sedasyon, hipotansiyon oluşturan antipsikotik... Klorpromazin

• Psikiyatrik acil, Huntington korezi ve Tourette Tiroidazini

• En fazla sedasyon, hipotansiyon oluşturan antipsikotik... Klorpromazin

• Psikiyatrik acil, Huntington korezi ve Tourette Tiroidazini

• En fazla sedasyon, hipotansiyon oluşturan antipsikotik... Klorpromazin

• Psikiyatrik acil, Huntington korezi ve Tourette Tiroidazini

SORULAR

sendromunun tedavisinde kullanılabilen, EPYE'si çok fazla olan, antikolinergik yan etkisi olmayan antipsikotik... Haloperidol

• Dopamin D₂ ve D₃ reseptörlerine selektif etkili antipsikotik ilaç... Sülpirid, Pimozid

• En uzun etkili antipsikotikler... Pimozid (110 saat), Aripiprazol (75 saat)

• Atipik olmasına rağmen EPYE'si fazla olanlar... Risperidon ve paliperidon

• Ekstrapiramidal sistem yan etkileri en az oluşturan antipsikotik... Klozapin, Ketiapin, Aripiprazol

• Negatif semptomları olan dirençli şizofrenilerde en etkili olan, agranülositoz oluşturan, aniden kesilirse psikoz nüksü çok kısa ve şiddetli olan antipsikotik... Klozapin

• Antikolinergik yan etkileri en fazla oluşturan antipsikotik... Klozapin, olanzapin

• Sedatif etkisi, EPYE'si, kan basıncı üzerine etkisi az olan D₂ ve 5HT_{1A} reseptörlerinin parsiyel agonisti olan antipsikotik... Aripiprazol

• En kısa etkili antipsikotik... Ketiapin

• Belirgin kilo aldırıcı metabolik sendromlu olgularda kullanılmaması gereken... Olanzapin

• Belirgin aritmijen olan antipsikotikler... Ziprasidon, sertindol, tiyoridazini

• Hem antidepresan hem de antipsikotik etkililiği olması sebebiyle şizofreni bozukluk tedavisinde kullanılır... Loksapin türevleri (Amoksapin)

• Glutamatenerjik agonist olan antipsikotik ilaçlar... Bitopertin, Sarkoserin

• En az hipotansif antipsikotikler... Haloperidol, Flufenazin, aripiprazole

• Parkinson hastalığı tedavisinde alan hastalarda görülen psikoz'un tedavisinde kullanılan ve 5HT_{2A} reseptör ters agonisti olan, dopamine reseptörlerini etkilemeyen antipsikotik... Pimavanserin

• Karaciğerde çok fazla presistemik eliminasyona uğradığı için biyoyararlanımı çok düşük olan ve sublingual yolla kullanılan antipsikotik... Aseapin

1. Şizofreni tedavisinde kullanılan nöroleptiklerin ekstrapiramidal yan etkilerinden sorumlu dopaminerjik reseptör alt tipi aşağıdakilerden hangisidir?

A) D₅ B) D₄ C) D₃ D) D₂ E) D₁

Doğru cevap: D

2. Dopamin D2 ve serotoninin 5HT_{1A} reseptör parsiyel agonisti olan antipsikotik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Loksapin
C) Haloperidol
B) Ketapin
D) Klorpromazin
E) Aripiprazol

3. Aşağıdakilerden hangisi klorpromazinin etkisi değildir?

B) Antiemetik etki
D) Alfa reseptör aktivasyonu
E) Ortostatik hipotansiyon

4. Şizofrenik hastada negatif semptomlara etkisi daha fazla

A) Olanzapin
C) Haloperidol
B) Flufenazin
D) Mezoridazin
E) Klorpromazin

5. Aşağıdaki antipsikotik ilaçlardan hangisinin sedatif etkisi fazladır?

Doğru cevap: C

6. Antipsikotiklerin amenore, galaktore, infertilite ve impotans yapabilmelerinin nedeni aşağıdakilerden hangisine bağlıdır?

- A) Adrenenjik reseptörlerin blokajı
- B) Dopamin reseptörlerinin blokajı
- C) Muskarinik reseptörlerin blokajı
- D) Serotonin geri-alım inhibitörsünü
- E) Serotonin reseptörlerinin blokajı

7. Aşağıdaki nöroleptik ilaçlardan kardiyotoksik etkisi en fazla olan hangisidir?

A) Klorpromazin
C) Trifluoperazin
B) Tioridazin
D) Haloperidol
E) Flufenazin

8.

- I. Klorazapin
- II. Olanzapin
- III. Molindon
- IV. Klorpromazin
- V. Aripiprazol

Hiperlipidemi, hiperglissemi, kan glukoz artışı ve protonvulan etkiyi aşağıdaki nöropleklerden hangileri yok oluşturmur?

(E) I+V
(B) II+IV+V
(D) III+V

Doğru cevap: C

9. Ailesiyle birlikte yaşayan 55 yaşında erkek hastaya şizofreni tanısı konmuş ve klorpromazin tedavisi başlanmıştır.

Bu hastada aşağıdaki istenmeyen etkilerden hangisinin görülmesi beklenmez?

A) Bulanık görme
B) Sedasyon
C) Halüsinasyon
D) İdrar yapmada zorlanma
E) Birkaç gün içinde boyun kaslarında distoni!

Doğru cevap: C

10. Aşağıdakilerden hangisi antipsikotik ilaçların yan etkilerinden biri değildir?

A) Postürel hipotansiyon
B) Kabızlık
C) Akut distoni
D) Tardif diskinezi
E) Aşırı tükürük sekresyonu

Doğru cevap: E

11. Aşağıdaki nöroleptik ilaçlardan hangisinin dar açılı glokoma ve kardiyak iskemik hastalığı olan kişilerde kullanımı daha uygundur?

B) Iondazin
D) Haloperidol
E) Olanzapin

Doğru cevap: D

12. Aşağıdaki nöroleptik ilaçlardan hangisinin terapotik dozlarda hipotansif etkisi en azdır?

B) Risperidon
D) Haloperidol
E) Tiypiridazin

Doğru cevap: D

13. Nöroleptiklerin hangi yan etkisinin tedavisinde dantrolen kullanılır?

A) Akut distoni
B) Akatizi
C) Perioral tremor
D) Tardif diskinezi tedavisi
E) Nöroleptik malign sendrom

Doğru cevap: E

14. Antipsikotik ilaçların kullanımına bağlı olarak oluşan aşağıdaki ekstrapiramidal yan etkilerden hangisinin tedavisinde dopaminergik ilaçlar kullanılır?

A) Akut distonik reaksiyonlar
B) Parkinsonizm
C) Akatizi
D) Perioral tremor
E) Nöroleptik malign sendrom

Doğru cevap: E

15. Flufenazin ile tedavi gören bir şizofreni hastasında, tardif diskinezi başladığı için ilacın kesilmesi gerekmektedir.

A) Klorpromazin
C) Tioridazin
B) Haloperidol
D) Klorzapin
E) Pimozid

Doğru cevap: D

16. Ağrıdadakilere den hangisi 5-HT_{2A} reseptörlerin ters agonisti olup, parkinsonlu hastalarda gellişen şizoid semptomların tedavisinde kullanılır?

B) Karbidopa
D) Pramipexsol
E) Kariprazin

Doğru cevap: C

17. Aşağıdaki antipsikotik ilaç – yan etki eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Klorzapin - agranulositoz
B) Olanzapin - kilo alımı
C) Risperidon - akatizi
D) Haloperidol - pigmenter retinopati
E) Aripiprazol - kusma

Doğru cevap: D

ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

- Antidepresan ilaçlar genel olarak **SSS**'de serotonerjik ve katekolaminerjik aktiviteyi artırır.

Antidepresan sınıflandırması					
TAD (non-selektif)	TAD (NA selektif)	SSRI	SNRI	Atipik antidepresanlar	MAO inhibitörleri
Amitriptilin	Desipramin	Fluoksetin	Venlafaksin	Nefazodon*	Moklobemid
Klompamin	Nortriptilin	Paroksetin	Desvenlafaksin	Trazodon*	Pargilin
Imipramin	Protriptilin	Sitalopram	Milnasipran	Mirtazapin*/***	Fenelzin
Doksepin	Oksaprotip-tilin	Esitalopram	Levomilnasipran	Mianserin*	Tranilcipromin
Trimipramin	Maprotilin***	Sertralin	Duloksetin	Bupropion***	İzokarboksazid
	Amoksapin***	Fluvoksamin		Reboksetin**	
				Atomoksetin**	

* : Postsinaptik 5-HT₂ reseptör blokleri
 ** : Selektif noradrenalin birikimine neden olan atipik antidepresanlardır.
 *** : Tetrasiklik / unisiklik yapıdakiler

TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR

- Hem **NA** hem de **serotonin** reuptake'ni bloke ederler.
- **İndirekt olarak dopaminin** etkisini de artırır.
- Nonselektif TAD'ler **otonom** (α ve muskarinik reseptör blokajı, **histamin** reseptör blokajı) ve **kardiyotoksik etkileri** en çok oluşturan gruptur.

NON-SELEKTİF TAD

Imipramin:

- Çocukluk çağı depresyonu ve **enüresis nokturna** tedavisinde kullanılır.

Amitriptilin

- **Anajezik** etkisi de olduğu için **migren profilaksisi** ve kronik baş ağrısında tercih edilir.

Klompamin:

- **Anti-obsesyonel** etkisi en güçlü olan antidepresan ilaçtır.

TAD Yan Etkileri

- **Kardiyotoksikite**
- **Antimuskarinik etkiler**; göreme bulanıklığı, ağız kuruluğu, miksiyonda zorlanma, konstipasyon
- **Antihistaminik etkiler**; sedasyon, kilo alımı
- **Alfa 1 reseptör blokajı**; ortostatik hipotansiyon, anejkülasyon, sedasyon
- **Tremor**
- **Psikozlu** hastalarda ve **bipolar** hastalarda indirekt dopaminerjik etkilerinden dolayı **kullanılmamalı** veya dikkatli kullanılmalıdır.

Antidepresan Zehirlenmesi

- Antikolinergik bulgular
- Ajitasyon ve konvülsiyon
- Kardiyotoksik etki
- İntrakardiyak iletimde yavaşlama oluşturmalar (QT intervalinde uzama). Ölüm nedeni ventriküler aritmidir.

Tedavi

- Antiaritmik olarak da **lidokain** kullanılır. Ayrıca kardiyak aritmiyi engellemek için **IV NaHCO₃** uygulanması etkili bulunmuştur.
- Fizostigmin kullanılması kardiyak yan etkileri artırdığı ve epileptik nöbet gelişimini kolaylaştırdığı için artık kontrendikedir.

Kontrendikasyonları

- Dar açılı glokom
- Prostat hipertrofisi
- Karaciğer yetmezliği
- Epilepsi
- Tüm kalp hastalıkları

NA SELEKTİF TAD

Desipramin, nortriptilin, protriptilin, oksaprotriptilin, Amoksapin

Protriptilin

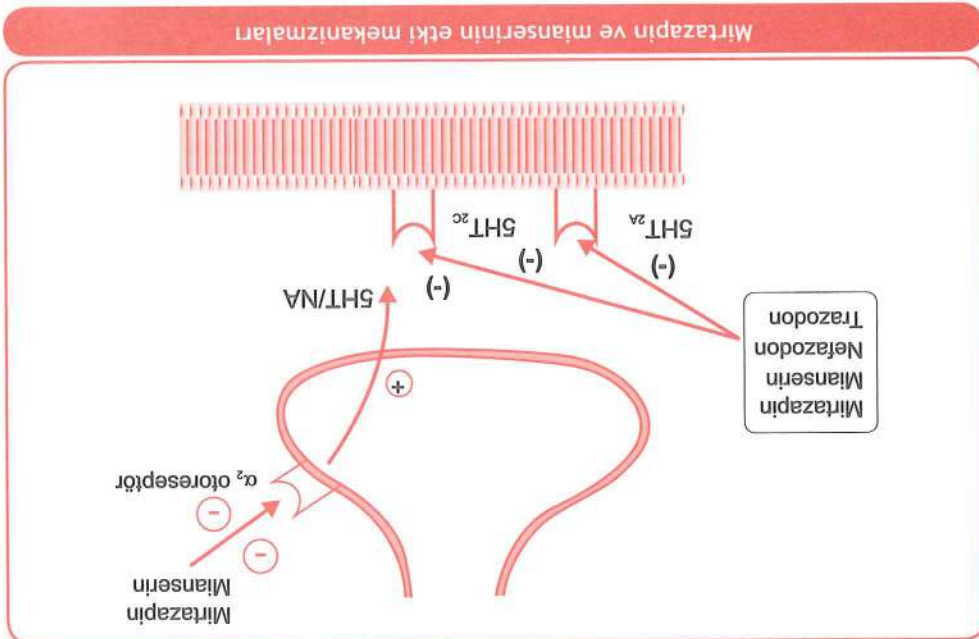
- Uzun etkili Antidepresandır ($t_{1/2} = 80$ saat). **Fluoksetin** (53 saat, aktif metaboliti ile 240 saat).

Amoksapin

- Amoksapin kimyasal yapı olarak **noradrenaline selektif TAD** yapısındadır. Ancak etki mekanizması bu grubun diğer üyelerinden farklıdır.
- Postsinaptik **dopamin 2 reseptör blokajı** yaparak etki gösterir.
- Antidepresan ve antipsikotik etkileri vardır.
- EPYE oluşturan tek Antidepresandır.
- **Prolaktin artışına bağlı** amenore, galaktore gibi yan etkiler oluşturmaz.

ATİPİK ANTİDEPRESANLAR

İlaç	Önemli özellik	Etki mekanizması
Nefazodon	En kısa etkili Sedatif etki güçlüdür.	Postsinaptik 5HT-2A, 2C reseptörlerinin blokajı+ Uptake blokajı
Trazodon	Sedatif etki güçlüdür, priapizm (+) İnsomnia tedavisi	Postsinaptik 5HT-2A, 2C reseptörlerinin blokajı+ Uptake blokajı
Mirtazapin	Antihistaminik etki güçlü en yüksektir ve en sedatiftir. Kilo alımına neden olur. Antimuskarinik etki yoktur. Nadiren agranülositoz oluşturmaz.	Alfa-2 otoreseptörü (presinaptik) bloke ederek sinaptik aralığa serotonin ve noradrenalin salınımını artırır.
Mianserin	Aplastik anemi oluşumu (+)	Dopamin ve daha az oranda NA Presinaptik noradrenalin ve dopamin sekresyonunu artırır.
Bupropion	Konvülsiyon (en fazla) Amfetaminlere benzer. Sedatif etki yoktur. Anksiyolitik olarak kullanılmamalıdır. Sigara iştahı azaltır. Obesite tedavisi (+) Seksüel disfonksiyonu çok az olur.	



SELEKTİF SEROTONİN RE-UPTAKE İNHİBİTÖRLERİ (SSRI)

- Serotoninin geri alımını bloke ederek, sinaptik kayraklarda serotonin biriktirirler.

SSRI'ların Etkileri ve Endikasyonları

- Antidepresan etki
- Obsesif-kompulsif hastalıkta oldukça güçlüdür.
- Panik bozukluklarının tedavisinde kullanılır.
- Anksiyete tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır.
- Bulimia nervosa tedavisinde oldukça etkilidir.
- Premenstrüel disforik bozuklukta kullanılır.
- Perimenapozal vazomotor semptomları azaltmak için kullanılır.
- İştahı baskılamak için kullanılabılır.

Dikkat!

- Nöropatik orjini kronik ağrı tedavisinde etkisiz olan antidepresanlar: SSRI'lardır.

SSRI'ların Yan Etkileri

- Kardiyotoksik, antimuskarinik, antihistaminik ve alfa blokaj etkileri azdır/yoktur.
- GİS semptomları (bulantı-kusma, en sık)
- Seküel disfonksiyon (libido azalması, Erekt disfonksiyon, Anorgazmi, Ejeküasyon inhibisyonu) oluşturmaz.
- Mikrozomal enzim inhibisyonu (CYP2D6)
- Uykusuzluk, irritabilite, olusumu izlenbilir.
- Özellikle gençlerde intihar riskini artırabilir.
- Düz affekt

SSRI Grubu İlaçlar

Fluoksetin

- En uzun etkili olanıdır. Aktif metaboliti vardır.
- Aniden kesilmesi diğer antidepresanların tersine daha az yoksunluk sendromu oluşturmaz.

- 5-HT re-uptake'ini en güçlü bloke eden antidepressan ilaçtır. En kısa etkili olandır.
- Aktif metabolit oluşturmaz.
- Konjenital kardiyak malformasyonlara neden olabildiği bildirilmiştir.
- Kesilmesi çok şiddetli yoksunluk oluşturmaz.

Sitalopram

- 5-HT re-uptake'ine en selektif olan antidepressan ilaçtır. Aktif metabolit oluşturmaz. Uzun QT sendromuna neden olabilir. Premenstrüel disfori tedavisinde de kullanılır. SSRI'lar arasında daha az ilaç etkileşimine girendir.

Sertalin

- Belirgin preistemik eliminasyona uğrar.

Fluvoksamin

- Aktif metabolit oluşturmaz. Biyoyararlanımı yüksektir. Sadece obsesif kompulsif hastalıkta kullanılır.

Aktif metabolit oluşturmayan SSRI'lar

- Bu nedenle etki süreleri kısadır.
- Sitalopram
- Fluvoksamin
- Paroksetin

Sibutramin

- Daha çok 5-HT re-uptake'ini bloke eden ve obezite tedavisinde kullanılan sibutramin kardiyak yan etkiler nedeniyle artık kullanılmamaktadır.

Vilazodon:

- 5-HT_{1A} reseptör parsiyel agonistidir. 5-HT uptake blokeridir.

Serotonin Sendromu

- Serotonin aktivitesini değiştiren iki ilacın birlikte alınmasıyla gerçekleşir. Özellikle serotonin reuptake inhibitörleri ile MAO inhibitörlerinin birlikte kullanılmasıyla ortaya çıkan ve hayati tehlike yaratan bir durumdur.

Serotonin sendromu: Ajitasyon, ataksi, terleme, ateş, hiperrefleksi, miyoklonus, titreme ve mental bozukluklar.

SELEKTİF NORADRENALİN RE-UPTAKE İNHİBİTÖRLERİ

Noradrenalin Re-Uptake'ine daha selektif olan antidepressanlar:

- Atomoksetin
- Reboksetin
- Protriptilin
- Desipramin
- Maprotilin
- Oksaprotilin
- Lofepramin
- Nortriptilin

Reboksetin/Atomoksetin

- Depresyon tedavisinde kullanılan selektif noradrenalin geri alım inhibitörleridir.
- Bu ilaçlar dikkat eksikliği tedavisinde de kullanılır.

SELEKTİF SEROTONİN / NORADRENALİN RE-UPTAKE İNHİBİTÖRLER (SNRI)

Venlafaksin / Desvenlafaksin / Milnasipran / Levomilnasipran / Duloksetin

- **Muskarınik, histaminergic ve alfa adrenergic reseptör blokajını en az yavan (reseptörler en az bağlanan) antidepressandır.**
- **Venlafaksin'in kesilmesi şiddetli yoksunluk oluşturur.** Venlafaksin diyastolik hipertansiyon oluşturur.
- **Duloksetin;** depresyon, anksiyete tedavisinde, **fibromiyalji, otizm, nöropatik ağrı** ve stres inkontinans tedavisinde kullanılır.
- **Milnasipran;** sadece fibromiyalji tedavisinde kullanılır.
- **Desvenlafaksin:** Kronik ağrılarda etkilidir.

Van Etkiler: Van etki profili SSRI'lara benzer. Konstüpsiyon oluşabilir.

MAO İNHİBİTÖRLERİ

Non-Selektif MAO İnhibitörleri (* Tranilsipromin, Pargilin, ** Fenzin, * Isokarboksazid, Nialamid)

- MAO-A ve MAO-B enzimini irreversibl olarak inhibe ederler.
- Antidepressanlar içinde **SSRI'lar ile birlikte en belirgin seküel disfonksiyon oluşturan gruptur.** Bu ilaçlar **tiramin içeren yiyeceklerle beraber kullanılmamalıdır.**
- Non-selektif MAO inhibitörleri noradrenalin, serotonin ve tiramin seviyelerinde artışa ve tiramin reaksiyonuna (hipertansif kriz) neden olabilmektedir.

Van Etkiler

- **Tiramin reaksiyonu (+).**
- **Serotonin sendromu,** riskini arttırdığı için; SSRI, SNRI, TAD, opiyat agonistler ve bupropion ile birlikte kullanılmaz.
- Kilo alımı
- **Ortostatik hipotansiyon**

Selektif MAO-A İnhibitörleri

(* Moklobemid/Eprobemid/Brofaramin/Pirlindol/Toloxatone)

- Selektif MAO-A inhibitörleridir. *Reversibl inhibisyon oluşturur.
- **Etkisi daha gabuk başlar (10 gün içinde).**
- **Atipik depresyonda kullanılır.**
- Sağlam kişilerde kullanılırsa **psşik stimülasyon** yapabilirler.
- **Antikolinergic yan etkisi yoktur.**
- Non selektif MAO inhibitörlerinden farklı olarak **tiramin reaksiyonuna** yol açma ihtimali son derece düşüktür.

Selektif MAO-B inhibitörü: (Selegilin)

- Selegilin irreversibl MAO-B enzim inhibisyonu oluşturur. Yüksek dozlarda selegilin MAO-A enzim inhibisyonunda oluşturur. Parkinson ve depresyon tedavilerinde kullanılır.

DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ

- **Vortoksetin:** Etki mekanizmaları karmaşıktır ve Serotonin modulatorü ve stimulatorü olarak isimlendirilir. Serotonin uptake blokeri, 5HT1A reseptör agonisti, 5-HT-1D, 5HT-3, 5HT-7 antagonistidir. Majör depresyon tedavisinde kullanılır.
- **Agomelatin:** Melatonin 1-2 reseptör (MT1-2 rsp) agonisti, antidepressan ilaçtır.

EKT (ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİ)

- Antidepresan ilaçlara cevap vermeyen (özellikle intihar eğilimi bulunanlarda) ve akut manideki hastalarda oldukça etkilidir.

Sınıf / ilaç	Antidepresanların yan etkileri									
Nor-adrenalin reuptake inhibitörleri	Uptake/transmitter	Ajitasyon	Epilepsi	Sedasyon	*TA ↓	*M ↓	GİS	Kilo	Seksiyel	Kardiyak
Amitriptilin	NE, 5HT	0	2+	3+	3+	3+	0/+	2+	2+	3+
Klomipramin	NE, 5HT	0	3+	2+	2+	3+	+	2+	3+	3+
Doksepin	NE, 5HT	0	2+	3+	2+	2+	0-+	2+	2+	3+
Imipramin	NE, 5HT	0/+	2+	2+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+
Trimipramin	NE, 5HT	0	2+	3+	2+	3+	0/+	2+	2+	3+
Amoksapin	NE, DA	0	2+	+	2+	+	0,+	+	2+	2+
Desipramin	NE	+	+	0/+	+	+	0/+	+	2+	2+
Maprotilin	NE	0/+	3+	2+	2+	2+	0/+	+	2+	2+
Nortriptilin	NE	0	+	+	+	+	0/+	+	2+	2+
Protriptilin	NE	2+	2+	0/+	+	2+	0/+	+	2+	3+
Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)										
Sitalopram	5HT	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
Essitalopram	5HT	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
Fluoksetin	5HT	+	0/+	0/+	0	0	3+	0/+	3+	0/+
Fluoksamin	5HT	0	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
Paroksetin	5HT	+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
Sertralin	5HT	+	0	0	0	0	3+	0	3+	0
Venlafaksin	5HT, NE	0/+	0	0	0	0	3+	0	3+	0/+
Atipik antidepresanlar										
Atomoksetin	NE	0	0	0	0	0	0/+	0	0	0
Bupropion	DA, 2NE	3+	4+	0	0	0	2+	0	0	0
Duloksetin	NE-5HT	+	0	0/+	0	0	0/+	0/+	0/+	0/+
Mirtazapin	5HT-NE	0	0	4+	0/+	0	0/+	0/+	0	0
Nefazodon	5HT	0	0	3+	0	0	2+	+	+	0/+
Trazodon	5HT	0	0	3+	0	0	2+	+	+	0/+
MAO inhibitörleri										
Fenelzin	NE-5HT, DA	0/+	0	+	0	0	0/+	+	3+	0
Tranilcipromin	NE-5HT, DA	2+	0	0	+	0	0/+	+	2+	0
Selegilin	DA, 2NE, 5HT	0	0	0	0	0	0	0	+	0

NE: noradrenalin (norepinefrin), 5HT: serotonin, DA:dopamin, **TA ↓: Hipotansif etkiler, *M↓: Antimuskarinik etkiler
0: İhmal edilebilir, 0/+ : minimal, +: hafif, 2+: orta, 3+: orta şiddetli, 4+: şiddetli

ANTİMANİK İLAÇLAR

Antidepresanların en fazla ve en az oluşturdıkları etkiler

- En kardiyotoksik -----> TAD
- En antikolinergik -----> TAD
- En az antikolinergik -----> SSRİ / SNRI / Atipikler
- En hipotansif -----> Amitriptilin
- En az hipotansif -----> SSRİ / SNRI / Atipikler
- En konvülsan / ajitatif -----> Bupropion / Maprotilin
- En fazla seküel disfonksiyon -----> SSRİ'lar / Non-selektif MAO inhibitörleri
- En az seküel disfonksiyon -----> Bupropion / Mirtazapin

LİTYUM (LI)

- **Bipolar** hastalığın tedavisinde kullanılır.
- GIS'den emilimi tamdır. (**Oral biyoyararlanım % 100**)
- Ekstrasellüler sıvıda dağılır. Total vücut hacmine yakın dağılım hacmi vardır. %95 idrarla atılır.
- t_{1/2}'si 24 saattir.
- **Terapötik aralığı dardır (Böbreklerden glomerüler filtrasyon ile atılır).**

Endikasyonları

- **Mani tedavisinde kullanılır ve bu etkisi 1-2 hafta sonra ortaya çıkar.** Bu ilaç uzun süreli kullanımdan sonra bire kesilmemelidir. **Suicidal** davranışlar ve mani rekürrensi oluşabilir.
- **Dirençli psikoz** (AP'lerle kombine edilerek) ve **depresyon** tedavisi (AD'lerle kombine edilerek)

Lityumun Etki Mekanizması

- **Lityum aynen Na⁺ gibi hücre içine girer ve Na⁺'un yerine aksiyon potansiyeli oluşturur.** Lityum sodyum pompasının substratı değildir ve membran potansiyelinin devamını sağlayamaz ve sonuçta **depolarizasyona bağlı** blokaj yapar.
- Gs ve Gi tip G proteinlerini baskılar.
- Fosfolipaz A₂ ve COX-2 seviyelerini baskılar.
- Kolinergik aktiviteyi artırır.
- NA ve dopamin salınımını azaltır.
- 5-HT_{1A} ve B reseptörlerine bağlanarak serotoninin saliverilmesini artırır.

Lityumun etkili olduğu enzimler

Enzim	Etki
Inozitol monofosfat	• IP3 sirkülasyonundaki bir enzim • Lityum IP3 substratının oluşmasını engeller. konsantrasyonunda azalma oluşturmaz.
Inozitol polifosfat 1-fosfat	• IP3 sirkülasyonundaki bir enzim • Lityum IP3 substratının oluşmasını engeller.
Bifosfat nükleotidaz	• AMP üretiminde yerli vardır. Lityum bu enzimi inhibe eder ve nefrojenik insipitus oluşturmaz.
Fruktoz 1,6-bifosfat	• Glukoneogenezdeki bir enzim • Etki bilinmiyor.
Fosfolukomutaz	• Glukoneolizisteki bir enzim • Etki bilinmiyor.
Glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3)	• GSK-3 nöroprotektif ve nörotrofik süreçleri sınırlandıran enzimdir. Lityum bu enzimi bloke eder. Hipokampal B catenin seviyesinde artış ve uygun durum stabilizasyonuna neden olur. Valproik asitle GSK-3β'yi inhibe eder.
Bcl-2 gen ekspresyonunda artış.	• Bcl-2 gen ekspresyonunda artış nöronal dejenerasyon ve apoptoza karşı koruma sağlar. Lityum ve valproik asit Bcl-2 ekspresyonunu arttırmaz.

Lityumun Yan Etkileri

Gebelik / Laktasyon	Diger	KVS	SSS
• Teratojenite (D kategorisi) • Ebssteın anomalisine neden olabilir • Sütle alım: Gevşek bebek sendromuna (floppy baby) neden olabilir.	• Hipotiroidi / Guatr • Nefrojenik diyabetes insipidus, polüri • Lökoitoz • Dermatit, follikülit, alopesi • Hiperparatiroidi	• Hipotansiyon • Ödem, kilo alımı • EKG bozuklukları (T dalgası düzensizliği, sinüs bradikardi, AV blok)	• Tremor • Ataksi • Afazi • Dizartri • Hiperrefleksi

Lityumun İlaç Etkileşimleri

Lityum, nöromusküler blokörlerin kas gevşetici etkinliğini, nöroleptiklerin ekstrapiramidal yan etkilerini ve malign nöroleptik sendrom riskini artırır.

Akut Lityum İntoksikasyon

➤ Şiddetli diyare, konvülsiyonlar, hipotansiyon, fokal nörolojik defisitler ve koma gelişir.

Lityumun plazma düzeyini artıranlar:	Lityumun plazma düzeyini azaltanlar:
• Dehidrasyon, hiponatremi • Tiazid grubu diüretikler • ACE inhibitörleri • NSAİİ (aspirin, asetaminofen ve sulindak hariç) • Renal yetmezlik • Anjiyotensin 2 reseptör blokörleri • Loop diüretikler • Triamteren, amilorid, spironolakton	• Teofilin ve aminofilin • Ozmotik diüretikler • Gebelik • Karbonik anhidraz inhibitörleri (asetazolamid)

SPOT BİLGİLER

- Trisiklik antidepressan etki mekanizması... Uptake I blokajı (serotonin, noradrenalin ve dopamin etkisinde artış)
- Trisiklik antidepressan ilaçların en sık oluşturdıkları yan etkiler... Antikolinerjik yan etkiler
- Trisiklik antidepressan zehirlenmesinde en önemli ve sık ölüm nedeni... Ventriküler aritmi
- Özellikle enürezis noktürna, gocukluk çağı depresyonda tercih edilen trisiklik antidepressan... Imipramin
- Antikolinerjik yan etkisi en fazla olan ve analjezik etkisi olduğu için kronik ağrı sendromlarında kullanılan trisiklik antidepressan... Amitriptilin
- Anti-obesyonel etkisi en güçlü olan trisiklik antidepressan... Klomipramin
- TAD zehirlenmesinde kontrendike olan... Fizostigmin (kardiyotoksisiteyi artırır ve konvulziyonu kolaylaştırır)
- TAD zehirlenmesinde kullanılan ilaçlar... NaHCO_3 (sodyum bikarbonat) ve Lidokain
- En uzun etkili antidepressanlar... Fluoksetin (240 saat, aktif metabolit), protriptilin (80 saat)
- Atipik antidepressanlar hangileri... Nefazodon, trazodon, mirtazapin, mianserin, bupropion
- En kısa etkili antidepressan... Nefazodon
- Kronik insomnia tedavisinde kullanılan antidepressan... Trazodon
- Priapizm (ağrılı ereksiyon) oluşturan antidepressan... Trazodon
- Alfa2 otoreseptör blokörü olan antidepressanlar... Mirtazapin, mianserin
- Antihistaminik etki güçlü en yüksek olan ve en fazla sedasyon oluşturan antidepressan... Mirtazapin
- Aplastik anemi yapabilen antidepressan... Mianserin
- 5HT_{2A} blokajı yapan antidepressanlar... Nefazodon, trazodon, mirtazapin, mianserin
- Dopamin ve daha az oranda da NA re-uptake'ine blokör etkisi belirgin olan antidepressan... Bupropion
- Konvulziyonu en fazla yapan, seksüel disfonksiyonu çok az yapan, istahı azaltan ve sigara bağımlılığı tedavisinde kullanılan... Bupropion
- Antipsikotik etkisi belirgin olan, EPYE oluşturan tek antidepressan... Amoksapin

- Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) kimlerdir... Fluoksetin, sitalopram, paroksetin, vilazodon, sertralın, sibutramin
- Aktif metabolit oluşturmayan ve kısa etkili olan SSRI'lar... Paroksetin, sitalopram, fluoksetamin, vilazodon, sertralın, sibutramin
- İlaç etkileşimine en az giren SSRI... Sitalopram
- SSRI'ların avantajları... H₁, M₁, Alfa₁ blokajı ve kardiyotoksik etki az
- SSRI'ların dezavantajları... CYP inhibityonu, GI's intoleransı, seksüel disfonksiyon, düz afekt fenomen, gençlerde suisid riskinde artış
- SSRI'lara ait en sık oluşan yan etki... Gastrointestinal sistem intoleransı
- SSRI + 5HT_{1A} reseptör agonisti... Vilazodon, vortiksetin (serotonin modülörü)
- Bulimia nervosa tedavisinde tercih edilen antidepressan ilaç grubu... SSRI
- Atomoksetin, Reboksetin hangi grup antidepressandır... Selektif norepinefrin reuptake inhibitörü (Dikkat eksikliği (hiperkinetik çocuk hastalığı) sendromu tedavisinde kullanılırlar).
- Selektif serotonin noradrenalin re uptake inhibitörleri nelerdir... Venlafaksin (reseptörlere en az bağlanan, diyastolik hipertansiyon yapan), duloksetin ve milnasipran (fibromyalji tedavisi)
- Non-selektif MAO enzim blokörü... Tranilisipromin, pargilin, fenelzin, isokarboksazid
- MAO-A enzim selektif blokörü... Moklobemid, Brofaramin (etkileri gabuk başlar ve atipik depresyonda kullanılırlar)
- En kardiyotoksik ve antikolinerjik antidepressan ilaç grubu... Trisiklik antidepressanlar
- En az antikolinerjik etkisi olan antidepressanlar... Venlafaksin ve SSRI'lar
- En hipotansif antidepressan... Amitriptilin
- En az hipotansif antidepressanlar... Venlafaksin ve SSRI'lar
- En fazla seksüel disfonksiyon oluşturan antidepressan ilaç grubu... SSRI, non selektif MAO inhibitörleri
- En az seksüel disfonksiyon oluşturan antidepressan ilaç grubu... Bupropion
- Mani / Bipolar hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar... Litium, antiepileptik (karbamazepin, valproik asid, lamotrigim...), antipsikotik (klozapin haric...), hipnosedatif
- İnözitol monofosfat enzim inhibitörü... Litium
- Moleküler yapısı sodyuma çok benzeyen ve depolarizasyonu bloke yapan ilaç... Litium
- Litiumun nefrojenik DI yapmasının nedeni... Bifosfat nükleotidaz enzim inhibityonu

- Poliüri, ödem, tremor, ataksi, atazi, hiperrefleksi gibi gestiti SSS yan etkileri, hipotiroidi ve lökositöz oluşturan antitmanik... Litium
- Emziren kadınlarda anne sütüyle bebeğe geçerse gevşek bebek sendromu oluşturan... Litium
- Hamile kadınlarda kullanılırsa fetusta Ebstein anomalisi yapabilen... Litium
- Plazma litium düzeyini arttıran... Tiazid grubu diüretikler, hiponatremi, renal yetmezlik, NSAİİ (aspirin, asetaminofen hariç)
- Plazma litium düzeyini azaltanlar... Teofilin, aminofilin, osmotik diüretikler, karbonik anhidraz enzim inhibitörleri (asetazolamid), aspirin, asetaminofen

SORULAR

1. Amitriptilin intoksikasyonu nedeniyle acil servise getirilen bir hastada aşağıdakilerden hangisinin görüme olasılığı en azdır?

Doğru cevap: D

2. Aşağıdaki antidepressan ilaçlardan hangisinin antimuskarinik etkisi en azdır?

Doğru cevap: D

3. Histamin H₁ reseptörleri – Gastrointestinal sistem harekettiriliğinde azalma
II. Muskarnik asetilkolin reseptörleri – Ağız kuruluğu
III. α₁-adrenenlik reseptörler – Uykü hâli
Trisiklik antidepressanların bloke ettikleri reseptörler ve bu bloke sonucunda oluşan yan etkilerle ilgili yukarıdaki eşleştirmelerden hangileri doğrudur?

Doğru cevap: E

- A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve III
E) II ve III

4. Yirmi altı yaşındaki kadın hasta, garpınlı hissi ve ellerinde titreme yakınmalarıyla acil servise getiriliyor. Öyküsünden, daha önce bilinen hastalığı olmadığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde ajite olduğu gözlenen hastada, yüzde kızama ve ciltte kuruluk tespit ediliyor. Kan basıncı: 145/95 mmHg, nabız: 128/dakika, vücut sıcaklığı: 39,1 °C olarak bulunan hasta, yaklaşık 5 saat önce intihar amaçlı ilaç aldığını söylüyor.
Bu hastanın içtiği en olası ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

Doğru cevap: B

- A) Asetilsalisilik asit
B) Amitriptilin
C) Morfin
D) Digoksin
E) Diazinon

5. Aşağıdakilerden hangisi antidepressan etkisi de olan antipsikotik ilaçtır?

Doğru cevap: D

- A) Alprazolam
B) Sertindol
C) Sertralın
D) Amoksaplin
E) Atomoksetin

6. Aşağıdaki antidepressan ilaçlardan hangisi vücutta aktif metabolit oluşurmaz?

Doğru cevap: B

- A) Klomipramin
B) Paroksetin
C) Sertralın
D) Fluoksetin
E) Trazodon

7. Depresyon tedavisinde kullanılan mirtazapin ile ilgili aşağıdakilerden hangileri yanlıştır?

Doğru cevap: D

- A) Atipik bir antidepressandır.
B) Histamin H₁ reseptörlerini bloke eder.
C) Bellingin sedatif etkisi vardır.
D) Bellingin antikoagulant etkisi vardır.
E) Serotonin 5-HT₂ reseptörlerini bloke eder.

8.

- I. Anksiyolitik etki
II. Antidepressan etki
III. İştah baskılayıcı etki
IV. Analjezik etki
V. Sedatif etki
Selektif serotonin reuptake inhibitörleri yukarıdaki etkilerden hangisilerini oluşturmak için kullanılmaz?

Doğru cevap: E

- A) I ve II
B) I ve IV
C) II ve III
D) III ve V
E) IV ve V

9. Depresyon tedavisinde kullanılan sertalin ve fluoksetinin etki mekanizmasıyla ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

Doğru cevap: D

- A) 5-HT_{1A}reseptörlerini bloke ederek sinapsta 5-HT düzeyini artırır.
B) 5-HT taşıyıcısını aktive ederek sinapsta 5-HT düzeyini artırır.
C) 5-HT_{1D} reseptörlerini uyarak sinapsta 5-HT düzeyini artırır.
D) 5-HT taşıyıcısını inhibe ederek sinapsta 5-HT düzeyini artırır.
E) 5-HT_{1A}reseptörlerini aktive ederek sinapsta 5-HT düzeyini artırır.

10. Statikok enfeksiyonu nedeniyle linezolid kullanan bir hastada başka bir nedenle yeni bir ilacın tedavie eklenmesi sonrasında ateş, titreme, ajiltasyon, kalp çarpıntısı, baş ağrısı ve hipertansiyon gelişmiştir.

Bu hastanın tedavisine eklenen ilacın aşağıdakilerden hangisi olması en olasıdır?

- Doğru cevap: C**
- A) Proporanolol
B) Asetaminofen
C) Fluksetin
D) Losartan
E) Karbamazepin

11. Serotonin ve dopamin'e kıyasla, noradrenalin için daha selektif bir geri alım inhibitörü olan antidepressan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: D**
- A) Sertralin
B) Trazodon
C) Imipramin
D) Reboksetin
E) Venlafaksin

12. Muskarinik, H1 histaminerek ve alfa1 adrenerjik reseptörlere en az bağlanan antidepressan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: C**
- A) Maprotilin
B) Imipramin
C) Venlafaksin
D) Doksepin
E) Amitriptilin

13. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, bipolar (manikdepresif) bozukluğun tedavisinde öncelikli bir seçenek değildir?

- Doğru cevap: E**
- A) Karbamazepin
B) Lamotrin
C) Litium karbonat
D) Valproik asit
E) Duloksetin

14. Ağrı ve distorl semptomlarını iyileştirmek amacıyla fibromiyali tedavisinde kullanılan ve serotonin – noradrenalin geri alım inhibitörü olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: C**
- A) Netazon
B) Vortoksetin
C) Milnasipran
D) Fluvoksamin
E) Ziprasidon

15. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin antidepressan etkinliği MAO-A enziminin inhibisyonuna bağlıdır?

- Doğru cevap: C**
- A) Bupropion
B) Milanserin
C) Moklobemid
D) Maprotilin
E) Fluksetin

16. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin litium ile inhibisyonu, nefrojenik diyabetus inspidus gelişme riskini artırır?

- Doğru cevap: C**
- A) Inozitol monofosfat
B) Inozitol polifosfat 1-fosfat
C) Bifosfat nükleotidaz
D) Glikojen sentaz kinaz-3
E) Fruktoz 1,6-bifosfat

17. Litiumun yan etkisi olmayan aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: C**
- A) Hipotroidi
B) Guatr
C) Oligüri
D) Ebsstein anomali
E) Ekzoftalmus

18. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin kullanımını sırasında ilaca bağlı agranulositosis tablosu en az olasılıkla görülür?

- Doğru cevap: E**
- A) Fenilbutazon
B) Karbimazol
C) Klozapin
D) Sülfonamidler
E) Litium

Yükaradakilere hangileri litiumun plazma düzeyinin düşmesine neden olur?

- Doğru cevap: E**
- I. Kaptopril
II. Indometazin
III. Amilorid
IV. Teofilin
V. Mannitol

20. Aşağıdakilerden hangisi amfetamin türevi olduğu için sedasyon oluşturmaz?

- Doğru cevap: C**
- A) Aripirazol
B) Klorpromazin
C) Bupropion
D) Difenhidramin
E) Trazodon

21. Majör depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: B**
- A) Duloksetin, norepinefrin ve serotonin geri alım inhibitörüdür.
B) Bupropion, presinaptik serotonin salıverilmesini artırır.
C) Sitapram, selektif serotonin geri alım inhibitörüdür.
D) Trazodon, 5HT₂ reseptör antagonistidir.
E) Fenzetin, monoamin oksidaz-A enzimini inhibe eder.

22. Antidepressan ilaçlar ve etki mekanizmaları ile ilgili şıklardan hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: C**
- A) Duloksetin – Noradrenalin ve serotonin geri alım blokajı
B) Trazodon – Postsinaptik 5-HT_{2A} reseptör blokajı
C) Milnazepin – Serotonin geri alım blokajı
D) Milanserin – Presinaptik alfa-2 (α-2) adrenerjik reseptör blokajı
E) Moklobemid – MAO A enzim inhibisyonu

- Hem Na^+ hem de Ca^{2+} kanallarını bloke eder. Böylelikle membran stabilizasyonuna ortaya çıkartır. SSS'yi deprese etmez. GABA ve glutamat sistemini etkilemez (terapötik dozlarda).
- Parsiyel nöbetlere ve grand-mal epilepsiye karşı en etkili ilaçtır.
- Absans tipi nöbetlere etkisizdir ve hatta durumu kötüleştirir.
- Nevralji ve migren profilaksisinde etkilidir.

Fenitoinin Yan Etkileri

- Vestibulo-serebellar sistemde disinhibisyon (denge kaybı, ataksi, dizatri, diplopi, nistagmus), serebellar atrofi
- Gingiva hipertrofi
- Hirsutizm
- Osteomalazi
- Megaloblastik anemi (folik asid eksikliğine bağlı)
- Kanama: Hipoprotrombinemi (Faktör II) (Vitamin K eksikliğine bağlı gelişir)
- Yaygın LAP → Hodgkin lenfoma
- Insülin salınımında azalma ve diyabetojenik etki (hiperglisemi)
- ADH salınımında azalmaya bağlı polüri
- Periferik nöropati
- Gastrointestinal sistem semptomları
- Steven Johnson
- Trombositopeni, agranülositoz, nötropeni, lökopeni
- Parenteral uygulamada ekstremitelerde morarma oluşturmaya ("purple glove syndrome").
- Periferik nöropati ve derin tendon refleksinde azalma oluşturmaya.

Bazı antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin, valproik asid, fenobarbital), fetal anormal insidansını artırır. En teratojen olanı trimetadiondur. Gabapentinin gebelik kategorisi C'dir. Lamotriginin ve levetirasetam gebelikte konjenital malformasyon ve doğacak bebekte kognitif fonksiyon bozukluğunu diğerler antiepileptiklere göre daha az oluşturmaya.

MEFENİTOİN / ETOTİN

Fenitoin türevi yeni ilaçlardır.

KARBAMAZEPİN

- Sodyum kanal blokajı yapar. GABA ve glutamat sistemini etkilemez. Adenozin agonistidir. Aktif metaboliti (10,11-epoksi karbamazepin) vardır.
- Fenitoinin kullanıldığı tüm epilepsi türlerinde ilk tercihtir.
- Trigeminal ve glossofarengeal nevraljide en tercih edilen ilaçtır.
- Vazopressin reseptör aktivitesini arttırdığı için santral diabetes insipidus tedavisinde kullanılır.
- Portfiri hastalarda kullanılmamalıdır.
- Aplastik anemi, agranülositoz, deri reaksiyonları, hipersensitivite, LAP, ve su intoksikasyonu (hiponatremi, ozmolarite azalması) oluşturmaya.
- Antikolinerjik etkiler oluşturmaya.
- Okskarbazepin: Karbamazepin türevidir. Aktif metabolitine dönüşerek etki eder.

FENOBARBITAL

- Parsiyel ve tonik klonik nöbet tedavisinde kullanılır. **Etki süresi en uzun** antiepileptiktir.
- **(primidon ile birlikte).**
- **GABA_A reseptör** aktivitesini artırır. Glutamat **AMPA-kainat** reseptör aktivitesini baskılar.
- Fenitoinin kullanıldığı epilepsi türlerinde gocuklarda tercih edilir.
- **Febril konvülsiyon profilaksi tedavisinde ilk tercihlerden** birisidir (valproik asitte ilk tercihlerden birisidir).

PRIMIDON

- **Vücutta fenobarbitale dönüşür.**

ETOSÜKSİMİD

- **T tipi Ca²⁺ kanal blokörüdür.**
- **Dar spektrumludur.**
- **Absans tipi** nöbetlerin primer ilacıdır. Tonik - klonik nöbetlerde etkisizdir.
- Hipnosedatif etkili epilepsi ilaçlarına göre kesilmesi daha hızlı ve kolaydır.
- **Parkinson, lupus, aplastik anemi** oluşturabilir.

Absans nöbetlerinde kullanılan ilaçlar

- Etosüksimid
- Valproik asid
- Lamoitrigin
- Klonazepam
- Levetiracetam
- Zonisamid
- Asetazolamid
- Trimetadion

SODYUM VALPROAT (VALPROİK ASİT)

- Oral biyoyararlanım % 100'dür.

Etki mekanizmaları

- Valproik asitin etki mekanizmaları
- Na ve T tipi Ca²⁺ kanal kanallarını bloke eder.
- GABA transaminaz enzim inhibitörüdür (GABA yıkımını azaltır).
- Yüksek dozda; glutamik asid dekarboksilaz enzim aktivatörüdür (GABA sentezini artırır).
- GABA geri alım blokajı oluşturur.
- Glutamat NMDA blokajı (+)
- Histon deasetilaz enzim inhibisyonu oluşturur.

- **En geniş spektrumlu** antiepileptiktir. Hem grand-mal hem de absans nöbetlerinde etkilidir.

- **Miyoklonik** nöbetlerde **en etkili** ilaçtır.

Yan etkiler

- **İdiosenkratik fatal hepatit ve pankreatit**
- **Ketoasidoz ve hiperamonyemi**
- Teratojenite (spina bífida sıklıkla görülür).
- Gebelikte kullanılırsa, bebekte IQ'da düşüklük yaratır.
- **Mikrozomal enzimleri inhibe eder.**

BENZODİAZEPLİNLER

- **GABA_A reseptöründe α - γ (gamma) subüniti** arasına bağlanarak etki oluşturmurlar.
- **Klonazepam ve klorazepat profilaktik** tedavide kullanılırlar.
- **Klonazepam:** Absans ve gocuklarda miyoklonik nöbetlerde kullanılır.
- **Lorazepam, diazepam:** Status epileptikus

- **Klorazepat:** Parsiyel nöbet
- **Klobazam:** İki yas üstü çocuklarda Lennox-Gastaut sendromu tedavisi
- **Nitrazepam**

GABAPENTIN / PREGABALIN

- GABA analogu ilaçlardır.
- **GABA reseptörlerini uyarmazlar, GABA salınımını artırarak etki oluştururlar.**
- **Ca²⁺ kanallarının α_2 ve δ_1 subunitine** bağlanırlar.

- **Metabolize edilmeyenler.** Plazma proteinlerine bağlanmazlar. **Renal** yolla atılırlar. Diğer ilaçlarla **ilaç etkileşimi yoktur.**

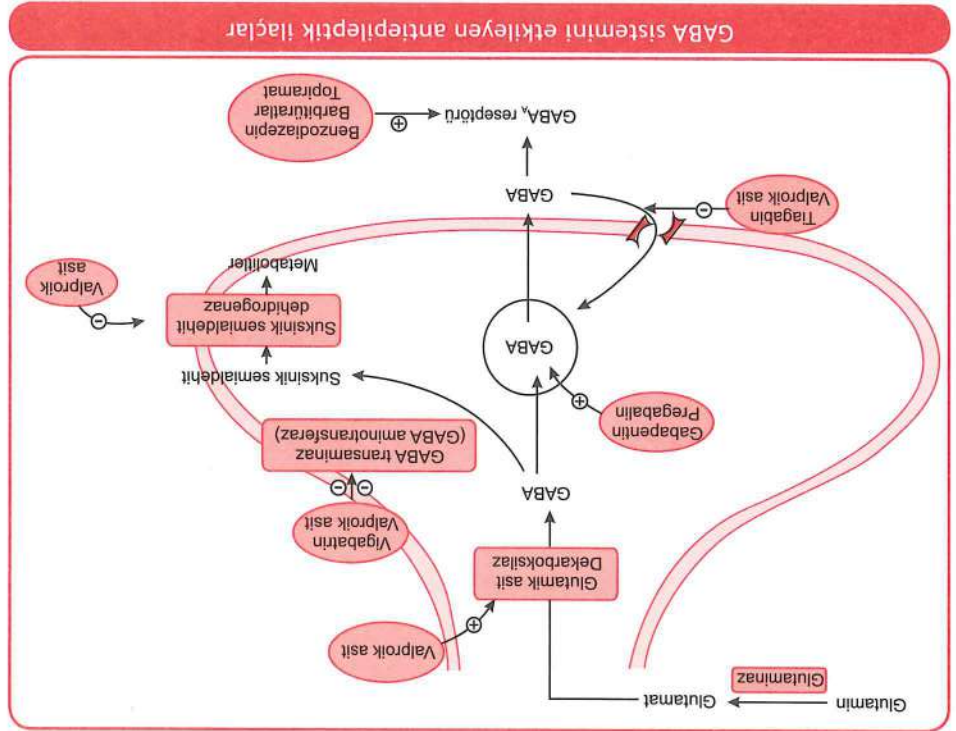
- **Gabapentin;** migren, huzursuz bacak sendromu, **kronik ağrı** ve bipolar hastalık tedavisinde kullanılır.

- **Pregabalin nöropatik ağrı** tedavisinde kullanılır.

VIGABATRİN (VİNİL-GABA)

- GABA analogudur. **GABA aminotransferaz** (transaminaz) enzimini **inhibe** ederek GABA yıkımını baskılar. **Görme alanı defekti**, psikoz ve **kilo alımına** neden olabilir.

Metabolize edilmeden renal yolla atılır.



FELBAMAT

- Glutamat **NMDA** reseptör antagonisidir. **Aplastik anemi** oluşturur.

LAMOTRİCİN

- **Glutamat sekresyonunu baskılar. Na⁺ kanal blokajı** oluşturur. **Folat** antagonisidir.
- Generalize tonik-klonik, parsiyel ve Lennox-Gastaut sendromunda kullanılır.
- Valproik asitten sonra **2. geniş spektrumludur**. Stevens Johnson oluşturabilir.

LEVETİRASETAM / BRIVARASETAM

- Sinaptik veziküller protein SV2A'ya bağlıdır.
- CYP (Sitochrom P₄₅₀) enzim sistemi ile metabolize olmaz. Bu yüzden antikoagülanlar, oral kontraseptifler ve antiepileptik ilaçlarla ilaç etkileşimine girmez.
- Teratojenik etkisi azdır.

Antiepileptik ilaçların mikrozomal enzimler üzerine etkileri		
Mikrozomal enzim ve glukuronil transferaz enzimlerini indükleyenler	Mikrozomal enzim ve glukuronil transferaz enzimlerini inhibe eden	Mikrozomal enzim ve glukuronil transferaz enzimlerini etkilemeyenler
• Fenitoin • Karbamazepin • Fenobarbital • Primidon • Felbamet (CYP3A4)	• Valproik asid • Stiripentol (CYP3A4) • Fenitoin (CYP2C9)	• Levetiracetam • Lacosamid • Gabapentin • Pregabalin

TIAGABİN

- GABA gerilimini inhibe eder.

STİRİPENTOL

- Orfan bir ilaçtır. Aromatik bir alkoloidür. Barbitürat benzeri GABA_A reseptör aktivitesini artırır. GABA düzeyini de artırabilir. Dravet's sendromunun tedavisinde kullanılır.

PERAMPANEL

- AMPA reseptör nonkompetitif antagonistidir. İntihar eğilimi, kilo alımına neden olabilir.

EZOĞABİN (RETİGABİN)

- K⁺ kanal aktivatörüdür. Voltaaj bağımlı K⁺ iyon kanallarının (KCNQ) allosterik aktivatörüdür. Retina ve ciltte mavi diskolorasyon oluşturur.
- Parsiyel nöbet tedavisinde kullanılır.
- QT uzaması, halusinasyon, idrar yapma güçlüğü ve intihar eğilimi önemli yan etkileridir.

TOPİRAMAT

- Sodyum kanal inhibisyonuna neden olur. GABA_A reseptör aktivitesini artırır.
- Glutamat AMPA reseptör blokajına neden olur. Karbonik anhidraz enzim inhibitörüdür.
- Böbrek taşı oluşturabilir.
- Jeneralize nöbet, Lennox-Gestut sendromu ve migren profilaksisinde kullanılır.
- Kilo kaybı, kognitif bozukluk oluşturur.

ZONİSAMİD

- Sodyum ve T tipi kalsiyum kanal blokajı yapar. Karbonik anhidraz enzim inhibitörüdür.
- Sülfonamid türevidir.
- Metabolik asidoz, renal taş, anoreksi oluşturur.

LAKOSAMİD

- Sodyum kanal blokajı yapar.
- CRMP-2 (kollapsin yanıt aracı protein)ye bağlanarak nörotofik faktörlerini inhibe eder.
- Nöropatik ağrı sendromlarının tedavisinde kullanılır. Metabolize edilmez. Sitochrom P-450 enzim sistemini etkilemediği için ilaç etkileşimi azdır.

- **Sodyum** kanal blokajı yapar. Lennox-Gastaut sendromu tedavisinde kullanılır.

TRİMETADİON

- Artık kullanılmamaktadır. En teratojendir.

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

Etki mekanizmaları	İlaçlar
Sodyum kanal blokörleri: Hızlı sodyum kanal blokörleri	Fenitoin, karbamazepin, lamotrigin, felbamat, okskarbazepin, topiramet, valproik asid
Yavaş sodyum kanal blokörleri	Lakosamid
Ca ²⁺ kanal blokörleri	Etosüksimid, valproik asid ve lamotrigin
Kalsiyum kanallarının α_2 - 1 ligandına bağlanmalar	Gabapentin, pregabalin
GABA A reseptör allosterik modulatorleri ve / veya agonistleri	Benzodiazepinler, fenobarbital, felbamat, topiramet, karbamazepin, okskarbazepin, Perampanel, Stiripentol, Klobazam
GABA uptake inhibitörleri / GABA-transaminaz inhibitörleri	Tiagabin, vigabatrin
NMDA reseptör antagonistleri	Felbamat
Glutamat Sekresyonunu Baskılayanlar	Lamotrigin
AMPA/KAINAT reseptör antagonistleri	Fenobarbital, topiramet, perampanel
HCN (hiperpolarizasyon - activated cyclic nucleotide gated) kanal aktivitesini stimüle eden	Lamotrigin
SV2A proteinine bağlanan	Levetirasetam
Karbonik anhidraz inhibitörleri	Asetazolamid, topiramet, zonisamid

Epileptik nöbet geçitleri ve tedavi seçenekleri

Konvansiyonel tedavi seçenekleri	Yeni geliştirilen tedavi seçenekleri
Parsiyel Nöbetler	
• Basit parsiyel nöbet	Karbamazepin, fenitoin, valproat
• Kompleks parsiyel nöbet	Karbamazepin, fenitoin, valproat
• Parsiyel + Sekonder tonik-klonik nöbet	Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon, valproat
Jeneralize Nöbetler	
• Absans nöbet	Etosüksimid, valproat, klonazepam
• Miyoklonik nöbet	Valproat, klonazepam
• Tonik-klonik nöbet	Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon, valproat
• Lennox Gestaut	Lamotrigin
• Infantil spazm (West sendromu)	• ACTH preparatı kosinotropin • Prednizon • Hidrokortizon
• Status epileptikus (ilaçlar iv verilir)	Diazepam/ lorazepam
• Febril konvülsiyon	Fenobarbital / rektal diazepam

Aktif metabolit oluşturanlar: Karbamazepin, oksakarbazepin, ezogabin, fosfenitoin, primidon, valproik asid.

İlaç etkileşimine girmeyenler: Levitiracetam, lakosamid, gabapentin, pregabalin

Süte çok geçenler: Levitiracetam, lamotrigin, gabapentin, topiramad, primidon

Süte geçmeyenler: Valproat, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin

SPOT BİLGİLER

- **Fenitoin** yan etkileri... Gingiva hipertrofi, osteomalazi, megaloblastik anemi, polüüri, hiperpigmentasyon, kanama, vestibüler labirent sistemde disinhibisyon yaygın lenfadenopati ve hirsutizm...
- **Trigeminal nevralji** ve mani tedavisinde tercih edilen, vazopressin reseptör aktivitesini artıran antiepileptik... Karbamazepin
- **Vücutta fenobarbital** döngüden antiepileptik... Primidon
- **T tipi Ca^{2+} kanal blokörü** olan ve **Absans nöbetlerinin** tedavisinde primer olarak kullanılan antiepileptik... Etosüksimid
- **Valproik asid etki mekanizması...** Na ve Ca kanal blokajı, GABA transaminaz enzim inhibitörü, GAD (glutamik asid dekarboksilaz) enzim aktivatörü, GABA geri alım blokajı, Glutamat NMDA reseptör blokajı, Histon deasetilaz enzim inhibisyonu
- **Fatal pankreatit ve hepatit, spina bifida, IQ düşüklüğü, CYP inhibisyonu** yapabilen... Valproik asid
- **GABA reseptörünü** uyarmayan ama **GABA salınımını** artırarak etki gösteren, **metabolize edilmeyen**, **ilaç etkileşimine** girmeyen, **plazma proteinlerine** bağlanmayan, **nöropatik-kronik ağrı**da kullanılan antiepileptik... Gabapentin, pregabalin
- **GABA transaminaz enzim inhibitörü** olan ve **irreversibl periferik görme alanı defekti** yapabilen... Vigabatrin
- **Glutamat NMDA reseptör blokörü** antiepileptik... Felbamat, valproik asid
- **İnfanıl spazm**da ilk tercih olarak kullanılan... Kosintropin (ACTH)
- **Glutamat salınımını** inhibe eden, **sodyum kanal blokörü** olan, **Lennox gastaut** tedavisinde kullanılan **geniş spektrumlu antiepileptik**... Lamotrigin
- **Sinaptik veziküler protein SV2A' ya** bağlanarak etki gösteren, **ilaç etkileşimine** girmeyen, **teratojen etkisi** az olan antiepileptik... Levetiracetam
- **GABA geri alımını** inhibe eden antiepileptik... Tiagabin ve valproik asid

SORULAR

1. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi **hiperglissemiye** neden olur?
A) Propranolol
B) Salisilatlar
C) Enalapril
D) Sülfonamidler
E) Fenitoin
Doğru cevap: E
2. **Diş eti hiperplazisi** yapan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
A) Salisilat
B) Fenitoin
C) Parasetamol
D) Digoksin
E) Tetrasiklin
Doğru cevap: B
3. Aşağıdaki ilaç ve endikasyon eşleştirmelerinden hangisi **doğru değildir**?
A) Karbamazepin – Trigeminal nevralji
B) Diazepam – Febril konvülsiyon
C) Etosüksimid – Absans nöbet
D) Vigabatrin – Infanıl spazm
E) Kosintropin – Status epileptikus
Doğru cevap: E

4. Fentoin (difenilhidantoin) asgüdakilerden hangisinin varlığında tercih edilmmez?

- A) Trigeminius nevraljisi
B) Migren
C) Petit-mal epilepsi
D) Grand-mal epilepsi
E) Status epileptikus

Doğru cevap: C

5. Yagın tonik-klonik (grand mal) nöbetleri bulunan bir hasta tek başına difenilhidantoin tedavisi yetersiz kalırsa asgüdakilerden hangisi tedaviye eklenebilir?

- A) Klonazepam
B) Trimetadion
C) Etosüksimid
D) Fenobarbital
E) Diazepam

Doğru cevap: D

6. Asgüdaki ilaçlardan hangisi absans epilepsi tedavisinde kullanılır?

- A) Fentoin
B) Karbamazepin
C) Valproik asid
D) Fenobarbital
E) Vigabatrin

Doğru cevap: C

7. Hem grand mal hem de absansta kullanılabilen antiepileptik ilaç asgüdakilerden hangisidir?

- A) Etosüksimid
B) Fenobarbital
C) Fentoin
D) Karbamazepin
E) Lamotrigin

Doğru cevap: E

8. Status epileptikus tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ilaç asgüdakilerden hangisidir?

- A) Fentoin
B) Valproat
C) Karbamazepin
D) Fenobarbital
E) Diazepam

Doğru cevap: E

9. Asgüdakilerin hangisinde bir antiepileptik ilaç, etki mekanizması ile birlikte verilmemiştir?

- A) Vigabatrin
B) Tiagabin
C) Lamotrigin
D) Nitrazepam
E) Gabapentin

- A) Vigabatrin – GABA metabolizmasında inhibisyon
B) Tiagabin – GABA reseptörüne inhibisyon
C) Valproik asid – Glutamik asid dekarboksilaz stimülasyonu
D) Bikukulin – GABA reseptör antagonist
E) Piktotoks – GABA reseptöründeki klor kanal aktivasyonu

Doğru cevap: E

10. GABA üzerinden etki eden ajanlarla ilgili şıklardan hangisi yanlıştır?

- A) Felbamat
B) Parempanel
C) Karbamazepin
D) Lamotrigin
E) Topiramat

Doğru cevap: E

11. Asgüdaki antiepileptik ilaçlardan hangisi glutamatin aktivitesini baskılayarak etkinlik göstermez?

- A) Felbamat
B) Parempanel
C) Karbamazepin
D) Lamotrigin
E) Topiramat

Doğru cevap: C

12. Asgüdaki antiepileptik ilaçlardan hangisi etkisini iyon kanalları üzerinden göstermez?

- A) Fentoin
B) Karbamazepin
C) Valproik asid
D) Okskarbazepin
E) Tiagabin

Doğru cevap: E

13. Asgüdaki antiepileptiklerden hangisi GABA-A reseptör agonistidir?

- A) Gabapentin
B) Tiagabin
C) Ezogabin
D) Valproik asit
E) Topiramat

Doğru cevap: E

14. Diyabet hastalarında oluşabilen ağrı, periferik nöropati ağrı tedavisi ve postherpetik nöralji tedavisinde kullanılabilen ilaç asgüdakilerden hangisidir?

- A) Aprotinin
B) Kapsaisin
C) Pregabalin
D) Difenhidramin
E) Tiagabin

Doğru cevap: C

15. Sitokrom P450 izofomları ile metabolize edilmemesi ve bu izofomları indüklememesi nedeniyle diğer ilaçlarla etkileşim olasılığı düşük olup, tedavide daha güvenli tercih edilebilecek antiepileptik ilaç asgüdakilerden hangisidir?

- A) Tiagabin
B) Rufinamid
C) Levetirasetam
D) Okskarbazepin
E) Primidon

Doğru cevap: C

16. Yukarıda verilen antiepileptiklerden hangileri hem mikrozomal enzimleri hem glukronil transferaz enzimlerini anlamlı olarak etkilemez?

- A) I ve II
B) I ve III
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Doğru cevap: D

17.

- I. Fentoin – D vitamini eksikliği
II. Karbamazepin – Hipernatremi
III. Valproik asit – Ketosidoz
IV. Vigabatrin – Göme alanı defekti
V. Topiramat – Kilo alımı

Yukarıdaki antikonvülsan ilaç – yan etki eşleştirmelerinden hangileri yanlıştır?

- A) I ve II
B) I ve IV
C) II ve III
D) II ve V
E) IV ve V

Doğru cevap: D

ANTİPARKİNSON İLAÇLAR

PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson hastalığı SS'nin progresif seyreden ve nöron harabiyeti ile karakterize dört hastalıktan birisidir.

SS'de nöron harabiyeti yapan hastalıklar

- Parkinson hastalığı
- Huntington Koreisi
- Alzheimer hastalığı
- Amiotrofik Lateral Skleroz (ALS)

Patofizyoloji

- **Bazal gangliyonlarda** özellikle nigrostriyal yolakta (substantia nigra pars compacta'da) **dopaminergic etkide azalma** ile giden bir motor fonksiyon bozukluğudur.

PARKİNSON TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Parkinson tedavisinde kullanılan ilaçlar	
Dopaminergic ilaçlar	Santral etkili antikolinergic ilaçlar
Dopamin prekürsörü • Levodopa (L-dopa) Dopamin reseptör agonistleri • Ergot türevleri (Bromokriptin, Kabergolin, Pergolid, Lizurid) • Ergot olmayanlar (Pramipexsol, Ropinirol) • Apomorfine (Subkütan) • Rotigotin (Transdermal) DOPA dekarboksilaz inhibitörleri • Karbidopa, Benserazid MAO inhibitörleri • Selegilin, Rasagilin COMT inhibitörleri • Entakapon, Tolkapon Diğerleri • Amentadin*	• Benztropin • Biperiden • Orfenadrin • Proksitidin • Triheksifenidil • Difenhidramin • Amentadin*

Antikolinergic ilaçlar

- **İyi tercih oldukları durumlar:** Tremor ve hipersalivasyonu belirgin olan hastalardır.
- **Kötü tercih oldukları durumlar:** Dar açılı glokomu, iskemik kalp hastalığı, paraliitik ileus, benign prostat hiperplazisi, Alzheimer veya depresyonu olan hastalardır.

Dopaminergic ilaçlar

- **Önce bradikinezi sonra tüm semptomları düzeltirler.**
- **İyi tercih oldukları durumlar:** Antikolinergic ilaçların kullanılmadığı durumlardır.
- **Kötü tercih oldukları durumlar:** Psikotik yatkınlığı olan kişilerdir.
- **Dikkat:** Aniden kesilmeleri nöroleptik malign sendrom gelişmesine neden olabilir.

Levodopa (L-DOPA)

- Dopamin doğrudan santral sinir sistemine geçemediği için tedavide prekürsörü L-Dopa kullanılır. L-Dopa dopamin reseptörlerini direkt uyarmaz.
- **GIS'ten emilimi hızlıdır** ve gastrik boşalmanın gecikmesi, emilimini azaltır. **Proteinli** yiyecekler **absorpsiyonu azaltır**.
- **Periferdeki dopa dekarboksilaz (L-aa dekarboksilaz)** enzimi L-Dopa'ya, **dopamine** dönüştürür. Bu **istenmeyen bir durumdur**. Çünkü periferde oluşan dopamine ait yan etkiler (**kusma, aritmi vb.**) daha çok oluşurken, L-Dopa da SSS'ye daha az geçer ve etkisi belirgin olarak azalır.

- Levodopanın periferdeki bu dönüşümünü azaltmak için **periferik dopa dekarboksilaz inhibitörü** ilaçlarla (**karbidopa, benserazid**) birlikte kullanmak gerekir:

- **L-Dopa'ya dopa dekarboksilaz inhibitörleri ile kombine etmenin avantajları:**

1. L-Dopa periferde daha az dopamine dönüşeceği için, yüksek doz kullanıma bağlı periferik yan etkileri de (**kusma vb.**) azaltılmış olur.
2. Periferde levodopanın dopamine dönüşümü azalacağı için SSS'deki düzeyi artar ve **tedavi için gereksinilen doz azaltılmış olur**.

Pridoksin (B6), dopa dekarboksilaz enzimlerinin kofaktörüdür. Levodopanın periferde dopamine çevirmeni artırarak, **levodopanın santral etkisini azaltır**.

Levodopanın Yan etkileri

- Bulantı, kusma (En sık)
- Wide asit salgısında artma
- Ventriküler aritmi
- **Melanin sentez** artışına bağlı dış salgılarda ve **ıdrarda kahverengi renk** değişimi olur. Bu nedenle **malign melanomu** olan hastalarda **kullanılmaz**.
- **Coombs (+)** hemolitik anemi
- Depresyon, insomnia, öfori, karakter değişimi, anksiyete, psikoz, delüzyon, halüsinasyon

Pimavanserin

- **5-HT_{2A} reseptör ters agonistidir**. Parkinson tedavisinde kullanılan dopaminergik ilaçlara bağlı gelişen psikozun tedavisinde kullanılır.

Diskinezi (on/off fenomeni)

- Nöroleptik malign sendrom
- **Hipotansiyon, taşikardi, aritmi**
- MAO inhibitörleri ile kullanımda hipertansif kriz
- Midriyazis, göz içi basıncı artışı, **glokom krizi** oluşumu

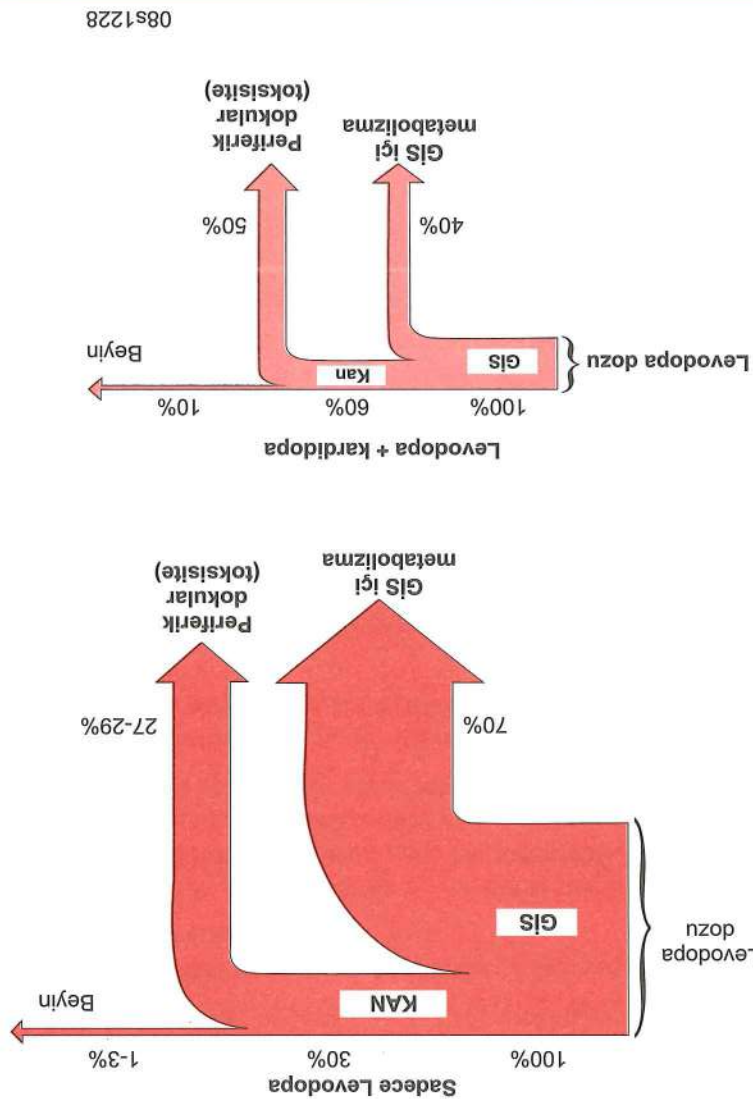
Levodopanın Kontrendikasyonları

- Malign melanom
- Psikoz
- Dar açılı glokom

DOPAMİN RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Dopamin reseptör agonistleri	
Ergot türevi olanlar	Non ergot olanlar
• Bromokriptin (D2 reseptör) • Kabergolin (uzun etki) (D2 reseptör) • Pergolid • Lisurid	• Pramipexsol (D3 reseptör) • Ropirinol (D2 reseptör) • Rotigotin (transdermal) • Kuinakolid • Pribedit • Apomorfın (sc)

Levodopanın periferik etkili DOPA dekarboksilaz inhibitörleri ile kombinasyonu



- **Hiperprolaktinoma** tedavisinde de kullanılır.
- **Akromegali ve fizyolojik laktasyonun baskılanması** diğer önemli endikasyonlarıdır.
- **Tip II Diabetes Mellitus** tedavisi
- **Eritromelalji** (ekstremitelerde ağrılı kırmızı lezyon) oluşturabilir.
- Retropéritoneal fibrozis yapabilir.
- **Bulantı, kusma ve davranışsal tepkiler** (öfori, halüsinasyon, depresyon vb.) oluşturabilir.

Kabergolin / Lizurid / Pergolid:

- Ergot yapısındadır. Bromokriptin benzeri etkililer oluşturur.

Ropirinol / Pramipeksol / Rotigotin

- **Ergo derivesi olmayan yeni dopamin reseptör agonistleridir.**
- **Nöroprotektif etkilidirler.** Pramipeksolün biyoyararlanımı yüksektir, etki süresi uzundur.

MAO-B İNHİBİTÖRLERİ (Selegilin / Rasagilin / Safinamid)

- **MAO-B enziminin irreversible inhibitörüdür.**
- Parkinson tedavisinde levodopa ile birlikte kullanılır. L-DOPA'nın tedavide düşük doz kullanılması sağlar, aynı zamanda on-off wearing off ve levodopa tedavisinde oluşan azalmış tedavi yanıtı ve tedavide dalgalanmaları önler.
- Selegilin'in **oral biyoyararlanımı ihmal edilebilir düzeydedir.**
- Selegilin bir **amfetamin** türevidir.
- **Nöroprotektif etkili olduğu düşünülmektedir.**

Dopamin: SSS'de MAO ve aldehit dehidrogenaz enzimini tarafından DOPAC'a yıkılırken, hidrojen peroksit (H_2O_2) açığa çıkar. H_2O_2 demir iyonu varlığında hidroksil serbest radikaller oluşturur (Fenton reaksiyonu).

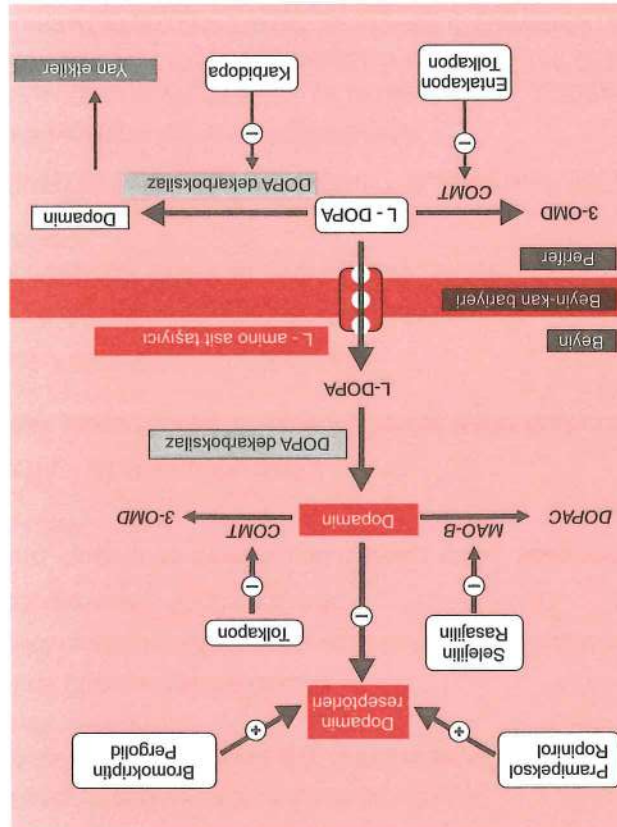
Striatum'daki dopaminin oksidatif metabolizmasını sağlayan **MAO-B enziminin inhibisyonu**, hem dopamin düzeyini yükseltir hem de serbest radikal oluşumunu engelleyerek dopaminin nöron kaybını azaltır. Yani nöronal dejenerasyonun seyrini yavaşlatır.

COMT İNHİBİTÖRLERİ (Entakapon / Tolkapon)

- **Periferik etkili COMT inhibitörleridir.** Tolkapon SSS'de de etkilidir.
- L-DOPA, COMT enzimini tarafından **3-O-Metil Dopa'ya** çevrilir ve **3-O metildopa**, L-Dopa'nın SSS'ye geçiş oranını azaltır.
- Entakapon ve tolkapon, **3-O-Metil Dopa oluşumunu baskılayarak, L-Dopa'nın SSS'ye geçişini artırır.**
- Hipotansiyon, **kusma, halüsinasyon, erotik rüyalar** yan etkileri arasında yer alır. Tolkapon hepatotoksiktir.
- **Entakapon:** Turuncu idrar oluşturur.
- Levodopa ile birlikte kullanılırlar (benserazid karbidopa gibi).

Parkinsonda dopaminergik tedavi seçenekleri ve etki mekanizmaları

COMT : Kateko-O-metil transferaz, L-DOPA: Levodopa, MAO: Monoamin oksidaz
DOPAC : Dihidroksifenil asetik asid, 3-OMD: 3-O-metildopa



AMANTADİN

- İnfluenza A'ya karşı kullanılan (tedavi ve profilaksi) antiviral ilaçtır. Hem dopaminergik hem de antikolinergik etkisi vardır. NMDA blokajı oluşturur.
- **Livedo reticularis** oluşturabilir.

APOMORFİN

- Dopamin agonist özelliği bulunan bir morfin türevidir. Aynı zamanda **emetik** ilaçtır. Subkutan kullanılır. OFF periodlarının tedavisinde kullanılır.

SANTRAL ETKİLİ ANTİKOLİNERJİKLER

En belirgin olarak **tremoru** düzeltirler:

- **Biperiden**
- **Benztropin**
- **Difenhidramin**
- **Triheksifenidil**
- **Ortenadin**
- **Bornaprin**
- **Dietazin**
- **Etopropazin**
- **Klorfenoksamin**
- **Prosklidin**

Ruhsal durumda değişiklikler ve diğer antikolinergik yan etkiler (**kabızlık, görme bozukluğu, idrar retansiyonu, ağız kuruluğu vb.**) oluşturabilirler.

Antikolinergik ilaçlar SSS'de kolinerjik aktiviteyi baskıladıkları için; mental yavaşlama oluşturun ve derinliği artırarak için solunum depresyonunu düzeltmek amacıyla kullanılırlar.

Hareket hastalıklarının tedavisinde tercih edilen ilaçlar

- Huntington hastalığında: Reversibl VMAT-2 blokörleri (Tetrabenazin/Deutetrabenazin). Rezepin
- Tourette sendromunda (kronik multipl tikler): Egitim, Pimozid (ilk tercih) haloperidol, aripiprazol, klonidin
- Huzursuz bacak sendromunda (restless legs syndrome): Pramipexsol, ropinol, rotigotin, gabapentin, pregabalin, klonazepam, opioid (oksikodon)
- Esansiyel tremor tedavisi: Beta-adrenerjik reseptör blokörleri, topiramet, gabapentin, primidone ve alprazolam

SSS STİMÜLANLARI

Santral sinir sistemi stimulanları	
Analeptikler	Psikomimetikler
• Metilksantinler • Pikrotoksin, pentilentetrazol • Striknin • Fizostigmin • Doksapram • Almitrin • Niketamid • Bitkulin	• Amfetaminler • Kokain • LSD (liseryjik asid dietamid) • Fensiklidin (NMDA blokörü) • THC (tetrahidrokannabinol)

ANALEPTİKLER

- Solunum hız ve derinliğini artırarak için solunum depresyonunu düzeltmek amacıyla kullanılırlar.
- Preterm apneilerinde de kullanılırlar (özellikle kafein).

METILKSANTİNLER (Kafein / Teofilin / Teobromin)

Etki mekanizmaları

- SSS'de inhibisyon yapan adenozin reseptörlerini bloke ederler.
- Fosfodiesteraz enzimini (özellikle 4) inhibe ederler.
- Katekolamin salınımını stimüle ederler (özellikle kafein).
- Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını artırır (kafein).
- IL-10 sekresyon artışı
- Histon deasetilaz aktivasyonu

Metilli ksantinlerin etkileri		
cAMP artışı	cGMP artışı	Adenozin blokajı
• Düz kaslarda gevşeme • + inotropi, kronotropi, dromotropi → Aritmi • Lipolitiz • Renal su tutulumu	• Düz kaslarda gevşeme	• Bronkodilatasyon + dromotropi • SSS aktivasyonu, epilepsi • Diürez

Metilksanctinlerin Etkileri

- Katekolamin salınımını artırıp kan basıncını hafif yükseltebilirler. Tüm düz kasları ve damarları dilate ederler, istisna olarak beyin damarlarını kasarlar (BOS basıncını düşürürler).
- LDL düzeyini artırırlar.
- Solunum merkezini güçlü bir şekilde stimüle ederler. Teofilin, bronş düz kaslarını gevşetir.
- SSS'de eksitasyon ve psikostimulan etkiler oluştururlar (teobrominin SSS etkisi yoktur).
- Çizgili kas kasılmasını stimüle ederler.
- Mide asid salgısını artırırlar.

Diğer Analeptikler

Almitrin bismezilat: KOAH'lı hastalarda hipoksemi tedavisinde kullanılır.

Doksapram: Solunum stimülasyonu yaptığı doz ile konvülsiyon yapıcı dozu arasında 70 kat fark vardır. Bu nedenle en güvenli analiptiktir. Hipnosedatif ilaç zehirlenmelerinin tedavisinde kullanılır.

Niketamid: Solunum merkezini uyarıcı etkisi vardır.

Pentilentetrazol / Pikrotoksin: GABA A reseptöründe Cl kanalını kapatarak konvülsiyon oluştururlar. **Deneyisel epilepsi** oluşturmak için kullanılırlar.

Striknin: Postsinaptik Glisin reseptör blokörüdür. En az seçici olan analiptiktir.

Bikukulin: GABA A reseptör blokörüdür.

Fizostigmin: Analeptik etkilidir. **Atropin zehirlenme** tedavisinde kullanılır.

PSIKOSTİMÜLANLAR (PSIKOMİMETİKLER)**AMFETAMİNLER**

- NA, dopamin ve serotoninin salınımını stimüle eder ve bu aminlerin reuptake'lerini de kısmen azaltır.

Amfetamin Endikasyonları

- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromu
- Narkolepsi
- Obezite

Amfetaminlerin Etkileri**Noradrenalin Aktivite Artışına Bağlı**

- Sempatik etkiler
- Performans artışı: Fiziksel / Mental
- Hipertansiyon
- Hiperглиsemi
- Bronkodilatasyon

Serotonin Aktivite Artışına Bağlı

- İştah azalması

Dopamin Aktivite Artışına Bağlı

- Öfori
- Bağımlılık (psikik)
- Psikoz

SSS	Sempatik etkiler / Periferik etkiler
- Fiziksel, hem de zihinsel (öğrenme) performansını artırır. - Psikoz ve halüsinasyon - Bağımlılık (fiziksel ve psikik) - İştahı azaltır - Solumun stimülasyonu	- Kardiyak stimülasyon - Vazokonstriksiyon - Bazal metabolizma artışı - Hipertermi - Hiperglisemi - Kan basıncı artışı - Artımi

- Yüksek dozda:** Bulantı - kusma, aşırı terleme, diyare, uykusuzluk, irritabilite, hiperaktif refleksler, **konvülsiyon** vb. oluşturabilirler. **Serebral hemoraji** gelişebilir.

Amfetamin preparatları

- Metilfenidat (Ritalin):** Aktif metabolitinin ismi ritalinin asittir. **Narkolepsi** ve **dikkat eksikliği** tedavisinde kullanılır. Deksmetifendat da dikkat eksikliğinde kullanılır.

- Pemolin:** Etki süresi uzundur. Dikkat eksikliği tedavisinde kullanılır.

- Fenetil (Captagon)**

- Metilendiodiksimetamfetamin (Ecstasy)**

- Modafinil:** **Narkolepsi tedavisinde kullanılır.** Santral α-1 reseptör agonistidir.

- Lisdeksamfetamin,** ön ilaçtır ve kanda lizin ve D-amfetamine dönüşerek etki gösterir. Çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde dikkat eksikliği tedavisi için onaylanmıştır.

- Bu grup ilaçlardan bazıları hiperkinetik çocuk hastalığının (= dikkat eksikliği sendromu) tedavisinde kullanılır.

- Obesite tedavisinde** kullanılmış **amfetamin türevleri; fenfluramin, Mazindol, fentermin, dekfenfluramin**

İlaçlar	Etki mekanizması
Orlistat	Gastrointestinal lipaz inhibitörü
Liraglutid	GLP-1 reseptör agonisti
Lorcaserin	5-HT _{2c} agonisti
Naltrekson + bupropion	Opioit antagonist + antidepressan
Fentermin	Sempatomimetik
Fentermin + topiramet	Sempatomimetik + antiepileptik

Hiperkinetik Çocuk Hastalığı (= dikkat eksikliği sendromu)

- Amfetaminler (metilfenidat/deksmetifendat/lisdeksamfetamin/dekstro amfetamin/pemolin)
- Guafasin
- Bupropion
- Atomoksetin
- TAD (özellikle imipramin)
- Klonidin

KOKAİN

- NA, serotonin ve dopaminin re-uptake'ini bloke eder.
- Amfetamin gibi **mental berraklık, öfori**, kendini iyi hissetme ve solunum stimülasyonu yapar. Periferde yine amfetaminler gibi **sempatomimetik** etki gösterir (taşikardi, hipertansiyon, aritm).

SPOT BİLGİLER

- Parkinson tedavisinde kullanılan ilaç grupları... Dopaminergik ve antikolinerjik
- Antikolinerjiklerin iyi tercih olduğu durumlar... Hipersalivasyon ve tremor
- Dopaminergiklerin iyi tercih olduğu durumlar... Bradikinezi ve rijidite
- Periferik DOPA dekarboksilaz enzim inhibitörü... Benserazid, karbidopa
- L-dopa' yı periferik DOPA dekarboksilaz enzim inhibitörleri ile kombine etmenin faydaları... Periferik yan etkiler (kusma...) azalır, SSS' deki L-dopa düzeyi artar ve tedavi için gereken doz azalır
- B6: L-dopa'nın santral etkisini nasıl etkiler... Azaltır

- Levodopanın en sık oluşturduğu yan etki... Bulantı-kusma
- Coombs testi pozitif hemolitik anemi oluşturan... Levodopa, metildopa
- Vücutta melanine dönüşen ve idrar ve dış salgılarda siyah renk değişikliği oluşturan... Levodopa
- L-dopa'nın kontrendikasyonları... Malign melanom, psikoz ve dar açılı glaukom
- Ergot türevi olan ve Parkinson tedavisinde kullanılan dopaminergik ilaçlar... Bromokriptin, Kabergolin, Pergolid, Lizurid
- En uzun etkili dopamin reseptör agonisti ergot türevi... Kabergolin
- Eritromelalji ve parmaklarda spazm oluşturan... Bromokriptin
- Ergot türevi olmayan ve Parkinson tedavisinde kullanılan dopaminergik ilaçlar... Pramipexol, Ropinirol, rotigotin (transdermal) ve apomorfine (subkutan)
- MAO-B selektif enzim inhibitörü olan ve nöroprotektif etkisi bulunan ilaçlar... Selegilin, Rasagilin
- COMT enzim inhibitörü olan ve 3-O-metildopa ya dönüşümü engelleyen ilaçlar... Entakapon, Tolkapon

- Dopamin salınımını artıran antikolinerjik ve antirnal etkisi olan madde... Amantadin
- Alt ekstremitelerde mavi beneklemeler (livido retikularis) yapabilen... Amantadin
- Parkinson tedavisinde kullanılan santral etkili antikolinerjik ilaçlar... Biperiden, benztropin ve triheksifenidil
- NMDA reseptöründe bloke eden santral etkili antikolinerjik madde... Biperiden
- Stalevo... Entakapon + L-dopa + Karbidopa
- Metilksantinlerin (kafain/teofilin/teobromin) etki mekanizması... Adenozin reseptör blokajı, fosfodiesteraz enzim inhibisyonu (cAMP ve cGMP düzeyinde artış), katekolamin salınımının stimülasyonu, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımında artış, IL-10 sekresyonunda artış, histon deasetilaz aktivasyonu
- Metilksantinlerin diüretik etkisi hangisine bağlıdır... Adenozin blokajı
- Lipolizi stimüle eden, beyin damarı harig tüm düz kasları ve damarları dilate eden, diüretik etkisi bulunan, asid salınımını arttıran, bronş düz kaslarını gevşeten, gizgili kas kasılmasını stimüle eden, (+) inotrop, kronotrop ve dromotrop etkisi olan psikomimetik... Metilksantinler
- Terapötik indeksi en geniş analitik... Doksapram
- Katekolamin, serotonin ve dopamin reuptake'ini engelleyip salınımını stimüle eden psikomimetikler... Amfetaminler
- Katekolamin, serotonin ve dopamin uptake-1 blokörleri... Amfetamin, Kokain, Trisiklik antidepressan
- Yüksek dozda halüsinasyonlar ve psikoz tablosu oluşturan... Amfetaminler
- Amfetamin endikasyonları... Dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromu, Narkolepsi, Obezite
- Hiperkinetik çocuk hastalığı tedavisinde kullanılan... Metilfenidat
- Obezite tedavisinde kullanılan amfetamin... Fenfluramin, Fentermin
- Narkolepsi tedavisinde kullanılan amfetamin... Modafinil

SORULAR

1. Parkinson tedavisinde kullanılan ilaçlardan hangisi periferik olarak etkilidir?

- A) Bromokriptin
C) Triheksifenidil
D) Levodopa
E) Karbidopa

Doğru cevap: E

2. Aşağıdakilerden hangisi dopamin reseptör agonistlerinden biri değildir?

- A) Bromokriptin
B) Kabergolin
C) Pergolid
D) Lizurid
E) Gonalorelin

Doğru cevap: E

3. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi bulantı, kusma, postürel hipotansiyon, halüsinasyonlar, ayakta elde kirmızı ve ağrı şikâyetlere neden olabilir?

- A) Dantrolen
C) Digoksin
D) Bromokriptin
E) Litium

Doğru cevap: D

4. Katekol-O-metil-transferaz enzimini inhibe ederek levodopanın 3-O-metildopa'ya periferik dönüşümünü engelleyen ve bu nedenle Parkinson hastalığı tedavisinde levodopa ile birlikte kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Karbidopa
B) Bromokriptin
C) Selegilin
D) Amantadin
E) Entakapon

Doğru cevap: E

5. Hem Parkinson tedavisinde kullanılan hem de antirral etkili ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Amantadin
B) Karbidopa
C) Benztropin
D) Benserazid
E) Levodopa

Doğru cevap: A

6. Parkinson hastalığında görülen aşırı siyaloreyi düzeltmede aşağıdaki ilaçlardan hangisi kullanılır?

- A) Karbidopa
B) Benserazid
C) Levodopa
D) Benztropin
E) Bromokriptin

Doğru cevap: D

7. Aşağıdaki etkilere hangisinin Parkinson hastalık tedavisinde faydası yoktur?

- A) Santralde DOPA dekarboksilazın inhibisyonu
B) Periferde levodopanın parçalanmasının engellenmesi
C) Santralde dopaminin parçalanmasının engellenmesi
D) Katekol-O-metil transferazın santralde inhibisyonu
E) Santralde MAO-B'nin inhibisyonu

Doğru cevap: A

8. Parkinson tedavisinde transdermal olarak kullanılan, ergot türevi olmayan dopamin reseptör agonisti ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Kabergolin
C) Lizurid
D) Entakapon
E) Rotigotin

Doğru cevap: E

9. Parkinson tedavisinde kullanılan karbidopa için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) L-dopanın periferik metabolizmasını hızlandırır
B) L-dopa tedavisinde emezisi artırır
C) SSSE geçer
D) Dopa dekarboksilaz inhibitörüdür
E) Tek başına kullanılır.

Doğru cevap: D

10. Aşağıdakilerden hangisi kabergolin için yanlıştır?

- A) Kusma oluşturmaz
B) Halüsinasyon oluşturmaz
C) Prolaktin salınımını stimüle eder
D) Dopamin reseptör agonistidir
E) Ergot alkaloididir

Doğru cevap: C

11. Aşağıdaki MAO inhibitörlerinden hangisi Parkinson hastalığı tedavisinde sık kullanılır?

- A) Nialamid
C) Pargilin
D) Rasagilin
E) Isokarboksazid

Doğru cevap: D

12. Aşağıdakilerden hangisi metabolize olunca amfetamin türevleri oluşturduğu için, insomniyaya neden olabilen antiparkinson ilaçtır?

- A) Karbidopa
C) Kabergolin
D) Metildopa
E) Pramipexsol

Doğru cevap: D

13. Metilksantinlerin etkileri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Kalpte pozitif inotropik etki gösterirler.
B) Zayıf diüretik etkilere sahiptir.
C) Gastrik asid salgısını baskırlar.
D) Damar düz kasında gevşemeye neden olurlar.
E) İzole iskelet kasında kontraksiyonları artırır.

Doğru cevap: C

14. Aşağıdakilerden hangisi cAMP'nin etkilerinden biri değildir?

- A) Miyometriumda gevşeme
B) Adipoz dokuda lipid sentezinde artma
C) Kalpte pozitif kronotrop etki
D) Kalpte pozitif inotrop etki
E) Damar düz kasında gevşeme

Doğru cevap: B

15. Aşağıdakilerden hangisi amfetaminlerin özelliklerinden biri değildir?

- A) Bağımlılık oluşturmaz
B) Dopamin için kullanılmaları
C) Sempatomimetik etki yapmaları
D) İştahı artırma
E) Dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromunda yararlı olmaları

Doğru cevap: D

16. Aşağıdakilerden hangisi, astım tedavisinde kullanılan metilksantinlere ait yan etkilerden biri değildir?

- Doğru cevap: C**
- A) Bulanti ve kusma
 - B) Midede hiperasidite
 - C) Sedasyon
 - D) Artmış diürez
 - E) Konvülsiyon

18. Aşağıdakilerden hangisi teofilin yan etkilerinden biri değildir?

- Doğru cevap: C**
- A) Taşikardi
 - B) Uykusuzluk
 - C) Bronkokonstriksiyon
 - D) Diürez
 - E) Mide asid salınımlarında artış

17. Terapötik indeksi en geniş olan analeptik aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Doksapram
 - B) Pikrotoksin
 - C) Pentilentetrazol
 - D) Striknin
 - E) Niketamid

19. Aşağıdaki obezite tedavisinde kullanılan ilaç ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangileri yanlıştır?

- Doğru cevap: A**
- A) Topiramant
ilaç
Etki mekanizması
GİS ilipaz inhibitörü
 - B) Rimonabant
agonisti
 - C) Deksfenfluramin
Amfetamin türevi
 - D) Liraglutid
GLP1 reseptör agonisti
 - E) Lorkaserin
5HT2C reseptör agonisti

GENEL ANESTEZİ VE İLAÇLARIN ÖZELLİKLERİ

Genel Anesteziklerin Etki Mekanizması

- 1) Halojenlenmiş inhalasyonel anestezikler, xenon ve nitroz oksid potasyum kanallarını aktive ederek hiperpolarizasyon ve anestezî oluşturur.
- 2) GABA_A reseptör aktivitesini artırarak etki oluştururlar.
- 3) Ketamin, nitroz oksit (N₂O), siklopropan ve xenon → Glutamatın NMDA reseptörlerini inhibe ederek etki gösterirler. GABA ve glisin reseptörleri üzerinde anlamlı etkileri yoktur.

Genel Anesteziklerin Etkisinin Sonlandırılması

Redistribüsyon: Yeniden dağılım, anestezik maddelerin etkilerinin sonlandırılmasında en önemli faktördür.

Atılım ve Metabolizma

- İntravenöz genel anestezikler karaciğerde metabolize edilir ve vücuttan atılırlar.
- Halojenli inhalasyon anestezikleri, karaciğerde değişik derecelerde metabolize edilirler.
- Bu ilaçların metabolize edilme dereceleri ile toksisite dereceleri arasında ilişki vardır.
- Metoksifluran ve halotan sırasıyla kanda en fazla çözünen ve bu nedenle en fazla metabolize edilen genel anesteziklerdir.
- Halojenli eter türevi olan metoksifluran en fazla flor ağıza gıkmasına neden olan genel anesteziktir.
- Halotan metabolizması sonucu hepatotoksik triflor asetik asit ve brom oluşur.
- N₂O, xenon, izofluran ve sevofluran ise oldukça az metabolize edilirler.

GA'ler ile İlgili 2 Önemli Parametre

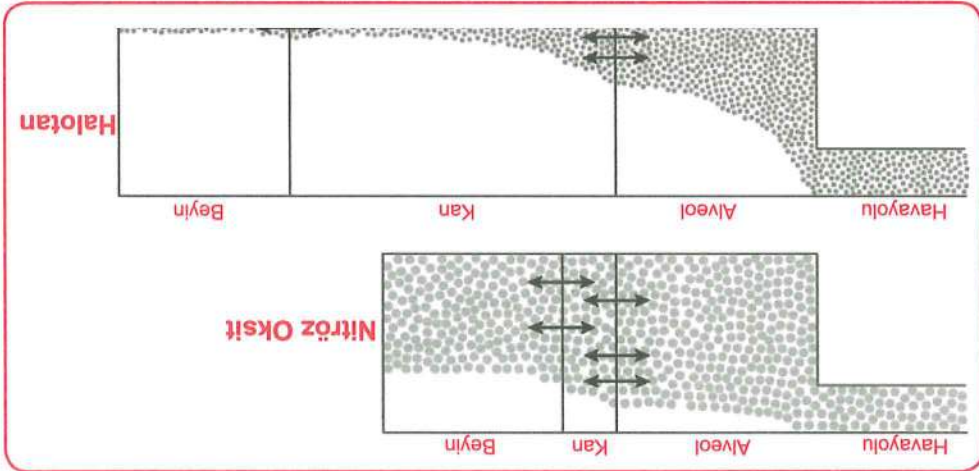
1. Minimum Alveolar Konsantrasyon (MAK)

Hastaların %50'sinde cerrahi uyariya verilen yaniti engelleyen minimum alveolar konsantrasyonudur. Genel anesteziyelerin potansini gösterir. İnhalasyon anesteziyelerinin klinikte kullanılan potens ölçütünün 1'e eşit olduğu durum (MAK=1) tanımlar. MAK değeri ne kadar düşük ise, o ilaç o kadar güçlü bir maddedir. En güçlü genel anestezi madde metoksifluran, en zayıf genel anestezi madde ise N₂O'dur.

2. GA'ların Kandaki Çözünürlükleri (Kan-Gaz Partisyon Kat Sayısı):

Bir genel anestezi kanda ne kadar az çözünüyorsa anesteziye giriş ve çıkış hızlı olur.

Bir genel anestezi kanda ne kadar fazla çözünüyorsa anesteziye giriş ve çıkış o kadar yavaş olur. Gözünmüş gazın parsiyel basınca katkısı yoktur.



Oswald katsayısı (kan-gaz partisyon katsayısı)

Genel anesteziyelerin özellikleri	Kan: gaz partisyon katsayısı	Yağ: kan partisyon katsayısı	Buhar basınçları (mm Hg, 20°C)	Beyin: kan partisyon katsayısı	MAK	Metaboliye yüzdesi (%)
Xenon	0.11	-	Gaz	-	75	0
Desfluran	0.42	27	669	1.3	6-7	0.02
N ₂ O	0.47	2.3	Gaz	1.1	105	0.004
Sevofluran	0.69	48	157	1.7	2	3
İsofluran	1.4	45	238	2.6	1.4	0.2
Enfluran	1.8	36	175	1.4	1.7	2.4
Halotan	2.3	51		2.9	0.75	20
Metoksifluran	12			2	0.16	

GENEL ANESTEZİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

İNHALASYON GENEL ANESTEZİKLERİ

Halotan

- **Hepatotoksik etkisi en belirgin** olanıdır
- **Aritmi** (katekolaminlere duyarlılığını artırarak)
- **Kardiyak Depresyon** + bradikardi
- **Hipotansiyon**
- **KİBAS**
- **Malign Hipertermi** (Halojenli genel anesteziğin yan etkisidir. En çok, halotan oluşturmaz).
- **Bronkodilasyon**
- Hipotermi (inhalasyon anesteziğinin ortak özelliği)
- Hepatik ve renal kan akımını azaltır. GFR'yi belirgin olarak düşürür.

Metoksifluran

- **En güçlü genel anesteziğidir (MAK değeri en düşüktür).**
- **Vücutta en fazla metabolize edildiği için flor ağrı ve buna bağlı olarak nefrotoksikite ve diabetes insipidus oluşturur.**

Izofluran

- **Oldukça güçlü vazodilatasyon yapar.** Dolayısıyla kan basıncını düşürür.
- **Koroner damarları da genişletir. Kalbin oksijen tüketimini azaltır.**
- **Hepatotoksik ve nefrotoksik etki potansiyeli çok düşüktür.**

Genel anesteziğin kardiyovasküler etkileri				
Hipotansiyon				
Miyokardiyal depresyon	Vasküler rezistans azaltanlar	Bradikardi	Taşikardi	Kalp hızını değiştirmeyenler
• Halotan • Enfluran • Propofol	• Isofluran • Desfluran • Sevofluran • Propofol	• Halotan	• Isofluran • Desfluran • Propofol	• Sevofluran • Enfluran
Miyokard fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tercih edilenler: Desfluran, izofluran, sevofluran				

- Karaciğerde **en az metabolize** olan inhalasyon anestezigidir.
- Solunum yollarına iritan değildir ve **en bronkodilatör** inhalasyon anestezigidir.
- Miyokarda katekolamin duyarlılığını arttırmaz (N_2O gibi) ve **taşikardi yapmaz**. Bu nedenle feokromasitomada en iyi tercihtir. Kalp hızını minimal etkiler.
- $20^\circ C$ 'de buhar basıncı 160 mmHg 'dir.
- Nefrotoksiktir.

Desfluran

- Oda sıcaklığında gaz halindedir.
- Buhar basıncı çok yüksektir ($20^\circ C$ 'de 664 mmHg basıncı).
- Bronkospazm ve pulmoner irritasyon oluşturur.

Enfluran

- **Epileptik atak** oluşturabilir.
- Bu nedenle **epileptik hastalarda kullanılmamalıdır**.
- $20^\circ C$ 'de buhar basıncı 175 mmHg 'dir. Çizgili kas gevşetici etkisi güçlüdür.
- **Nefrotoksik etkisi çok yüksektir** (Sevofluran gibi)

Azot protoksid / Nitroz oksid (N_2O)

- **Güdücü etkisi vardır**.
- **En zayıf anestezik** (İnkomplet anestezik), **kuvvetli analjeziktir**, dış hekimliğinde kullanılır.
- Kan ve dokularda **gözünlürlüğü çok azdır**. Bu nedenle **etkisi hızlı başlar ve hızlı biter**.
- Karaciğer ve böbrek üzerinde **toksik etkisi yoktur**.
- **Malign hipertermi** oluşturmaz (parenteral genel anestezikler gibi).
- **Solunum ve kalp-damar** sisteminde belirgin bir depresyon oluşturmaz.
- **Kas gevşetici etkisi yoktur**. İnhalasyon anesteziklerinin tersine uterusu gevşeme oluşturmaz, bu nedenle doğumda kullanılabılır.
- **Hastalar anestezisi sırasında seküel içgerikli rüyalar görebilir**.
- B_{12} vitamin eksikliği ve **methemoglobinemi** yapabilir.
- Kronik kullanımda metionin sentaz aktivitesini baskılar ve megaloblastik anemi oluşturur.

Bu GA madde: gaz taşıyan vücut bölümlerinde birikmeye yol açar. Bu bölümlerde **volüm genişlemesi** oluşur. **Pnömotoraksli** hastalarda kullanılmamalıdır. **Bağırsak distansiyonu**, **göz ve kafa içi hava**, **kulak zarı** yırtılması vb. oluşabilir.

N_2O kullanıldığında: ayılma sırasında **diffüzyon hipoksisi** denilen bir durum oluşabilir. Bu ilağ tüm vücut boşluklarına hızlı bir şekilde geçtiği için; aynı şekilde alveol boşluğunda hızlı bir şekilde geçer. Alveol havasında aşırı artan N_2O yüzünden alveol havasında oksijene yer kalmaz. Bu diffüzyon hipoksisidir. Bu nedenle uyanma sırasında hastaya **% 100 oksijen** solutulur.

İNTRAVENÖZ GENEL ANESTEZİKLER

- **Lipofilitesi çok yüksek** olduğu için beyne çok hızlı girerler ve beyinden redistribüsyonla uzaklaştırılırlar. Malign hipertermi oluşturmazlar.

İntravenöz genel anesteziyelerin yarı ömürleri ve çeşitli etkileri					
	t 1/2 (h)	Proteine bağlanma oranları	Serebral kan akımı	Kafa içi basınç	Kalp atım sayısı
Dexmedetomidin	2-3				
Midazolam	1.7 - 2.6				
Diazepam	20-50				
Tiopental	12.1	85	↑	↑	↓
Metoheksital	3.9	85			
Propofol	1.8	98	↑	↑	↓
Etomidat	2.9	76	↑	↑	O
Ketamin	3.0	27	↓	↓	↓↓

Ketamin

- SSS'deki nöronlarda glutamat **NMDA reseptörlerini nonkompetitif bir şekilde bloke eder.**
- **Dissosiyatif anestezi:** Katalapsiye benzeyen bir geyreden kopma durumu oluşturur. Bu tabloda belirgin **bilinç kaybı olmaksızın analjezi, amnezi ve nistagmus** vardır. Hastanın anestezisi sırasında gözleri açık, pupilleri dilatidir.
- Katatonik, kuvvetli **analjezi** ve amnezi oluşturur.
- Anesteziden uyanma oldukça **gürültülü**dür. **Psikoz, halüsinasyonlar, korkulu rüyalar**, dezoriantasyon ve cinsel içgüdü rüyalar ortaya çıkartabilir.
- **Sempatik aktivite** ve kan basıncı ve kalp hızında bir **artış** olur. Bu nedenle **kanamalı ve göklu hastalarda tercih edilir.**
- Beyin kan akımı ve **BOS basıncını artıran tek intravenöz anestezi**dir.
- Bulantı-kusma yapmaz.
- **Solumun üzerinde belirgin bir depresyon yapmaz.**
- Dış salgı bezlerinin salgısını artırır.
- Karaciğerde belirgin enzim indüksiyonu yapar. Bu nedenle kısa aralıklarla ve çok sayıda uygulanırsa tolerans gelişebilir.

Propofol

- **Out-patient cerrahide** (ayaktan müdahaleler) en iyi ilaçtır. **Yumurtla allerjisi olanlar kullanmamalıdır.** Plazentayı geçtiği gösterilmiştir. **Teratojen değildir.** Hamilelerde kullanılabilir.
- **Mental durumun berraklığını iyi korur.**
- **Bulantı-kusmayı en az geliştirir.**
- **Doz bağımlı hipotansiyon yapar.**
- **Analjezik etkisi zayıftır.**
- Belirgin solumun depresyonu yapar.

Kafa içi basıncı artırırlar	• Ketamin • Azot protoksit • Halotan • Enfluran • Metoksfluran
Kafa içi basıncı azaltırlar	• Propofol • Etomidat • Tiopental

Etomidat

- Adrenokortikal fonksiyonu deprese eder. **Steroid sentez inhibitörüdür.**

➤ **Bu etkiyi 11 β-hidroksilazı inhibe ederek ortaya çıkartır.**

- **Beyin kan akımını ve intrakraniyal basıncı azalttığı** için nöroşiranjik girişimler için tercih edilir.

- Miyokardın O₂ tüketimini azaltır.
- Kardiyovasküler stabilitesi iyidir. Kan basıncı düşürücü etkisi zayıftır. Kalp atım sayısını, miyokard kontraktivitesini minimal etkiler ve kardiyak output'u minimal etkiler.

Tiopental

- Analjezik etkisi yoktur. Hatta düşük dozlarda **hiperaljezi** ortaya çıkartabilir.

- İndüksiyon sırasında öksürük, geçici apne ve **laringospazm** meydana getirebilir.

- **Barbitürat allerjisi olanlarda, status astmatikusta, latent ve belirgin porfirialı hastalarda kesinlikle kontrendikedir.**

Midazolam

- **Genel anestezi indüksiyonu için IV uygulanır.** Aynı veriliş yoluyla **sedasyon** oluşturmak amacı ile de kullanılır.

- Analjezi yapmaz.

- **Anterograd amnezi oluşturucu** etkisi oldukça fazladır.

- Kısa süreli cerrahilerde kullanılan bir benzodiazepin türevidir.

Opiyatlar

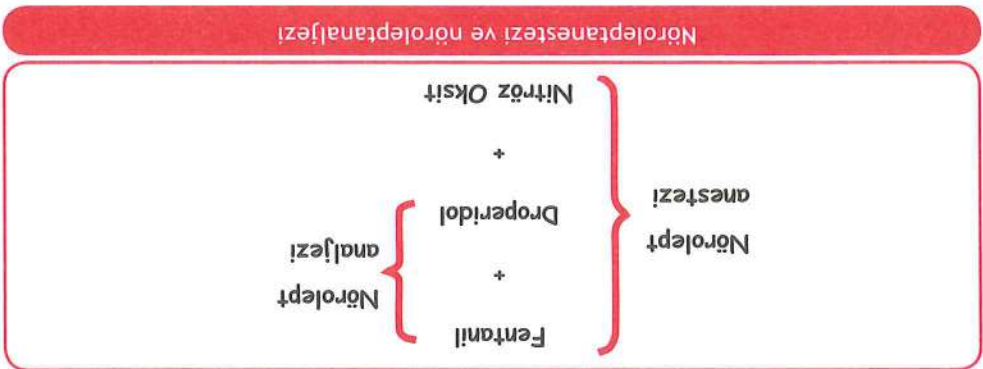
- Cerrahi sırasındaki **analjeziyi elde etmek için kullanılırlar.**
- Fentanil, alfentanil ve remifentanil bu amaçla en çok kullanılanlardır.
- Anestezi indüksiyonunda ve idamesinde kullanılırlar.
- **Kaslarda rijidite ortaya çıkartırlar.**

NÖROLEPT ANALJEZİ

- **Fentanil + droperidol kombinasyonu kullanılır.**

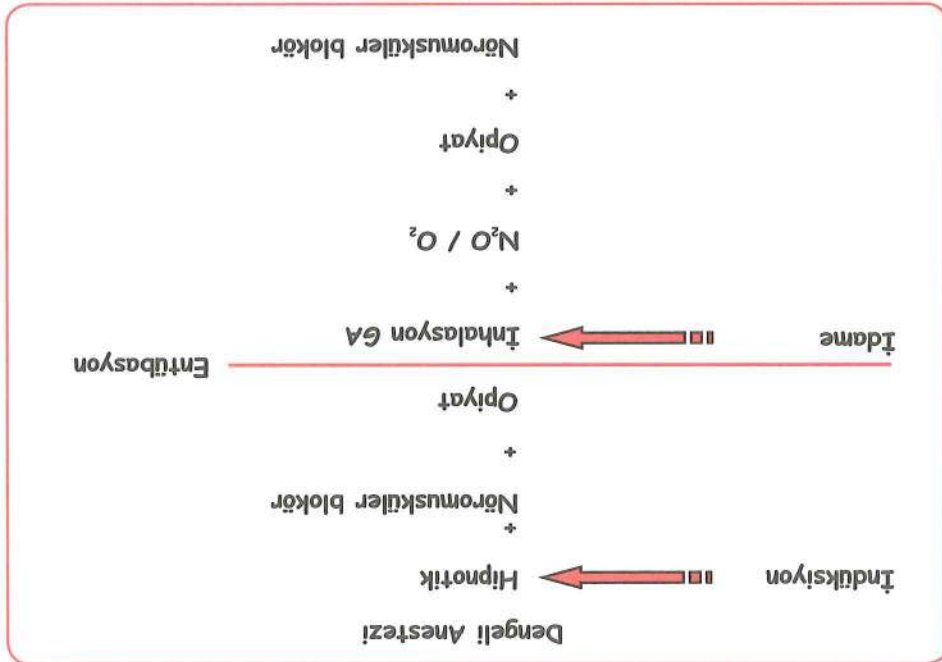
Fentanil analjezi oluştururken, güçlü kaslarda rijidite yaratır.

Droperidol ise motor hareketlerde yavaşlama, sedasyon ve antiemetik etkiler oluşturur.



NÖROLEPT ANESTEZİ

- Fentanil + droperidol + nitroz oksit kombinasyonu kullanılır.



Genel anestezinin aşamaları

Genel anesteziklerin önemli özellikleri

- En fazla bronkodilatasyon: Sevofluran > halotan-ketamin
- En fazla konvülzan etki: Enfluran
- En fazla hepatotoksisite: Halotan
- En fazla aritmi: Halotan
- En fazla kardiyak depresyon: Halotan
- En fazla malign hipertermi: Halotan ve daha az oranda bitün halojenli genel anestezikler
- En fazla nefrotoksisite: Metoksifluran
- En fazla kas gevşemesi: Desfluran ve izofluran (kas gevşetmeyen: N₂O)
- Kafa içi basınç artışı: İnhalasyon anestezikleri ve IV genel anesteziklerden sadece ketamin
- Kafa içi basıncı azaltanlar: Propofol, etomidat, barbitüratlar (tiopental, metoheksital, tiamilal)
- En fazla analjezi: N₂O, ketamin (Hiperanjeksi: Barbitüratlar)
- Organ toksikasyonu olmayan: Xenon
- Aritmi yapmayan: Sevofluran, N₂O
- İdeal genel anestezi: Xenon
- Kuşvetli vazodilatasyon: Halotan, izofluran, propofol

LOKAL ANESTEZİKLER

- Sinirlerde Na^+ kanal blokajına bağlı lokal anestezi oluşturan ilaçlardır.

LOKAL ANESTEZİKLERİN ÖZELLİKLERİ

Lokal Anestezi İlaçlarının Etkisini Değiştiren Faktörler

Etkiyi arttıranlar	Etkiyi azaltanlar
- Ekstrasellüler potasyum düzeyinin yükselmesi - pH artışı	- Ekstrasellüler sodyum ve kalsiyum düzeyinin yükselmesi - pH azalışı

- Lokal anestetikler göğünlülde α_1 -asid glükoproteine bağlanırlar** (özellikle amid yapıda olanlar).
- Lokal anestetikler interkostal bölgeden uygulandıktan sonra en yüksek kan seviyesine ulaşır.**
- Lokal anestezi + vazokonstriktör ilaçların (adrenalin) kombinasyonu** lokal olarak etki süresini ve etkiyi artırırken sistemik yan etkiyi azaltır. Dolayısı ile tek arter tarafından sağlanan (penis, burun ucu, tırnak ucu) gibi dokularda bu kombinasyon kullanılmaz.

Lokal Anestetiklerin Sinir İfflerine Etkileri

- İlk önce miyelinsiz, küçük gapli lifler** (istisnası A_Δ liflerdir) ve iletim hızı yavaş lifler (ağrı duyusunu ileten A_Δ ve C lifleri gibi) bloke olurlar. L'A'lara duyarlılıklar şu şekilde sıralanır: $C > B > \Delta > \gamma > \beta > \alpha$

Sinir lifleri ve lokal anesteziye olan duyarlılıkları

GRUP	A	B	C
Lif	α	β	γ
İletim hızı	70-120	30-70	15-30
Niteligi	Motor, propriosepsiyon	Duyusal (dokunma basıncı)	Duyusal Kas (ağrı ve sıcaklık)
Miyelin kılıf	Fazla	Fazla	Fazla
Blokaja duyarlılık	+	++	+++
İletim hızı	70-120	30-70	15-30
Niteligi	Motor, propriosepsiyon	Duyusal (dokunma basıncı)	Duyusal Kas (ağrı ve sıcaklık)
Miyelin kılıf	Fazla	Fazla	Fazla
Blokaja duyarlılık	+	++	+++

Lokal anestetiklerle duyuların kaybolma sırası

- Ağrı
- Sıcaklık
- Dokunma
- Propriosepsiyon
- Motor

Kaybolan duyuların geri dönmesi ise tam tersi sıra ile olur.

LOKAL ANESTEZİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

- Ester yapılı olanlar**; plazmada **psödokolinesterazlar** tarafından parçalanırlar.
- Amid yapılı olanlar**; karaciğerde **N-dealkilasyonla** metabolize ediliirler.

Yüzeyel anestezide kullanılanlar

Topikal olarak kullanılanlar:	• Benzokain • Dibukain • Lidokain • Kokain • Tetrakain • Diklonin • Pramoxin
Kornea anestezisinde kullanılanlar:	• Proparokain • Tetrakain • Benovinat • Lidokain

İnjektasyon yoluyla kullanılanlar

İnfiltrasyon anestezisinde kullanılanlar:	• Prokain • Prilokain • Bupivakain • Lidokain • Kloropropokain • Mepivakain
Epidural ve Spinal anestezide kullanılanlar:	• Prokain (en kısa) • Lidokain (kısa) • Bupivakain (orta) • Tetrakain (en uzun)
İntravenöz bölgesel anestezide	• Lidokain • Etidokain

ESTER YAPILILAR

Prokain

- Etki gücü en zayıf LA'dır.
- En kısa etkili LA'dır. Etkisi geç başlar.
- En fazla allerjik reaksiyona yol açan LA'dır. PABA'ya metabolize olur.
- Sülfonamidlerin etkisini baskılar.

Kokain

- Lokal noradrenalin reuptake inhibisyonu nedeniyle vazokonstriksiyon oluşturan LA'dır. Adrenaliniz vazokonstriksiyon oluşturan diğer lokal anestetikler, bupivakain ve ropivakaindir.
- Üst solunum yollarında topikal anestezisi için kullanılır.
- Yüksek dozlarda vagus merkezi uyarısı ile bradikardi ve yüksek dozlarda taşikardi oluşturmaz.

Benzokain

- Sadece yüzeyel olarak kullanılır. Direkt olarak yara ve ülsere uygulanabilir. Methemoglobinemi oluşturabilir. Suda çözünürlüğü çok azdır. Bu nedenle açık yara ve ülsere emilimi azdır.

Tetrakain

- Allerji yapar. Metabolizması en yavaş ester yapılı LA'dır. Topikal anestezide ve uzun spinal anestezilerde kullanılır. En uzun etkili ve potent ester yapılı LA'dır.

- Epidural, subaraknoid uygulama sonrası uzamış motor ve sensoriyel blokaj oluşturabilir.

AMİD YAPILAR

- **Karaciğer bozukluğu olanlarda ve propranolol gibi karaciğer kan akımını azaltan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.** Bu grup ilaçlar plazmada α_1 -asid glikoproteine bağlanırlar. Bebeklerde bu protein az olduğu için, LA'ere daha duyarlıdır.

Lidokain

- **Her tip lokal anesteziye uygulanabilir.** Kalbe toksik etkisi en az olan lokal anesteziyektir.
- Metabolizması sonucunda; monoetil glisin **xylidid** ve glisin xylidid metabolitleri oluşur. Karaciğerde oluşan bu metabolitler; **SSS** üzerine (en erken **nistagmus**) toksik etki gösterir. **Tinnitus, epilepsi** ve kardiyovasküler depresyon oluşturur.

Mepivakain

- Lidokain benzeri etkilere karşı göstermesine karşın özellikle **yenidoganda toksik etkilere** sahiptir. Obstetride kullanılmaz.

Prilokain

- **Methemoglobinemi** oluşturur. O-Toluidin methemoglobinemi yapan metabolittir.
- Bu nedenle **solunum ve kalp yetmezliği olanlarda** ve ağır anemisi olanlarda **tercih edilmez.**
- Plazma psödo kolinesterazının inhibitörüdür.
- Regional intravenöz anesteziye lidokain ile birlikte (RTVA) en uygun ilaçtır.
- Vazodilatasyonu az oluşturduğu için vazokonstriktör ajan olmadan da kullanılabilir.

Bupivakain

- Özellikle **epidural anesteziye** (etidokain ile birlikte herhangi bir vazokonstriktör ile **kombine edilmesine gerek olmadığı için**) tercih edilir.

- En **kardiyotoksik** LA'dır. Tedavide **lipit emülsiyon** iv yolla verilir.
- İnfiltrasyon anestezi, sinir bloğu, epidural ve kaudal anestezi için kullanılır.
- Doğum ve sonrası anestezi oluşturmak için kullanılır.

Ropivakain

- **Duyusal sinir liflerine, motor sinir liflerine oranla daha seçicidir** (bupivakain gibi).
- **Uzun etkili** LA'dır.
- Spinal ve regional anesteziye kullanılır.

Dibukain

- **Gravimetrik etki güçlüyünden lokal anesteziklerin en güçlüsüdür.**
- Yüzeysel anesteziye kullanılır. **Toksitesi yüksektir.**

Etidokain

- En lipofilik lokal anesteziyektir.
- **Kardiyotoksitesi** bupivakaine benzer.
- **Nöromusküler blokajı çok güçlü** yapar.

Artikain

- Ester bağı içeren amid yapıda LA'dır. Diş hekimliğinde kullanılır. Etkisi hızlı başlar, ortalama 1 saat sürer.

Özellikli Lokal Anestezikler

- SSS toksik: Lidokain / Klorprokain
- Kardiyotoksik: Bupivakain / Etidokain
- Allerji: Esterler (Prokain>Tetrakain)
- NMB yok: Etidokain
- Methemoglobinemi: Prilokain / Benzokain
- En uzun: Levobupivakain ≥ Ropivakain - bupivakain
- En kısa: Prokain / Klorprokain
- Venidogana toksik: Mepivakain

Ester LA	Etki süresi	Potens	Özellik
Prokain	Çok kısa	1	Allerji yapar. En kısa ve zayıf etki
Kokain	Orta	2	Vazokonstriksiyon
Tetrakain	Uzun	16	Çok uzun, spinal anestezi Allerjen
Benzokain	-	-	Sadece yüzeysel kullanımı, methemoglobinemi

Ester lokal anesteziklerin etki süreleri ve potens değerleri

Amid LA	Etki süresi	Potens	Özellik
Lidokain	Orta	4	SSS toksik
Mepivakain	Orta	2	Yenidogana toksik
Bupivakain	Uzun	16	En kardiyotoksik
Levobupivakain	En uzun	16	Kardiyotoksik etkisi daha az
Prilokain	Orta	3	Methemoglobinemi
Ropivakain	*Uzun	16	Duyusal selektif

* Ropivakain bazı kaynaklarda bupivakain ile birlikte en uzun etkiliylerdir.

Amid lokal anesteziklerin etki süreleri ve potens değerleri

Müköz membran ve deride anestezik etki için yaygın kullanılan LA'lar
• Dibukain • Diklonin • Pramoksin

SPOT BİLGİLER

- NMDA reseptör blokajı yapan ve analjezik etkisi kuvvetli olan genel anestezi... Ketamin, nitroz oksit
- En fazla metabolize olan ve en fazla toksik metabolit oluşturan... Metoksifluran ve Halotan
- En çok flor metaboliti oluşturan genel anestezi... Metoksifluran
- Halotanın hepatotoksik metaboliti... Triflor asetik asit ve bromür
- Genel anesteziklerin güçlü belirleyen parametre... Minimum alveoler konsantrasyon (MAK)
- MAK, yani potens değeri en düşük olan, yani en güçlü olan genel anestezi... Metoksifluran, halotan
- MAK, yani potens değeri en fazla olan, yani en zayıf olan genel anestezi... Nitroz oksit
- Genel anesteziklerin farmakokinetik özelliklerini belirleyen en önemli parametre... Kandaki çözünürlük
- Kandaki çözünürlüğü (kan-gaz partisyon katsayısı, Oswald katsayısı) en az olan, yani en hızlı anesteziyi başlatan genel anestezi... Nitroz oksit, Xenon gazı
- Kandaki çözünürlüğü en fazla olan, yani en yavaş anesteziyi başlatan genel anestezi... Metoksifluran ve halotan
- Düşük buhar basıncı yüksek kaynama derecesine sahip oda sıcaklığında sıvı olarak bulunanlar... Halotan, enfluran, desfluran, sevofluran
- Yüksek buhar basıncı düşük kaynama derecesine sahip oda sıcaklığında gaz olarak bulunanlar... Nitroz oksit, Xenon
- İntravenöz yolla kullanılan genel anestezi... Ketamin, propofol, etomidat, tiyopental, metoheksital
- En fazla kardiyak depresyon ve aritmi yapan, hepatotoksik olan ve malign hipertermi oluşturan genel anestezi... Halotan
- Güçlü vazodilatör etkisi bulunan, hipotansiyon yapan, koroner kan akımını artıran genel anestezi... İzofluran
- Diabetes insipidus tablosu oluşturan genel anestezi... Metoksifluran
- Güçlü bronkodilatasyon yapan genel anestezi... Sevofluran, Halotan
- Epilepside kontrendike olan... Enfluran

- Seküel içerikli rüyalar gördürten ve güldürücü etkisi olan genel anestezi... Nitroz oksit
- Gaz içeren boşluklarda volüm genişlemesi yapabilen... Nitroz oksit
- Kuvvetli analjezik, karaciğer, böbrek üzerinde toksik etki göstermeyen, malign hipertermi yapmayan, kas gevşemesi yapmadığı için doğumda kullanılan, methemoglobinemi ve B12 eksikliği oluşturan, gaz içeren boşluklarda biriken, Diffüzyon hipoksisi oluşturan genel anestezi... Nitroz oksit
- NMDA reseptör blokajı yapan ve disosiyatif anestezi oluşturan genel anestezi... Ketamin
- Kan basıncını arttıran, niştağmus yapan, seküel içerikli rüyalar oluşturan, kuvvetli analjezik olan, genel anestezi... Ketamin
- Parenteral kullanılan, kısa etkili olan ve ayakta müdahalelerde ilk tercih olarak kullanılan, bulantı ve kusma yapmayan teratojen olmayan, yüksek dozlarda hipotansiyon ve solunum depresyonu oluşturan... Propofol
- Kafa içi basıncı azaltan genel anestezi... Tiyopental, propofol, etomidat
- 11-β Hidroksilaz enzimini inhibe eden ve adrenal steroid sentezini belirgin azaltan genel anestezi... Etomidat
- Asid ortamda lokal anesteziklerin etkisi nasıl etkilenir... Azalır
- Lokal anesteziklere en duyarlı sinir lifi ve ilk kaybolan duyu... C lifi ve ağrı
- Lokal anesteziklere en dirençli sinir lifi ve son kaybolan duyu... A alfa lifi ve motor
- Plazmada psödokolinesteraz enzimleri tarafından metabolize edilen, kısa, zayıf ve çok alilerjen olan lokal anestezikler... Ester yapıdaki lokal anestezikler
- Karaciğerde N-dealkilasyonla metabolize edilen, uzun, güçlü ve az alilerjen olan lokal anestezikler... Amid yapıdaki lokal anestezikler
- Kornea anesteziğinde kullanılan lokal anestezi... Proparokain
- Epidural ve spinal anesteziye öncelikle tercih edilen... Bupivakain
- En kısa, en alilerjen ve en zayıf etkili lokal anestezi... Prokain
- Metaboliti PABA olan ve alerji oluşturan lokal anestezi... Prokain
- Sadece yüzeysel anesteziye kullanılan, adrenalinsiz vazokonstriksiyon oluşturan ve kan basıncını yükselten lokal anestezi... Kokain

SORULAR

1. Aşağıdaki inhalasyon anesteziyelerinden hangisinin minimum alveolar konsantrasyonu en yüksektir?
- A) Halotan
B) Desfluran
C) Nitroz oksit
D) Enfluran
E) İzofluran
2. Genel anestezi altında hasta uyanırken diffüzyon hipoksisine sebep olan aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Halotan
B) Dietil eter
C) İzofluran
D) Metoksifluran
E) N_2O
- Doğru cevap: E
3. Aşağıdaki genel anesteziyelerden hangisi flor olusumuna bağlı kuvvetli nefrotoksiste oluşturmur?
- A) Nitroz oksit
B) Xenon
C) Ketamin
D) Propofol
E) Metoksifluran
- Doğru cevap: E
4. Dolaylı sempatomimetik etkiye neden olduğundan, beyin kan akımı ve kafa içi basıncı artıran parenteral anestezi ajan aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Etomidat
B) Ketamin
C) Fentanil
D) Midazolam
E) Propofol
- Doğru cevap: B
5. Aşağıdaki genel anesteziyelerden hangisi kafa içi basıncı azaltır?
- A) Ketamin
B) Azot protoksit
C) Etomidat
D) Metoksifluran
E) Etomidat
- Doğru cevap: E
6. Vazokonstriktör bir maddenin lokal anesteziyle birlikte kullanılması nedeni aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Lokal anestezi bir maddeye karşı gelişebilecek allerjik reaksiyonu önlemek
B) Lokal anesteziyi etki süresini kısaltmak için
C) Lokal anesteziyi yan etkilerini azaltmak için
D) Lokal anesteziyi etki alanını genişletmek için
E) Hiçbiri
- Doğru cevap: C
7. Bir hastaya, pelviste uzun sürecek bir cerrahi girişim nedeniyle spinal anestezi yapılacaktır.
- Omunun kan akımını azaltmamak ve damar daraltıcı iğren gözefti kullanmamak için aşağıdakilerden hangisi tercih edilmelidir?
- A) Prokain
B) Bupivakain
C) Lidokain
D) Mepivakain
E) Prilokain
8. Aşağıdakilerden hangisi lokal anestezinin her tipinde kullanılır?
- A) Pantokain
B) Prokain
C) Lidokain
D) Dibukain
E) Dibukain
- Doğru cevap: C
9. Aşağıdaki lokal anesteziyelerden hangisinin etki gücü en azdır?
- A) Etidokain
B) Ropivakain
C) Bupivakain
D) Tetrakain
E) Kokain
- Doğru cevap: E
10. Aşağıdaki genel anesteziyelerden hangisi flor olusumuna bağlı kuvvetli nefrotoksiste oluşturmur?
- A) Nitroz oksit
B) Xenon
C) Ketamin
D) Propofol
E) Metoksifluran
- Doğru cevap: E
1. Aşağıdaki inhalasyon anesteziyelerinden hangisinin minimum alveolar konsantrasyonu en yüksektir?
- A) Halotan
B) Desfluran
C) Nitroz oksit
D) Enfluran
E) İzofluran
2. Genel anestezi altında hasta uyanırken diffüzyon hipoksisine sebep olan aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Halotan
B) Dietil eter
C) İzofluran
D) Metoksifluran
E) N_2O
- Doğru cevap: E
3. Aşağıdaki genel anesteziyelerden hangisi kafa içi basıncı azaltır?
- A) Ketamin
B) Azot protoksit
C) Etomidat
D) Metoksifluran
E) Etomidat
- Doğru cevap: E
4. Dolaylı sempatomimetik etkiye neden olduğundan, beyin kan akımı ve kafa içi basıncı artıran parenteral anestezi ajan aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Etomidat
B) Ketamin
C) Fentanil
D) Midazolam
E) Propofol
- Doğru cevap: B
5. Aşağıdaki genel anesteziyelerden hangisi kafa içi basıncı azaltır?
- A) Ketamin
B) Azot protoksit
C) Etomidat
D) Metoksifluran
E) Etomidat
- Doğru cevap: E
6. Vazokonstriktör bir maddenin lokal anesteziyle birlikte kullanılması nedeni aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Lokal anestezi bir maddeye karşı gelişebilecek allerjik reaksiyonu önlemek
B) Lokal anesteziyi etki süresini kısaltmak için
C) Lokal anesteziyi yan etkilerini azaltmak için
D) Lokal anesteziyi etki alanını genişletmek için
E) Hiçbiri
- Doğru cevap: C
7. Bir hastaya, pelviste uzun sürecek bir cerrahi girişim nedeniyle spinal anestezi yapılacaktır.
- Omunun kan akımını azaltmamak ve damar daraltıcı iğren gözefti kullanmamak için aşağıdakilerden hangisi tercih edilmelidir?
- A) Prokain
B) Bupivakain
C) Lidokain
D) Mepivakain
E) Prilokain
8. Aşağıdakilerden hangisi lokal anestezinin her tipinde kullanılır?
- A) Pantokain
B) Prokain
C) Lidokain
D) Dibukain
E) Dibukain
- Doğru cevap: C
9. Aşağıdaki lokal anesteziyelerden hangisinin etki gücü en azdır?
- A) Etidokain
B) Ropivakain
C) Bupivakain
D) Tetrakain
E) Kokain
- Doğru cevap: E
10. Aşağıdaki genel anesteziyelerden hangisi flor olusumuna bağlı kuvvetli nefrotoksiste oluşturmur?
- A) Nitroz oksit
B) Xenon
C) Ketamin
D) Propofol
E) Metoksifluran
- Doğru cevap: E

11. Lokal anesteziik ilaç yan etki eşleştirmelerinden hangisi

yanlıştır?

- A) Etidokain kardiyotoksiktir.
B) Prilokainin methemoglobinümeni oluşturur.
C) Propikainin alerjik potansiyeli yüksektir.
D) Ropivakainin nefrojenik diabetes insipidus riski yüksektir.
E) Lidokain nistagmus ve nörotoksisite oluşturur.

Doğru cevap: D

12. Feokromasitoma hastasının operasyonu sırasında kalpte artırmı insidansını diğerlerine göre daha az arttıran inhalasyon anesteziği aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Sevofluran
B) Halotan
C) Ketamin
D) Propofol
E) Metoksifluran

Doğru cevap: A

13. Aşağıdaki genel anesteziilerden hangisi ayakta girişimlerde ve acil servislere kısa süreli girişimlerde parenteral yolla kullanılır?

- A) Etomidat
C) Halotan
B) Metoksifluran
D) Enfluran
E) Propofol

Doğru cevap: E

14. Lokal anesteziiler ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Membranda sodyum'a karşı permeabilitede blokaj oluşturarak membran stabilizasyonu gerçekleştirir.
B) Lokal anesteziik uygulanan dokuda ilk olarak ağrı duysu kaybolur.
C) Ekstrasellüler potasyum düzeyinin artması lokal anesteziilerin etkinliğini artırır.
D) Ester yapıdaki lokal anesteziiler plazmada psödokolinesteraz tarafından parçalanır.
E) Lokal anesteziik solüsyonunda hidroklorür tuzunun kullanılması lokal anesteziğin etkisini artırır.

Doğru cevap: E

19. Aşağıdaki anesteziik ilaçlardan hangisi hipotansiyon, miyokardiyal kontraktilede baskılama, kardiyak output ve kalp atım sayısında değişiklikler gibi kardiyovasküler parametreleri minimal etkiler?

- A) Etomidat
C) Propofol
B) Halotan
D) Izofluran
E) Desfluran

Doğru cevap: A

18. Genel anesteziik ilaçlar – hasta grubu eşleştirmelerinden ilaç kullanımında uygun hasta seçimi ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi uygun olarak verilmiştir?

- A) Enfluran - Epilepsi hastalarında
B) Azot protoksid - Pnömotoraks hastalarında
C) Etomidat - Addison hastalarında
D) Ketamin - Kanamali gök hastalarında
E) Thiopental - Porfiria hastalarında

Doğru cevap: D

17. Aşağıdakilerden hangisi disosiyatif anestezi yapar?

- A) Tyopental
C) Sevofluran
B) Ketamin
D) Propofol
E) Etomidat

Doğru cevap: B

16. Aşağıdaki lokal anesteziilerden hangisinin obstetrik anestezide kullanılması uygun değildir?

- A) Levobupivakain
C) Ropivakain
B) Mepivakain
D) Lidokain
E) Bupivakain

Doğru cevap: B

15. Aşağıdaki lokal anesteziik maddeler ve özellikleri ile ilgili eşleştirmelerden hangisi yanlıştır?

- A) Tetrakain – Uzun etkili ester yapıda lokal anesteziik
B) Kokain – Noradrenerjik geri alım blokörü ester yapıda lokal anesteziik
C) Lidokain – Antiaritmik etkili amid yapıda lokal anesteziik
D) Bupivakain – Kardiyotoksik etkili, ester lokal anesteziik
E) Prikain – Alerjik etkiil ester yapıda lokal anesteziik

Doğru cevap: D

ENDOJEN OPIYAT MADDELER

- Sadece analjezik etkiler ortaya çıkartır. Antipiretik ve antinflatuvar etkisi yoktur.
- Tüm opiyat reseptörleri (G) üzerinden etkilerini oluşturur.
- Opiyat reseptörleri μ (MOR), κ (KOR) ve δ (DOR)'dan oluşur.

Enkefalinler

- $\mu 1$ ve Δ reseptörleri üzerinden etki ortaya çıkartır.

- SSS'de, en fazla ağrı yollarının geçtiği **substantia gelatinosa**'da bulunur.

SSS dışında, vücutta en fazla bulunduğu yer; **adrenal medulla**dır. Met-enkefalin burada katekolaminlerle birlikte depolanmıştır ve katekolaminlerle birlikte salınır (ko-sekresyon).

Dinorfin

- **Kappa** reseptörleri üzerinden etki ortaya çıkartır.
- SSS'de en fazla **substantia nigra**'da bulunur.

Endorfin

Bu grubun **ana prekürsörü proopiomelanokortin (POMC)**'dir. Bu prekürsör maddenin parçalanması sonucunda; **ACTH, β -lipotropik hormon ve MSH** oluşur. **β -lipotropik hormondan** ise **β -endorfin** oluşur. **β -endorfin**, ön hipofizden birlikte sentezlendiği ACTH ile beraber **stress** durumlarında salınır.

- μ reseptörlerini etkiler.

Opiyat reseptörler ve fonksiyonları					
Reseptör Tipleri	Fonksiyon	Afinite	Endorfin > Enkefalin > Dinorfin	μ_1 (μ)	μ_2 (μ)
	Spinal, supraspinal analjezi, sedasyon, solunum inhibisyonu, GİS hareketlerinin azalması, dopaminin salınımının azalması, kardiyovasküler etkiler. Analjezide rol oynamaz.		Endorfin = Dinorfin		
	Spinal, supraspinal analjezi, hormon salınımı (growth hormon), nörotransmitter salınımının baskılanması (dopamin), beslenme davranışı		Enkefalin > Endorfin = Dinorfin		
	Spinal, supraspinal analjezi, sedasyon, solunum inhibisyonu, GİS hareketlerinin azalması, dopaminin salınımının azalması, kardiyovasküler etkiler. Analjezide rol oynamaz.		Dinorfin > Endorfin = Enkefalin		
	Spinal, supraspinal analjezi, psikomimetik etkiler, GİS hareketlerinin azalması, sedasyon, diürez, beslenme davranışı		Endorfin = Enkefalin		

MORFIN VE TÜREVLERİ

MORFIN

- Karaciğerde büyük kısmı inaktif metabolit olan morfin-3-glukuronat'a dönüşür.
- Daha az bir kısmı ise **aktif metabolit olan morfin-6-glukuronat'a dönüşür**. Bu metabolit böbrekten atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan kişilerde morfinin analjezik etkisi uzayabilir.

Opiyadların Etkileri

- **Spinal ve supraspinal analjezi** oluşur. CO_2 birikimi sonucunda serebral vazodilatasyon ve **BOS basıncında** artış gelişebilir. Nonkardiyogenik pulmoner ödem oluşturabilir.
- **Antitussif** etki
- Bulantı-kusma merkezini stimüle ederek **bulantı-kusma**
- Santral etki ile **miyozis** (III kafa gitti aracılığı ile)
- Net etkileri **hipotermidir**. Ancak mü reseptörleri hipotermi oluşturur iken, kappa reseptör uyarısı hipotermi oluşturur.
- Yüksek dozlarda vazomotor merkezi inhibe ederek (ve histamin salınımı ile) periferde **vazodilatasyon (hipotansiyon) ve bradikardi**
- **Histamin** salınımına yol açtığından **bronkokonstriksiyon**, terleme ve kasıntı oluşumunu

Venöz dönüşü ve oksijen tüketimini azalttığı için; akut MI, anjina pektoris akut sol kalp yetmezliği ve akut pulmoner ödem tedavisinde faydalıdır.

- GIS dış salgılarda azalma (asid, safra vb.) ve **mide boşalmasında yavaşlama**
- **konstipasyon** (anal kanal, oddi sfinkteri ve safra yollarında spazm) ve miksiyon güçlüğü
- Renal fonksiyonlarda azalma oluşturlar. **İşeme refleksini** inhibe eder ve mesane volümünü artırır. Terapötik dozlarda, üreter kontakksiyonlarını artırır.
- **Çizgili kas rijiditesi**
- Hiperglisemi
- Konvülsiyon

Opiyatların bazı etkileri	
Akut etki	Kronik etki
• Kasıntı • Ürtiker • Miyoklonus • Konvülsiyon	• Hipogonadizm • İmmünsupresyon • Gh salınımında artış • Hiperaljezi • İştah artışı

Hormonal Etkileri

Salınımı artanlar	Salınımı azalanlar
• ADH (µ) • Prolaktin (µ) • GH	• GnRH (FSH / LH) • ACTH • B-endorfin • ADH (Kappa) • Dopamin • Asetilkolin • Testosteron • Kortizol • DHEA

Opiyatların Kontrindikasyonları

- Kafa travması
- KOAH ve kor-pulmonale
- Gebelik
- Prostat hiperplazisi
- Konvülsif hastalıklar
- Hipovolemi
- Adrenal yetmezlik

Akut Opiyat Zehirlenmesi

Bilinç kaybı, hipotansiyon, solunum depresyonu, bulanti-kusma, kafa içi basınç artışı, burun gevesinde şiddetli kasıntı, oligüri, kas tonüsünde gevşeklik, hipotermi.

- Tedavide nalokson ve naltrekson kullanılır.

İleri derecede miyozis (toplu iğne başı pupil)

Opıyat Yoksunluk Sendromu

Başlangıçta **lakrimasyon, rinore, terleme** gibi ıslak belirtiler ortaya çıkar. Takiben; **tremor, midriyazis, kan basıncında artma ve taşikardi**, diyare ve **ejekülasyon** oluşur.

Yoksunluk krizi sırasında konvülsiyon görülmez.

Kaz derisi görünümü (piloereksiyon)

Kronik dönemde hipotansiyon, bradikardi, hipotermi ve solunum merkezinin CO_2 'e duyarlılığının azalması vb. görülebilir.

• Morfin yoksunluk sendromundaki sempatik hiperaktivitenin tedavisinde **klonidin** ve daha az yan etkisi olan **lofeksidin** kullanılır.

Tolerans

Opıyatların tolerans gelişebilen etkileri		
Yüksek oranda	Orta oranda	Düşük oranda / Yok
• Analjezi • Öfori, distori • Mental bulutlanma • Sedasyon • Solunum depresyonu • Antidiürezis • Bulantı ve kusma • Öksürük supresyonu	• Bradikardi	• Miyozis • Konstipasyon • Konvülsiyonlar
*Tolerans gelişimini engelleme veya geri çevirmede NMDA blokörü ketaminin faydalı olduğu bildirilmiştir.		

KODEİN (METİLMORFİN)

- **Düşük dozlarda sadece antitussif etki oluşturur.**
- Karaciğerde CYP2D6 tarafından morfine dönüşerek analjezik etkiler oluşturur.
- Kodein, CYP2D6 aktivitesi yüksek kişilerde solunum depresyonu düşük kişilerde azalmış analjezik etkilere neden olur.

MORFİNİN YARI SENTETİK TÜREVELERİ Heroin (Diasetilmorfin)

- **En gabuk bağımlılık oluşturan** ve oldukça kısa etki süreli bir opiyattır.

Antitussif olarak kullanılanlar

- Dekstrometorfan hidrobromür → **Analjezi ve bağımlılık oluşturmaz.**
- Noskapin, levopropoksifen, dihidrokodein / hidrokodon / oksikodon
- **Morfin ve metadon:** Sadece bronşial kanserde dirençli öksürük tedavisinde kullanılırlar.

SENTETİK AGONİSTLER

Meperidin

- Her yolla absorbe olur.
- **Antitussif etkisi yoktur.**
- **Antikolinerjik yan etkileri nedeniyle miyotik etkisi çok azdır.**
- Morfinden farklı olarak **negatif inotropik özelliği** vardır.

- IV kullanıldığında taşıkarı yaratabilir.
- Analjezik dozlarda plasestandan geçerek fetusta solunum depresyonu oluşturur.
- MAO inhibitörleri ile beraber kullanımı kontrendikedir.
- Metaboliti **normeperidin** uzun etkilidir ($t_{1/2} = 20$ saat) ve halüsinasyon, tremor, konvülsiyon, hiperektif refleks ve dilate pupille karakterize ekstitasyon sendromuna yol açabilir.

Metadon

- Bu ilacın **kesilmesi ile geç başlayan ve uzun süren abstinens sendromu** oluşur. Fakat **yoksunluk sendromu çok hafif** seyreder, bu nedenle **morfin bağımlılığının tedavisinde** kullanılır (**Buprenorfin**de morfin bağımlılığında sublingual olarak kullanılır).
- Oral kullanılır, etki süresi uzundur. Kronik ağrı tedavisinde kullanılır.

Sufentanil / Fentanil / Alfentanil / Remifentanil

- Bu grup temel olarak **parenteral** yolla kullanılır. **Fentanilin**; parenteral, epidural, transdermal, oral ve bukkal kullanımı vardır.
- **Analjezik etki güçlü en yüksek olan opiyatlarıdır.**
- Analjezik Etki Güçleri: **en güçlüsü sufentanil**dir.
- **Sufentanil > Remifentanil > Fentanil > Alfentanil > Morfin > Meperidin**
- **Remifentanil**; plazmada psödokolinesterazlar tarafından parçalandığı için **en kısa** etkilidir.
- Histamin salınımına çok az neden olurlar **ve kardiyak etkileri çok azdır**. Bu nedenle **kardiyovasküler cerrahide tercih edilirler.**
- Kafa içi basıncı arttırmazlar veya çok az etkilerler.

Difenoksilat / Loperamid

- **Antidiyareik olarak kullanılırlar.** Difenoksilat ve metaboliiti **difenoksin atropin** ile kombine kullanılır. Loperamidin oral emilimi azdır. SSS'ye çok az geçer.

Propoksifen

- Sadece μ reseptörlerini etkiler ve analjezik olarak **aspirin / asetaminofen** ile kombine edilerek **sadece oral olarak kullanılır**. IV ve SC kullanılmamalıdır.

Levortanol

- Farmakolojik etkileri morfine benzeyen sentetik opioiddir. Mü, delta, kappa reseptör agonistidir. Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu oluşturur. NMDA reseptör antagonistidir. IV, IM, oral kullanılır. Bulantı kusmayı daha az oranda yapar.

Tramadol

- Zayıf μ (MOR) agonistidir. **Kodeine yapısıal olarak benzer.**
- **Noradrenalin ve serotonin geri alım blokajına bağlı analjezik** etkiler oluşturur. Analjezik etkilerinin büyük kısmı geri alım blokajına bağlıdır. Nalokson etkisini kısmen antagonistize eder.
- Solunum depresyonunu yenidoğanda meperidine göre daha az oluşturduğu için **doğum ağrısı tedavisinde** meperidine göre daha fazla tercih edilir.
- MAO inhibitörü ve SSRI ile birlikte kullanılırsa serotonin sendromuna neden olabilir.
- Konvülsiyona neden olabilir. Antiinflatuar etkileri şiddetlidir.

Tapentadol

- **Tramadol benzeri** yan etki ve kullanıma sahiptir.

Opiyat analjezikler

Reseptör etkileri		Oral/Parantral potens oranı		Maksimum etkililik		Jenerik isim	Mü (µ)	Delta (δ)	Kappa (κ)	Oral/Parantral	Maksimum etkililik
						Morfin	+++		+	Düşük	Yüksek
						Hidromorfon, Oksimorfon	+++			Düşük	Yüksek
						Metadon	+++			Yüksek	Yüksek
						Meperidin	+++			Orta	Yüksek
						Fentanil	+++			Düşük	Yüksek
						Sufentanil	+++	+	+	Sadece parantral	En Yüksek
						Alfentanil, Remifentanil**	+++			Sadece parantral	Yüksek
						Levorfanol	+++			Yüksek	Yüksek
						Kodein	+/-			Yüksek	Düşük
						Hidrokodon, Oksikodon*	+/-			Orta	Orta
						Propoksifen	+(zayıf)			Sadece oral	Çok düşük
						Pentazosin	+/-		+	Orta	Orta
						Nalbuprin	- -		++	Sadece parantral	Yüksek
						Butorfanol	+/-		+++	Sadece parantral	Yüksek
						Buprenorfin	+/-	- -	- -	Düşük	Yüksek
						Dinorfin B	+	+	+++		
						α-Neondorfin	+	+	+++		
						Etorfin	+++	+++	+++		
						Bremazosin	+++	++	+++		
						Etilketosiklazosin	+/-	+	+++		

+++ / ++ / + : Agonist, +/- : Parsiyel agonist, - / - : Antagonist
*Asetaminofen içeren tabletlerde bulunabilenler, **Titrasyonu yapılanlar

PARSİYEL AGONİST OPIYATLAR

- **Tek başına verildiklerinde agonist, full agonist ile birlikte verildiklerinde antagonist** etki oluşturmaz.
- **Daha az solunum depresyonu ve daha az bağımlılık oluşturmaz.**
- Buprenorfin, µ reseptörüne olan agonist (parsiyel agonist olmasına rağmen) etkiyi dolayısıyla (morfin kadar güçlü analjezi ve SSS etkileri oluşturmaz); morfin bağımlılığında yoksunluk belirtilerini artırmaz.
- **Tramadol ve trapezadol**; serotonin reuptake blokajı yaparak da analjezik etki oluşturmaz. Bunlar da parsiyel agonistler.

NARKOTİK ANTAGONİSTLER

Narkotik analjezik zehirlenmesinde kullanılırlar.

- Mü reseptörlerine yüksek affiniteleri nedeniyle respiratuvar depresyon ilk düzelttikleri bulgulardan birisidir.
- Bağışlılık yapmazlar. Antagonistlik etkilerine tolerans gelişmez.

Naloksan

μ , Δ ve κ üzerine **tam antagonistlik** etki oluşturarak, opiyatların etkisini ortadan kaldırır (naltekson gibi). Presistemik eliminasyona çok uğradığı için **oral yolla kullanılmaz**. Çok kısa etkili olduğu için IV infüzyonda kullanılır.

- Şok, iskemiyeye bağlı omurlilik ve beyin zedelenmelerinin tedavisinde kullanılmaktadır.

Naltrekson

Naloksondan **çok daha uzun etkili ve oral** kullanılır.

- Alkolizm tedavisinde kullanılır.
- Naloksan ve naltrekson yenidoğanda opiyatlara bağlı solunum depresyonunun tedavisinde kullanılabılır.

Opiyat antagonistleri			
Reseptör tipi	μ	Δ	κ
	Nalokson	Naltrekson	CTOP
Diprenorfin	---	---	---
P-Funaltreksemin	---	---	++
Naloksonazin	---	---	-
Nor-Binaltorfinin	-	-	---
Naltindol	-	---	-
Naloksan benzolhidrazon	---	-	-
+, agonist; -, antagonist. - < - < - < potens derecesi			

Opiyatların spinal kullanım yolları

Intratekal kullanımlar	Epidural kullanımlar
• Morfin ve fentanil	• Morfin • Fentanil • Sufentanil • Alfentanil • Meperidin • Hidromorfon

Opiyatların kullanım şekilleri

- Rektal: Morfin, Hidromorfon
- Transdermal: Fentanil
- İntranasal: Butorfanol (İM, İV)
- Bukkal (Lolipop): Fentanil sitrat
- Sadece oral: Propoksifen
- Sadece parenteral: Sufentanil, alfentanil, remifentanil, nalbuprin

Opiyatların etki süreleri, kullanım yolları ve etki güçleri

Opiyat	Analjezik etki süresi (saat)
Morfin	5
Hidromorfon	5
Oksomorfon	4
Fentanil	1.5
Sufentanil	1.5
Alfentanil	0.25
Remifentanil	0.05
Levorfanol	5
Kodein	4
Hidroksodon	6
Oksikodon	4
Propoksifen	5
Nalbuprin	6
Metadon	15-40
Meperidin	4

Repinotan: 5HT_{1A} reseptör agonistidir. Anti-nosiseptivdir, opiyat ile indüklenen solunum depresyonunu geri getirir.

Nalbuprin: Selektif kappa reseptör agonisti olup kaşıntı tedavisinde kullanılır.

SPOT BİLGİLER

- Opıyat (mü, delta, kappa) reseptörlerin etki mekanizması nasıldır... Ei protein kompleksi ile kenetlidirler.
- Endoşen opıyathar hangiler!... Dinorfin, endorfin ve enkefalin
- Enkefalinlerin santral sinir sisteminde en fazla bulunduğu yer... Adrenal medulla
- Enkefalinler özellikle hangi reseptör üzerinden etki gösterir... Delta
- Kappa reseptörleri üzerinden etki gösteren endoşen opıyat... Dinorfin
- Psikometrik etki oluşturan opıyat reseptörleri... Kappa
- Proopiomelanokortinden türeyen ve ACTH ile birliktelikte salınan ve özellikle mü reseptör üzerinden etki gösteren endoşen opıyat... Endorfin
- Böbrek yetmezliğı olan kişilerde morfinin analjezik etkisinin uzayabilmesine neden olan morfinin aktif metaboliti hangisidir... Morfin-6-glukuronat
- Opıyatharın etkileri... Analjezi, respiratuar depresyon, CO₂ artışı, serebral vazodilatasyon ve BOS basıncında artışı, bulantı-kusma, hipotermi, histamin salınımına bağılı periferde VD (hipotansiyon), bradikardi, bronkokonstriksiyon, mide boşalmasında yavaşlama, inhibisyon, gıgılı kaslarda rigidite, konvulziyon... Opıyatharın kontrendikasyonları... Kafa travması, KOAH ve kor pulmonale, gebelik, prostat hipertrofisi, konvulzif hastalıklar, adrenal yetmezlik ve hipovolem!
- Opıyathar hangi kafa gıfı aracılığı ile miyozis yapar... N. oculomotorius (CN III)
- Opıyat zehirlenme bulguları... Solunum depresyon, pin point pupil, KİBAS, burnun çevresinde şiddetli kaşıntı... Opıyat yoksunluk sendromu bulguları... Başlangıçta islak belirtiler (lakrimasyon, rinore, terleme), sonrasında semptomatik bulgular (tremor, midriyazis, kan basıncında artışı, eļakülasyon, taşikardi, kaz derisi görünümü)... Opıyat yoksunluk sendromu tedavisinde kullanılan... Klonidin, lofeksidin
- Opıyatharın tolerans gelişmeyen etkileri... Miyozis, konstriksiyon, konvulziyon
- Morfin bağımlılığının tedavisinde kullanılan... Metadon, buprenorfin
- Opıyatharın tolerans gelişmeyen etkileri... Miyozis, konstriksiyon, Prokonvulzan etki!
- Morfinin O-metilasyonu ile oluşan ve antitussif etki olan... Kodein
- Vücudta O-demetilasyona uğrayıp morfine dönüşen... Kodein
- Yalnızca antitussif olarak kullanılan, analjezik etki olmayan opıyat... Dekstrometorfan
- Belirgin antikoagüler etki oluşturan, miyozisi az oluşturan, taşikardi, (-) inotropik etki olan opıyat, fetsüste solunum depresyonu yapar... Meperidin
- En uzun etkili opıyat... Metadon
- Analjezik etki gücü en yüksek olan opıyat... Süfentanil
- En kısa etkili opıyat... Remifentanil
- Antidiyaretik olarak kullanılan opıyat... Difenoheksilat ve loperamid

SORULAR

- # SORULAR
- Noradrenerjin ve serotoninin geri alım blokajına bağlı analjezik etkiler oluşturan, serotoninin sendromu oluşturan ve doğum ağrısı tedavisinde kullanılan... Tramadol, tapentadol
 - Parsiyel agonist olan opiyat (daha az solumun, butorfanol, buprenorfin, pentazosin)
 - Opiyat antagonistleri... Naloksan (kısa etkili, IV), naltrekson (uzun etkili, oral)
 - Opiyatların oluşturdugu solumun depresyonunda kullanılan 5HT1A reseptör agonisti... Repinotan
1. Morfin hangi etkiyle ağrıyı giderir?
- A) M₁ reseptörleri
B) B-endorfin
C) Enkefalin
D) P maddesi
E) Met-enkefalin
- Doğru cevap: A
- 2.
1. Sedasyon
II. Konvülsyon
III. Konstipasyon
IV. Milyozis
V. Emezis

2.

Doğru cevap: E

- Terminal dönem kolon kanseri nedeniyle 4 aydır transdermal fentanil kullanımını 70 yasındaki erkek hastada fentanilin yukarıdaki etkilerinden hangilerine tolerans gelişmesi beklenmez?
- A) I ve III
B) II ve V
C) II ve IV
D) I, III ve V
E) II, III ve IV

Doğru cevap: E

- Asagıdaki ilaç ve tolerans gelişmeyen etki eşleştirmeleirinden hangisi doğru değildir?
- A) Fenobarbital – Antikonvulzan etki
 B) Diazepam – Anksiyolitik etki
 C) Midazolam – Solunum depresyonu
 D) Morfin – Miyozis
 E) Kodein – Antüssif etki

Doğru cevap: E

4. Aşağıdakilerden hangisi narkotik analjezik kullanımı
endikasyonlarından biri değildir?
- A) Postoperatif ağrı
B) Öksürük
C) Akut sol ventrikül yetmezliğinde göğüs dispne
D) Rahatsız edici, nonspesifik diyare
E) Doğum eylemini geciktirme

5. Hangisi morfin'in etkilerinden değildir?

- A) Histamin salınımı
B) Mide boşalma hızını arttırma
C) Miyozis
D) Hipotansiyon
E) Kalbin oksijen tüketiminde azalma

Doğru cevap: B

6. Morfin ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- A) Ağır kafa travmalarında analjezik olarak kullanılır
B) Yoksunluk sendromu semptomlarını gidermek için naloksan kullanılır
C) Diyarreye neden olur
D) Fetus dahil olmak üzere vücuda geçişi hızlıdır
E) Oral uygulaması ile en etkin sonuç elde edilir

Doğru cevap: D

7. Diyarre tedavisinde atropin ile kombine kullanılan opiyat aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Difеноксилат
B) Morfin
C) Butorfanol
D) Oksikodon
E) Kodein

Doğru cevap: A

8. Kendisi ve metaboliti ile birlikte etki yapan aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Kodein
B) Kodein
C) Enalapril
D) Difenilhidantoin
E) Sekobarbital

Doğru cevap: B

9. Yapı olarak kodeine benzeyen, sinir uçlarında noradrenalin ve serotonin geri alımını azaltan analjezik etkili opiyatetik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Tramadol
B) Buprenorfin
C) Propoksifen
D) Petidin
E) Metadon

Doğru cevap: A

10. Tramadol ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Yapıca kodeine benzer.
B) Antikolinergik yan etki riski yüksektir.
C) Antiflammatuvar etki yapmaz.
D) Serotonin geri alım blokajına bağlı analjezi yapar.
E) Naloksan tarafından kısmen antagonistize edilir.

Doğru cevap: B

11. Aşağıdaki narkotik analjeziklerden bağımlılık yapıcı etkisi en fazla olan hangisidir?

- A) Pentazosin
B) Diasetilmorfin
C) Kodein
D) Metadon
E) Nalorfin

Doğru cevap: B

12. Meperidin, aşağıdaki farmakolojik özelliklerden hangisi bakımından morfin'den ayrılır?

- A) Gastrik boşalmayı geciktirme
B) Periferik direnç azaltma
C) Histamin salıverilmesini arttırma
D) Miyozis oluşturma
E) Kalpte negatif inotrop etki yapma

Doğru cevap: E

13. Aşağıdakilerden hangisi opiyat bağımlılığında kullanılır?

- A) Rezerpin
B) Propranolol
C) Guanetidin
D) Bretiliyum
E) Metadon

Doğru cevap: E

14. Aşağıdaki opiyat analjeziklerden hangisinin bağımlılık oluşturma ya da kötüye kullanıma olasılığı ötekilere göre daha azdır?

- A) Butorfanol
B) Alfentanil
C) Morfin
D) Levorfanol
E) Oksimorfon

Doğru cevap: A

15. Aşağıdakilerden hangisi akut narkotik analjezik zehirlenmesinde kullanılır?

- A) Tramadol
B) Naloksan
C) Dekstrometorfan
D) Difеноксилат
E) Fentanil

Doğru cevap: B

16. Morfin zehirlenmesinde görülmeyen bulgu aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Cheyne-stokes tip solunum
B) İleri derece myozis
C) Hipertermi
D) Koma
E) Kaslarda gevşeme

Doğru cevap: C

17. Aşağıdaki opiyat türevi ilaçlardan hangisinin analjezi oluşturuucu etkileri diğerlerine göre kısadır?

- A) Remifentanil
B) Hidrokodon
C) Nalbutin
D) Metadon
E) Propoksifen

Doğru cevap: A

18. Metastazik meme kanseri nedeniyle morfin pompası kullanan bir hastada, analjezik etkiye karşı tolerans gelişmiştir.

Bu hastanın ağrısını gidermek için aşağıdaki ilaçlardan hangisine geçilmelidir?

- A) Butorfanol
B) Kodein
C) Fentanil
D) Hidrokodon
E) Pentazosin

Doğru cevap: C

19.

Yukarıdaki opiyoiderjik ilaç ve özelliği eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?

- A) I, II ve III
B) I, II ve IV
C) I, II ve V
D) II, III ve IV
E) III, IV ve V

Doğru cevap: A

20. Aşağıdaki opiyoiderjik ilaç ve özelliği eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?

- A) Diasetilmorfin – Yüksek bağımlılık riski vardır.
B) Meperidin – Antimuskarinik etkisi vardır.
C) Dekstrometorfan – NMDA blokajı yapan antitüstifir.
D) Levometadil – Kısa etkilidir.
E) Metadon – Morfin bağımlılığında idame tedavide kullanılır.

Doğru cevap: D

OTAKOIDLER

6

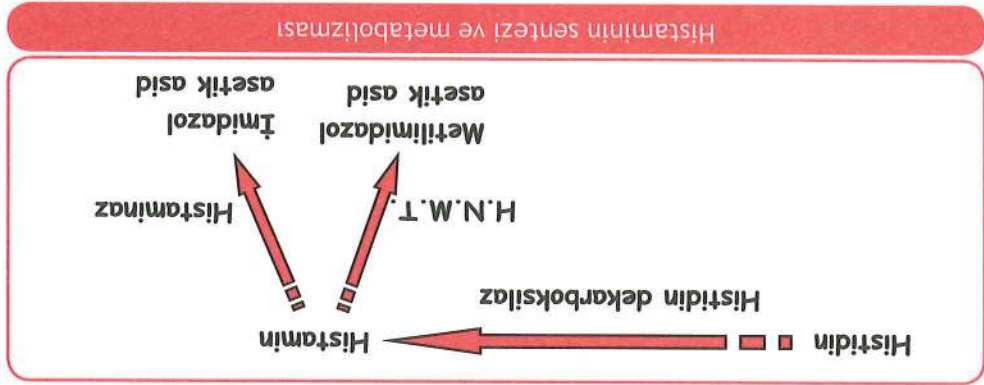
Otakoidler

- **Tanim:** Lokal etkili hormonlara verilen isimdir.
- **Depolanmayanlar:** Eikozanoidler, trombosit aktive edici faktör (PAF), nitrik oksit (NO).

Otakoidler yapılarına göre üç gruba ayrılırlar:

Peptid	• Kininler • Anjiyotensinler • Endotelin • Substans P • VIP • CGRP • Nöropeptit Y
Dekarboksile a.a.'ler	• Histamin • Serotonin
Yağ asitleri	• Eikozanoidler • PAF

HİSTAMİN



HİSTAMİN RESEPTÖRLERİ

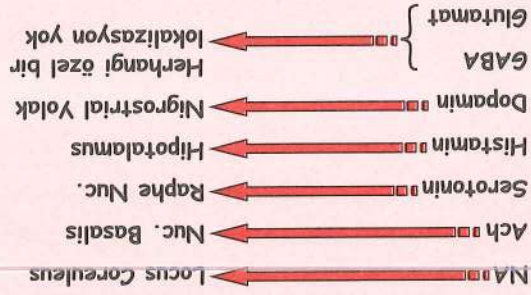
Histamin reseptörleri	H1 rsp	H2 rsp	H3 rsp	H4 rsp
G proteini →	Gq → (IP ₃ , DAG)	Gs → cAMP ↓	Gi → cAMP ↑	Gi → cAMP ↑
Lokalizasyon	• Düz kas • Endotelial hücreler • SSS	• Gastrik • Parietal hücreler • Kardiyak kaslar • Mast hücreleri • SSS	• SSS • Miyenterik • (presinaptik) • pleksus	• Eozinofiller • Nötrofil CD4 • T hücreleri
Oluşturduğu etkiler	• Alerjik yanıt • Ödem • Bronkokonstriksiyon • Vazodilatasyon • Negatif (-) Dromotrop etki (AV iletinin baskılanması) • Aritmojen etki • Aljezi • GİS (intestinal) kaslarında kasılma	• Vazodilatasyon • Pozitif (+) inotropi • Pozitif (+) kronotropi • Bronkodilatasyon • Gastrik asid salınımı	• Uyku indüksiyonu • Histamin salınımının azalması	• İnflamasyon • Sitokin sekresyonu • Eozinofil kemotaksisi artışı • Adezyon molekülleri ekspresyonunda artış

HİSTAMİNİN VÜCUTTA BULUNDUĞU YERLER

- Histamin vücutta en fazla **mast** hücrelerinde bulunur. Mast hücrelerinde histamin **heparinle** birlikte sentezlenir, birlikte depolanır ve birlikte salınır.
- Histamin santral sinir sisteminde en fazla **hipotalamusta** bulunur.

En güçlü histamin salınımına yol açan eksojen madde	En güçlü histamin salınımına yol açan endojen madde
• 48-80 maddesi • Kalsiyum iyonofor • Morfin • NMB (Kürar / Süksinilkolin) • Atropin • Vankomisin / Polimiksin B / Pentamidin • Radyocontrast maddeler • Propofol / Tiopental (GA'lar) • Trimetofan	• Endotelein-1 • Kalidin • Substance P • Bradikinin • 5-HPETE

Nörotransmitterlerin SSS'de en fazla bulundukları yerler



HİSTAMİNİN ETKİLERİ

Damarlar

Vazodilatör etkilidir (H_1 ve H_2).

Sistemik kan basıncını azaltır, kapiller permeabiliteyi artırır.

Kalp

Taşikardi

Pozitif (+) inotrop (H_2)

Pozitif (+) kronotrop (H_2)

Negatif (-) dromotropi (H_1)

Aritmî

Mide

Parietal hücreleri aktive ederek, midenin asid ve pepsin salgısını arttırır (H_2). H_3 reseptörleri ise tersine asid salınımını azaltır.

Bronşlar

Bronş düz kaslarını kasarlar (H_1).

Salgılar

Tükürük, gözyaşı, bronş, bağırsak, pankreas salgısı artırır.

Adrenal medulla

Katekolamin salınımını artırır.

SSS ve periferik sinirler

İştahı azaltır. Alijezik etkisi bulunur.

İmmün sistem

Lenfosit aktivasyonu ve antikor yapımı, H_2 reseptörleri ile inhibe edilir. Bundan dolayı sitotoksik ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarını inhibe ederler.

Etkisi olan diğer olaylar

Uyku-uyanıklık siklusu, sirkadiyen ve beslenme ritmi, öğrenme, hafıza, ıgme, vücut ısı

HİSTAMİNİK İLAÇLAR

- H_1 agonistleri: Betahistin
➢ Endikasyon: Meniere tedavisinde kullanılır.
- H_2 agonistleri: Betazol
➢ Endikasyon: Aklorhidri tanısında kullanılır.

Histamin reseptörlerinin selektif agonist/antagonist ve inverse agonistleri				
Reseptörler	Parsiyel selektif agonistler	Parsiyel selektif antagonistler	Inverse agonistler	
H_1 reseptör	Histaprodifen	Triprolidin, setirizin	Mepiramin	
H_2 reseptör	Amtamin	Tiotidin	Simetidin, ranitidin	
H_3 reseptör	R-alfa-metilhistamin, imetit, immepip	Iodoenpropit, proksifan	Thioperamid, klobenpropit, tiptrolisant	
H_4 reseptör	Klobenpropit, imetit, klozapin		Tioperamid	

ANTIHİSTAMİNİK İLAÇLAR

Nesile (= Jenerasyona) göre antihistaminiklerin (H1) sınıflaması			
Nesil		Birinci nesiller	İkinci nesiller
Lipofilite	Fazla		Az
Santrale ve süte geçiş oranı	Fazla		Az
Sedatif etki	Fazla		Az
Lokal anestezik etki	Fazla		Az
Antikolinergik/antiparkinson etki	Fazla		Az
Öncelikli endikasyonları	Allerji tedavisi Hareket hastalığı İnsomnia Parkinsonizm Bulanti-kusma	Allerji Ürtiker	

H1 Reseptör Blokörleri

- Kapiller permeabiliteyi ve ödem azaltırlar. **Antialerjiktirler**, inflamasyonu baskırlar ve kaşıntıyı giderirler
- Mide asid salgısını azaltmazlar (Çünkü, H₂ blokörler mide asid salgısını azaltır. Tükürük salgısını ve ekzokrin organ salgılarını azaltırlar.
- **Lokal anestezik** etki oluşturalırlar.
- Alfa₁ reseptörleri bloke edebildikleri için ortostatik **hipotansiyona** neden olabılırler (**prometazin**).
- 1. jenerasyon olanlar SSS'de genellikle **sedasyon** oluşturalırlar. Epilepsili hastalarda mutad dozlarda **konvülsiyona** yol açarlar.

Histamin H1 reseptör blokörleri	
Birinci nesil	İkinci nesil
Uzun etkili ler • Meklitin • Klorfeniramin • Hidroksizin • Doksepin • Klemastin Kısa etkili ler • Karbinoxamin (en kısa etkili) • Dimenhidrinat • Difenhidramin • Doksilamin • Siklizin • Prometazin (antidopaminergik etkili ve en	Uzun etkili ler • Loratadin (en uzun etkili) • Desloratadin • Astemizol • Ebastin • Mizolastin Orta etkili ler • Setirizin • Levosetirizin • Azelastin • Feksofenadin • Ketotifen Kısa etkili ler • Levokabastin • Akrivastin • Olapatadin • Terfenadin • Dibenzoeksepin

1. Alerjik reaksiyonlar ⇒ Alerjik rinit, kronik ürtiker tedavisi
2. Taşit tutması ve vestibüler bozukluklar ⇒ Difenhidramin, dimenhidrinat, siklizin, prometazin taşit tutması tedavisinde kullanılırlar.

Hareket hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar

- **Antihistaminikler:** Prometazin, dimenhidrinat, meklizin, siklizin
- **Parasempatolitik:** Skopolamin (en etkili)
- **Dikkat:** Tedavide metoklopramid etkisizdir. Bulantı-kusma tedavisi ile hareket hastalığı tedavisi farklı şeylerdir!

3. Gebelik kusmaları ⇒ **Doksilamin + pridoksin (Diklegis)** ile kombine kullanılır.
4. **Antiemetik etki** ⇒ Doksilamin / Prometazin (post operatif)
5. **Antiparkinson etkiler** ⇒ Difenhidramin Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılır.
6. **Lokal anestezi** ⇒ Difenhidramin ve prometazin sodyum kanal blokajı yaparak lokal anestezi oluşturur.
7. **Sedatif etki** ⇒ Difenhidramin ve doksilamin hipnotik olarak kullanılır.

Özellikli Antihistaminikler

- **Artımi = QT uzaması yaparlar:** Terfenadin, astemizol
- Günümüzde kullanımdan kaldırılmışlardır.
- Mikrozomal enzim inhibitörleriyle (eritromisin gibi..) birlikte kullanıldıklarında bu risk artar.
- **P-glikoprotein transporter inhibisyonu yaparlar:** Terfenadin, akrivastin
- **Aynı zamanda mast hücrelerden histamin salınımını da engelleyenler:** Ketotifen
- **Çocuklarda tercih edilenler:** İkinci nesiller kullanılır. Çünkü birinci nesiller sedasyon ile okul başarısını düşürebilir.

Antihistaminiklerin Yan Etkileri

- En sık görülen yan etkileri **sedasyondur.** Çocuklarda eksitasyon sıkır.
- **Esas olarak** antikolinergik yan etkiler ortaya çıkartırlar.

HISTAMİN H2 RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Preparatlar: Simetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin

- **Pariyetal hücre** reseptörlerinde kompetitif inhibisyon yaparlar.
- Hem bazal hem de yemekte uyandırılmış asid salıverilmesini bloke ederler.

HISTAMİN H3 - H4 RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

- **Pitolisant:** Narkolepsi'de uykululuk halini engeller.
- **Tiprolisant:** H3 inverse agonist narkolepsi tedavisi

MAST HÜCRESİ STABİLİZATÖRLERİ

- **Mast hücrelerinde membran stabilizasyonu** oluşturarak **histamin salınımını engellerler.** Salınmış olan histamin üzerine hiçbir etki oluşturmazlar. Astım profilaksisi ve alerjik göz hastalıklarının tedavisinde kullanılırlar. Bir kısmı aynı zamanda histamin reseptör blokeridir.
- En önemlileri:

- **Disodyum kromoglikat (kromolin sodyum):** Astım profilaksisi / alerjik rinokonjunktivit tedavisi

SEROTONİN

- **Nedokromil:** Astım profilaksisi / alerjik rinokonjunktivit tedavisi
- Ketotifen, Lodoksamid, Pemirolast, Olopatadin, Bepotastin, Azelastin, Epinastin: Oftalmik kullanımı olan mast hücre stabilizatörleridir.

Vücutta En Fazla Bulunduğu Yer: **GIS**'teki enterokromaffin hücreleri (vücuttaki toplam serotonininin %90'ı burada bulunur).

Kanda En Fazla Bulunduğu Yer: **Trombositler** (trombositler granüllerindeki serotoninin plazmadan alarak biriktirir).

SSS'de En Fazla Bulunduğu Yer: **Raphe** çekirdekleri

p-kloramfetamin

Bu madde; selektif olarak beyindeki serotoninjik nöronları boğaltır.

SEROTONİNİN ETKİLERİ

Arter (öz. renal, splanik, pulmoner, serebral) ve venler üzerinde genellikle konstriksiyon (özellikle venü ve venlerde) oluşturur (5-HT₂). **Çizgili kaslarda ise tam tersine arteriyollerde dilatasyon yapabilmeler** (5-HT₁).

Serotonin i.v. yoldan insana verildiğinde, aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi kan basıncı üzerine trifazik (üç fazlı) etki gösterir:

1. **Kan basıncında kısa süreli düşme ve bradikardi:** Afferent vagal sinir uçlarındaki (5-HT₃) reseptörlerinin uyarılmasına bağlı olarak bir **akson refleksi** sonucu meydana gelir (**Bezold-Jarisch refleksi**).

2. **Kan basıncında yükselme:** Vazokonstriksiyona bağlıdır.

3. **Kan basıncında uzun süreli düşme:** Çizgili kas damar yatağındaki

vazodilatasyona bağlıdır.

Kardiyovasküler Sistem

Kalp (+) inotrop ve kronotrop etki oluşturabilmektedir. Bu etkilerine aracılık eden 5-HT₄ reseptörüdür.

Gastrointestinal Sistem

GIS'te parçalanmış enterokromaffin hücrelerinden ağıza gıkan serotonin; **5-HT₃ reseptörleri ile bulantı-kusma oluşturur. Mide ve bağırsaklarda şiddetli spazm ve peristaltik hareketlerde artma (5-HT₄)** oluşturur. 5-HT₄ reseptör agonisti olan ilaçlar mide boşalmasını hızlandırmak için kullanılırlar.

Uterus, mesane ve üretra

Konstriksiyon oluşturur.

Trombositler

Agregasyon (5-HT₂) oluşturur.

- Eğer bir madde damarda vazokonstriksiyon ortaya çıkartıyor ise **trombositte agregasyon ortaya çıkartır**. Vazodilatasyon ortaya çıkartıyorsa antiagregan etki oluşturur.
- Bunun **iki tane istisnası** vardır; yani vazodilatasyon ortaya çıkartmasına rağmen trombositte agregasyon ortaya çıkartan iki tane otakoid vardır: **PAF** ve **düşük doz PGE₂**

Respiratuvar Sistem

Solumnu stimüle eder (5-HT₃) ve hafif bronkokonstriksiyon oluşturur.

Santral Sinir Sistemi

Aljezik etkişi bulunur. **Migren** etyolojisinde rol oynar. SSS'de paraventriküller nükleustaki serotonerjik nöronların en önemli fonksiyonlarından birisi; iştah kontrolüdür. **Serotonerjik** nöronlar iştahı azaltır.

SEROTONERJİK SİSTEM ÜZERİNDEN ETKİ GÖSTEREN İLAÇLAR

Triptanlar: Sumatriptan / Almotriptan / Zolmitriptan

- **5-HT_{1B/1D}** reseptör agonisti etkileri ile beyindeki arteriyovenöz şantları kapatır.
- Migren baş ağrısının **akut atak tedavisinde** kullanılır. **Profilakside** yeri yoktur.
- **Kontrendikasyonları: İskemik bağırsak hastalığı, iskemik veya vazospastik koroner arter hastalığı, serobrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon**
- Sumatriptan **etkişi en gabuk başlayan, frovatriptan etkisi en uzun süren ve** rizotriptan **biyoyararlanımı en fazla** olanıdır.

İlaç	Uygulama yolu	Etki başlangıcı (saat)	Yarı ömür (t 1/2)
Almotriptan	Oral	2.6	3.3
Eletriptan	Oral	2	4
Frovatriptan	Oral	3	27
Naratriptan	Oral	2	5.5
Rizatriptan	Oral	1-2.5	2
Sumatriptan	Oral / Nazal / Subkutan / Rektal	1.5 (0.2 subkutan)	2
Zolmitriptan	Oral / Nazal	1.5-3	2.8

Triptanların farmakokinetik özellikleri

Migren tedavisi	Akut atak	Profilaksi
• Triptanlar • Ergotamin • NSAİ ilaçlar • Metoklopramid → Antiemetik+ prokinetik • Parenteral opiyatlar • Kafein	• Propranolol / Timolol • Metiserjid / Pizotifen • Amitriptilin • Ca ²⁺ kanal blokörleri → Verapamil • Valproik asid • Topiramet • Flunarizin → Antihistaminikli Ca ²⁺ kanal blokörü • Siproheptadin • Gabapentin	

Lorcaserin

Selektif 5-HT_{2c} reseptör agonisti obesite ilacıdır. Arkuat nükleustaki anoreksijenik POMC nöronlarında bulunan 5-HT_{2c} reseptörlerini uyarak tokluk ve iştahta baskılanma oluşturur.

Metizerid

- 5-HT_{2A-C} reseptörlerini antagonize ederek etki gösterir. 5-HT₁ reseptörlerinin de parsiyel agonistidir.
- Migrenin profilaktik tedavisinde kullanılır, akut atakta kullanımı yoktur, hatta nöbeti şiddetlendirebilir.
- Retropéritoneal fibrozis ve subendokardiyal fibrozis sık oluşturduğu bir yan etkidir.

Pizotifen

- Migren profilaksisinde kullanılan 5-HT₂ reseptör blokörüdür.

Siproheptadin

- H₁ ve 5-HT₂ antagonistidir. ACTH salınımını azaltır.

- Histamin ve serotoninin inhibe ettiği için iştahı artırır. Uykuyu artırır.

- Karsinoid tümöre bağlı bağırsak hipermotilitesi tedavisi, postgastrektomi dumping sendromu, migren profilaksisi tedavisinde de kullanılır.

Metoklopramid

5HT₄ reseptör agonisti ve 5HT₃ reseptör blokörüdür. Mide boşalmasını hızlandırır ve ilaçların absorpsiyonunu günde artırır. Dopamin 2 reseptörlerini SSS'de baskılayarak ekstrapiramidal yan etkiler ve prolaktin artışı oluşturur. Gastrointestinal sistemde dopamin 2 reseptörlerini baskılayarak asetilkolin sekresyonunu ve kolinerjik duyarlılığı artırır.

Cerrahi sonrası (vagotomi) ve diyabetik gastropareziye bağlı mide boşaltım güçlüklerinin tedavisinde kullanılır. Antiemetik etkilidir. Migren atağı tedavisinde antiemetik etkilere ve bağırsaktan aspirin gibi ilaçların absorpsiyonunu artırdığı için kullanılır.

SPOT BİLGİLER

- Yağ asidi yapısında olan ve depolanmayan Eikozanoidler... Trombosit aktive edici faktör (PAF) ve
- Histaminin metaboliti... Metilimidazol asetik asid
- Histaminin vücutta en fazla bulunduğu yer... Mast hücreleri
- Histaminin mast hücrelerinde birlikte depolandığı madde... Heparin
- Histamin 1 reseptörü... Alerjik yanıt
- Histamin 2 reseptörü... Gastrik asid salınımı
- Histamin 3 reseptörü... Uyku
- Histamin 4 reseptörü... İnflamasyon
- En güçlü histamin salınımına yol açan eksojen madde... 48-80 maddesi
- Histaminin liberizasyonu yapan maddeler... Atropin, kürar, morfin, vankomisin
- Histaminin etkileri... Asetilkoline benzer (farklı olarak histamin (+) inotropi, kronotropikdir)

- Histamin H₁ reseptör agonisti olan ve meniere hastalığı tedavisinde kullanılan... Betahistin
- Alerji tedavisinde kullanılanlar... H₁ reseptör blokörleri
- SSS'e gök geçen, lipofilik olan, taşıt tutması, insomni, parkinson, bulantı kusma tedavisinde hangi jenerasyon Histamin H₁ reseptör antagonistleri kullanılır... 1. jenerasyon
- 1. jenerasyon Histamin H₁ reseptör antagonistleri hangileridir... Doksilamin (-amin...), Hidroksizin, dimenhidrinat, meklizin, siklizin, prometazin (+D2 blokaj, güçlü antiemetik)
- Santral sinir sistemine geçmeyen ve ikinci jenerasyon olan antihistaminikler... Loratadin, setirizin, feksofenadin
- En kısa etkili antihistaminik... Karbinoxamin
- En uzun etkili antihistaminik... Loratadin
- Antihistaminik ilaçların en sık oluşturduğu yan etki... Sedasyon
- Antihistaminik etki... Sedasyon + antikolinerjik etki
- H₃ inverse agonisti, narkolepsi tedavisinde kullanılan ilaç... Pitolisant

SORULAR

1. Histaminin H1 reseptörleri aracılığıyla etkisi olmayan

- A) Bronkokonstriksiyon
B) Mide asid sekresyonunda artma
C) Vazodilatasyon
D) Düz kaslarda kasılma
E) Permeabilite artışı

Doğru cevap: B

2. İkinci kuşak histamin H1 reseptör blokörlerinin en önemli özelliği aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Güçlü antikolinergik etkilerinin olması
B) Sedatif etkilerinin çok az olması
C) Gebelik kusmalarında tercih edilmesi
D) Taşit tutmasına karşı etkilerinin güçlü olması
E) Antiparkinson etkililerinin güçlü olması

Doğru cevap: B

3. Yüksek doz difenhidramin (antihistaminik) içerek intihara teşebbüs eden hastada aşağıdakilerden hangisinin görülmesi beklenmez?

- A) Halüsinasyonlar
B) Bronkokonstriksiyon
C) Miltiazis
D) Kardiyak aritmi
E) Kuru, sıcak ve kırmızı deri

Doğru cevap: B

4. Histamin H4 reseptörlerinin aşağıdakilerden hangisinde rol oynaması beklenmez?

- A) Eozinofil kemotaksisinin inhibisyonu
B) Adezyon moleküllerinin up-regülasyonu
C) Hücre içi cAMP düzeyinin azalması
D) İnflamatuvar ve immün fonksiyonlar
E) Sitokin sekresyonu

Doğru cevap: A

5.

- I. Allerjik konjonktivit
II. Astımda bronkodilatasyon amacıyla
III. Bulantı-kusma tedavisi
IV. Peptik ülser
V. Hareket hastalığı

Yukarıdaki hastalıkların hangilerinin tedavisinde histamin H1 reseptör antagonistleri kullanılabilir?

- A) I, II ve V
B) I, II ve III
C) II, III ve IV
D) I, III ve IV
E) I, III ve V

Doğru cevap: E

6.

- I. Loratidin
II. Hidroksizin
III. Feniramin
IV. Setirizin
V. Azelestin

Allerjik rinitli olan 10 yaşındaki ilkokul öğrencisinde, okula başarısını azaltmamak için, özellikle tercih edilmesi gereken ikinci nesil histaminik 1 reseptör blokörleridir?

- A) I ve II
B) III ve IV
C) I, II ve III
D) II, III ve IV
E) I, IV ve V

Doğru cevap: E

Mast hücrelerinin membranını stabilize ederek histamin salınımını inhibe eden... Kromolin sodyum, ketotifen

Serotonin vücutta en fazla nerede bulunur... GİS'de enterokromaffin hücreler

Serotonin kanda en fazla nerede bulunur... Trombosit

Serotonin SS'de en fazla nerede bulunur... Raphe sistemi

Serotoninin metaboliti... 5-Hidroksiindolasetik asid (5-HIAA)

Serotonin etkileri... Gıgılı kas arteriyolünü gevşetme, kalın yerleri kasar, (+) inotrop ve kronotrop etki, 3 reseptörü ile bezelci jarrish refleksi ve bulantı kusma, gastrik asid sekresyonunda azalma...

5HT2 reseptörünün etkisi... Vazokonstriksiyon ve agregasyon

5HT3 reseptörün etkisi... Bulantı kusma, Bezold jarrisch refleksi

Mide ve bağırsaklarda şiddetli spazm ve peristaltik hareketlerde artış oluşturan serotonin reseptörü... 5-HT4

5-HT1D agonisti olan ve migren krizinin tedavisinde kullanılan... Triptanlar (Sumatriptan)

En uzun etkili triptan... Frovatriptan

5-HT2 reseptörlerine parsiyel agonist olan ve migren profaksisinde kullanılan... Metizerjid

Retroperitoneal fibrozis yapan... Metiserjid

5HT2C reseptör agonisti, obezite ilacı... Lorkaserin

ACTH salınımını azaltan, serotonin ve histamin reseptör blokörü olan, mide karsinoidlerinin, dumping sendromunun, migren profaksisinin ve göçuklarda istah artırmak amacıyla kullanılan... Siproheptadin

5HT2 ve Histamin1 reseptörünü bloke eden reynaud sendromunun tedavisinde kullanılan ilaç... Ketanserin, ritanserin

5-HT3 reseptör blokörü olan ve antiemetik olarak kullanılan... Ondansetron, Dolasetron, Polanasetron

En uzun etkili 5HT3 reseptör blokörü... Polanasetron

Uzun QT yapan 5HT3 reseptör blokörü... Dolasetron

5-HT4 reseptör agonisti ve 5-HT3 reseptörlerinin ise antagonist olan, D2 reseptörünü antagonistize ettiği için EPYE ve prolaktin artışı yapan, kolinerjik duyarlılığı artıran... Metoklopramid

5-HT4 reseptör agonisti olan prokinetikler... Sisaprid, tegaserod, Prucaloprid (uzun QT yapmaz)

7. Aşağıdakilerden hangisi mast hücrelerden histamin liberasyonu neden olmaz?

- Doğru cevap: E**
- A) Vancomisin
B) Süksinilkolin
C) Tubokurarin
D) Morfin
E) Nedokromil

8. H₂ reseptör blokleri olmayan aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: E**
- A) Famotidin
B) Simeidin
C) Ranitidin
D) Nizatidin
E) Amentadin

9. Serotoninin periferik fizyolojik etkileriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: D**
- A) Bronş düz kası üzerine hafif, direkt stimulan etki gösterir.
B) Enterik nöronlardaki 5HT reseptörlerini uyarak gastroinestinal motiliteyi artırır.
C) Afferent vagal sinir sonlanmadaki 5HT₃ reseptörlerini aktive ederek "Bezold-Jarisch" refleksi ile hipotansiyona neden olabilir.
D) Iskelet kaslarındaki damarların kasılmasına neden olur.
E) Kalpte doğrudan hafif pozitif inotropik ve kronotropik etkiye sahiptir.

10. Raphe sisteminde daha yoğun bulunan, santral sinir sisteminde uyarıcı veya inhibe edici etkisi olabilen nörotransmitter aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: C**
- A) Dopamin
B) Noradrenalin
C) Serotonin
D) Glutamat
E) Glsin

11. Serotonin blokajı yapmayan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Simeidin
B) Siproheptadin
C) Pizotifen
D) Metiserjid
E) Ketanserin

12. Migren tedavisinde kullanılan triptanlar aşağıdaki 5-HT reseptörlerinden hangisinin agonistidir?

- Doğru cevap: B**
- A) 5-HT_{1A}
B) 5-HT_{1D}
C) 5-HT_{2A}
D) 5-HT_{2C}
E) 5-HT₃

13. Aşağıdaki serotonin reseptörlerinden hangisinin uyartılması ile tetiklenen reseptör sonrası sinyal transdüksiyonu sürecinde, adenilat siklaz enzimi öncelikli olarak yer almaz?

- Doğru cevap: B**
- A) 5-HT₁
B) 5-HT₂
C) 5-HT₄
D) 5-HT₆
E) 5-HT₇

14. Aşağıdaki serotoninin 5-HT₁₀ reseptör agonistlerinden hangisinin etki süresi daha uzundur?

- Doğru cevap: A**
- A) Frovatriptan
B) Rizatriptan
C) Sumatriptan
D) Naratriptan
E) Eletriptan

15. Raynaud hastalığı tedavisinde kullanılan serotonin-2 (5HT-2) reseptör antagonist ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: D**
- A) Buspiron
B) Tegaserod
C) Nifedipin
D) Ketanserin
E) Prazosin

16. Serotonin antagonist olup antihistaminik olarak kullanılan aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: C**
- A) Ondansetron
B) Metiserjid
C) Siproheptadin
D) Ketanserin
E) Granisetron

17. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi antidopaminergik ve antihistaminergik etkili antiemetikdir?

- Doğru cevap: B**
- A) Ondansetron
B) Prometazin
C) Loratadin
D) Apomorfine
E) Bromokriptin

18.

- I. Dimenhidrinat
II. Metoklopramid
III. Hiyozin
IV. Olapadalin

Yukarıdakilerden hangileri hareket hastalığı tedavisinde kullanılmaz?

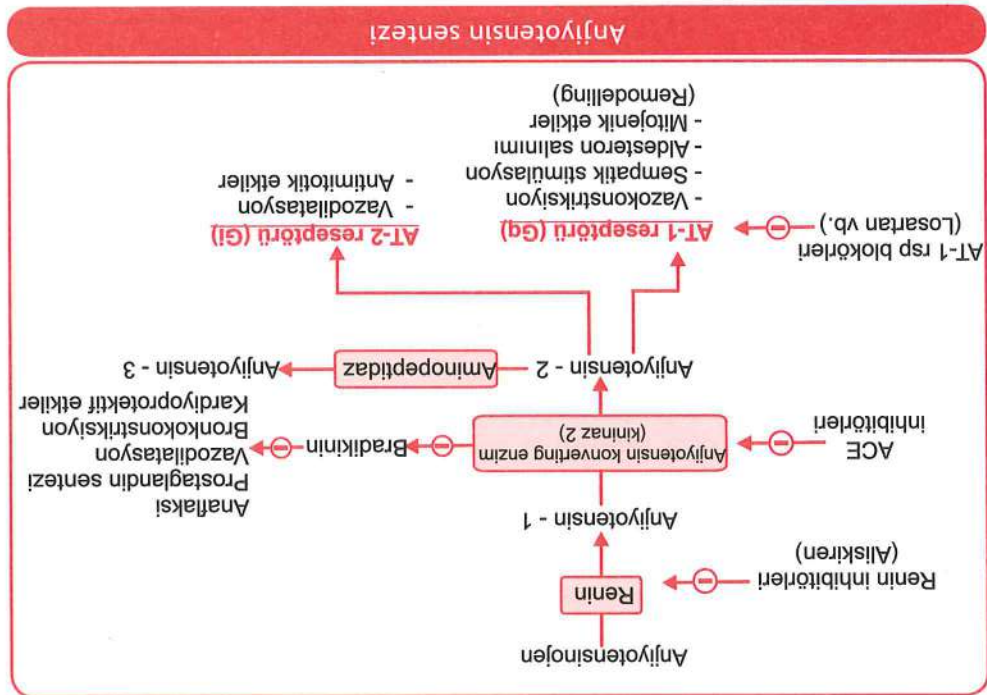
- Doğru cevap: D**
- A) I ve II
B) I ve III
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

19. Arkuat nukleustaki anoreksijenik POMC nöronlarında bulunan 5-HT_{2C} reseptörlerinin uyartılması tokluk ve iştahta baskılanma oluşur.

Aşağıdakilerden hangisi selektif 5-HT_{2C} reseptör agonisti olan obezite ilacıdır?

- Doğru cevap: C**
- A) Topiramet
B) Rimonabant
C) Lorcaserin
D) Metiserjid
E) Pizotifen

ANJİYOTENSİN



- Anjiyotensinojen karaciğerde sentezlenir, ve böbrekte jukstaglomerüler aparatta sentezlenen renin tarafından anjiotensin I'ge çevrilir.
- Anjiyotensin I'de kininaz II (ACE) enzimi tarafından anjiyotensin II'ye dönüştürülür.
- ACE akciğer damar endotelinde bulunur.
- ACE bradiklinini inaktif hale geveren enzimdir. ACE inhibitörü kullanımı sırasında, bradiklinin güçlü vazodilatatör bir maddedir. Aynı zamanda anjiödem, bronkospazm, öksürük gibi yan etkiler de oluşturm.
- Bradiklinin iskemide miyosit ve nöron harabiyetini engeller.
- Anjiyotensin II takiben anjiyotensin III ve Anjiyotensin IV de çevrilerek inaktifte olur.

ANJİYOTENSİN II'NİN RESEPTÖRLERİ VE ETKİLERİ

- **AT₁ reseptörü (G_q):** Damar düz kaslarında, kalp, böbrek ve adrenal kortekste bulunur. AT₁ reseptörü A-II'nin kardiyovasküler etkilerine aracılık etmektedir.
- **AT₂ reseptörü (G_i):** Fetus, nedbe dokusu, uterus düz kası ve overlerde bulunur. KVS'de ise, AT₁ reseptörünün tersi etki oluşturmaktadır.

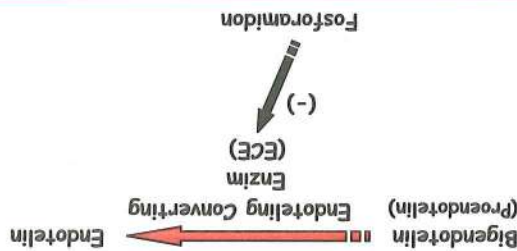
AT1 ve AT2 reseptörleri üzerinden anjiyotensinlerin etkileri	
AT1 reseptörleri	• Vazokonstriksiyon • Aldosteron salgılanması • Renin salgılanmasında baskılanma • Miyokard ve damar duz kas hipertrofi • Damar ve miyokarda fibrozis • Tuz işlahı artması ve vazopressin salgılanması • Sempatik sinir sistemi uyandırılması • Endotelin sentez/salıverilmesinde artma
AT2 reseptörleri	• Vazodilatasyon • Antimitojenik etki • Hücre farklılaşması ve apoptozis • Doku onarımı • Fetusta böbrek ve idrar yolu gelişmesi

- Oldukça güçlü bir **vazokonstriktördür** (dominant AT II). Venüller ve venlerde konstriksiyon etkisi zayıftır.

➤ Anjiyotensinin **vazokonstriktör etkisine en duyarlı damar segmenti**, böbreklerdeki afferent ve efferent arteriyollerdir.

- Diğer **düz kaslarda** da (uterus, GIS, bronşlar) **kasılma** oluşturm.
- Anjiyotensin II (ATII) ve anjiyotensin II, kan basıncını etkileyecek kadar düşük dozlarda bile **aldosteron sentezini ve salgılanmasını artırırlar**. **Anjiyotensin II** ve **anjiyotensin III**'ün **aldosteron salınımı üzerindeki etkileri birbirine eşittir**.
- Böbreklerde ATII, sodyum ve su atılımını azaltır, potasyum atılımını hızlandırır.
- Anjiyotensin **mitojenik** etkisiyle damar ve miyokard lezyonlarından sonra meydana gelen **"remodeling"** olayına da katkıda (damarda ateroskleroz, kalpte miyosit ölümlü) bulunur.
- Anjiyotensin, **santral sempatik stimülasyona** neden olur. **Periferde adrenerejik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini** **fasilite eder**. **Katekolamin uptake'ini** **basıklar**. Noradrenalin sentezini artırır. Adrenal medulladan katekolamin sekresyonunun artırır.
- Anjiyotensin **su içmeyi artırır** (dipsojenik etki). **Sodyum iştahı** (tuzlu yeme isteği) artar.
- **Vazopressin (ADH), ACTH, aldosteron ve glukokortikoid** sekresyonunu artırır.

ENDOTELİN



Endotelin sentezi

- Bigendotelin (proendotelin), **endotelin converting enzim (ECE)** tarafından endoteline gevrilir. ECE, metalloproteaz niteliğinde bir endopeptidazdır. Bu dönüşüm asil olarak endotelde gerçekleşir.
- **Fosforamidon** isminde bir madde bu dönüşümü bloke eder.
- Bütün otakoidlerin salınımı hızlı gerçekleşir. En önemli istisna endotelindir. Diğer otakoidlerin tersine **yavaş** salınır.

ETKİLERİ (ET'NİN ETKİLERİ)

- **Yavaş gelişen ve etkisi uzun süren bir vazokonstriksiyon** oluşturm.

➤ **Güçlü endojen vazokonstriktör maddedir**. Böbrek damar yatağı en duyarlı yerdir. Renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını azaltır. Su ve tuz retansiyonu yapar.

- **Nonasküler düz kasları da kasar**.
- **Histamin salınımına yol açan en güçlü endojen maddedir**.
- **Mitojeniktir**. Bu etkiyi damar düz kas hücrelerindeki kardiyomiyositlerde, fibroblastlarda ve böbrek glomerüllerinde mezenjyal hücrelerde oluşturm.
- **Sempatik stimülasyon** oluşturm (**A-II gibi**).
- **Proinflamatuvardır**.

- Atriyumlardan ANP saliverilmesini artırır.

ENDOTELİN RESEPTÖRLERİ

- İki tane reseptörü vardır, ET^A (Gq) ve ET^B (Gq)
 - Endotelinin, proliferasyon, mitoz, damar düz kasını kasması ve kan basıncını yükseltmesi ET^A reseptörleri aracılığı ile gerçekleşir.
 - ET^B reseptörleri **prostatiklin ve NO gibi endotel kaynaklı gevşetici** maddelerin salıverilmesinden sorumludur.

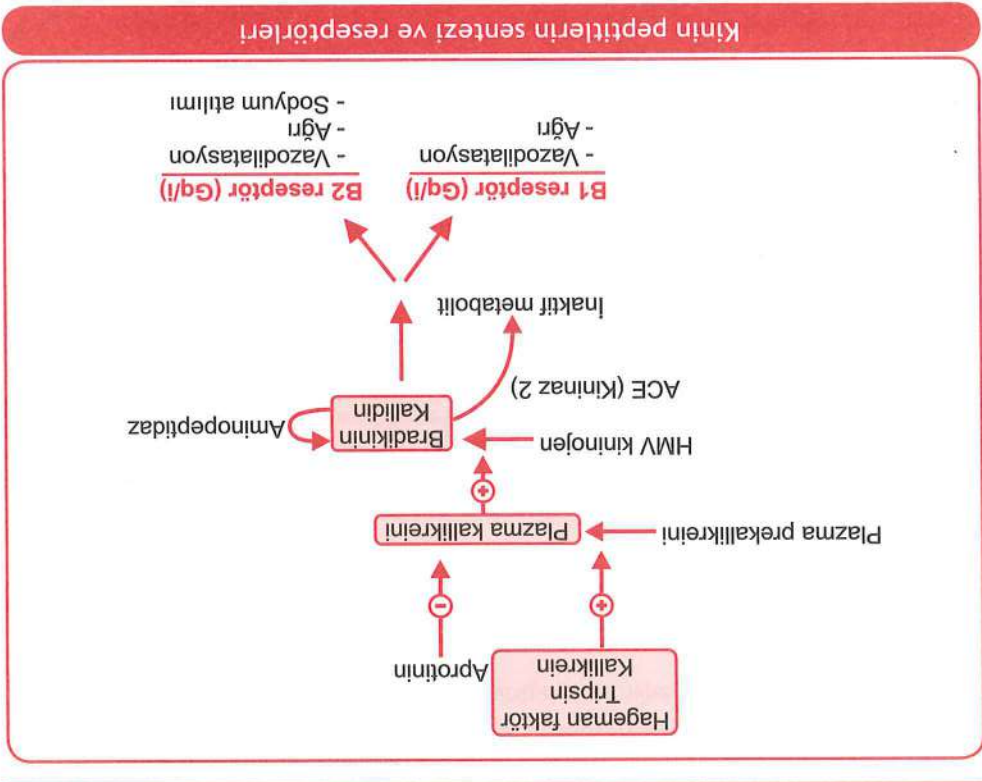
Bosentan / Macitentan

- Endotelin reseptörlerinin (ET_A ve ET_B) blokörüdür. Masitentan pulmoner damara daha selektiftir.

Sitaksentan / Ambrisentan

- Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan **selektif ET^A reseptör blokörleridir**.

KİMLİKLER



- Kinin sistemində sentezin en başında **F XII, yəni Hageman faktörü** vardır. **Hageman faktörü** etkisi ilə karadığırde sentezlenen **prekallikrein, kallikreine dönüştür**.
- Kallikrein; plazmada yükses molekül ağrılı kininojenden bradikinin, dokuda düşük molekül ağrılı kininojenden kallidini sentezletr.

- **Bradikinin** etkisini ortaya çıkarttıktan sonra **kininaz II (ACE)** enzimi tarafından inaktif şekline çevrilir. Bu enzim aynı zamanda **anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye** çeviren enzimdir.

KININ RESEPTÖRLERİ

- **Ağrı** oluşumunda görevlidir.
- İki tane reseptörü vardır: **B1 ve B2**

KININLERİN ETKİLERİ

- Etki kalıbı histamine benzer. Kininler **PG sentezini arttırırlar**. Bunu da dokuda **fosfolipaz A2'nin aktivasyonu**yla gerçekleştirir.
- Kininler böbrekte kısmen **PG_{E2}** salınımını artırarak, kısmen de direkt etki ile **vazodilatasyon**, renal kan akımı artışı, natriüretik etki oluşturur.
- Oluşturdukları vazodilatasyon, esas olarak arteriyoller düzeydedir. **Ven ve venüllerde ise hafif bir konstriksiyon** etkisi vardır. Venlerdeki konstriksiyona ise **PGF_{2a}** artışının neden olduğu bildirilmektedir.
- **Bradikinin**, bilinen **en güçlü ağrı** oluşturan maddedir.

- Bu aljenezik etkide, **PG sentezini** arttırmaları da katkıda bulunur. Bu yüzden **NSAİ'ler** gibi **PG sentezini** kesen maddeler **bradikininin** oluşturdugu ağrıyı azaltırlar.
- **Proinflamatuar** etkilidirler. Ağrı oluşturmaları, damar permeabilitesini ve **PG sentezini** artırmaları nedeniyle bu etkiyi gösterirler. Postkapiller venüller düzeyinde **damar permeabilitesini arttırırlar**.
- **Anjiyödem** ve **anafilaksi** oluşumuna neden olurlar.

- **Bradikinin, MI ve stroke karşısında koruyucu** etkiler oluşturun, **TPA** (tissue plasminogen activator) **sekresyonunu arttırır**. Kan basıncını azaltır.
- Bronkokonstriksiyon etkisi antikolinerjikler tarafından antagonize edilir.
- ACE inhibitörleri, nötral endopeptidaz inhibitörleri ve mineralokortikoidler renal kalilikrein seviyelerini arttırırlar.

KALLIKREİN ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

Aprotinin

- **Kallikrein inhibitörüdür ve bu sayede plazmin oluşumunu engeller**. Akut pankreatit, karşinoid sendrom ve septik şok gibi aşırı kallikrein salgılanmasının eşlik ettiği hastalıkların tedavisinde ve **hiperfibrinolizise bağlı kanamaları durdurmak için kullanılır**. Kallikrein'in koagülasyonda rolü vardır.

Ekallantid

- Hereditör anjiyödem tedavisinde kullanılır.

BRADİKİNİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

İkatibant / Delcibant

- **Bradikinin B₂ reseptör blokörleridir**. Hereditör anjiyödem tedavisinde kullanılırlar.

Hereditör anjiyödem tedavisi

- Ekallantid
- İkatibant
- Cinyze, berinert: C1 esteraaz inhibitörleri

SUBSTANS P (SP)

- Substance P, nörokinin A ve B gibi taşıyıcının ailesinin üyesidir.
- Taşıyıcının reseptörleri NK (nörokinin) 1-2-3'ten oluşur ve Gq ile kenetlidir.
- SP etkilerinin çoğunu NK-1 reseptörü ile yapar. SP, SSS'de ve GİS'te nörotransmitter ve lokal hormon olarak etkiler oluşturur.
- Kapsaisin: Substans P'nin sinaptik aralığa salınımını artırır.

SUBSTANCE P'NİN ETKİLERİ

- Etki kalıbı histaminin etki kalıbına uyar (vazodilatasyon ve diğer düz kaslarda konstriksiyon).
- Arterlerde vazodilatasyon (NO salınımı ile), venlerde ise konstriksiyon oluşturur (bu etkiyi bradikinin kısmen oluşturur asıl oluşturan substance p'dir.).
- Ağrının periferden santrale iletiminde primer role sahiptir.
- Bağırşak düz kasları ve bronşlar gibi geçitli düz kaslarda ise yine konstriktör etkilidir.
- Tükürük sekresyonunu artırır ve diürez sağlar.
- Kemotrigger zone üzerinden bulantı-kusmayı uyarır.

Nörokinin reseptör antagonistleri

- Aprepitant (Oral) / Rolapitant / Netupitant: Kemoterapiye bağlı bulantı kusma tedavisinde kullanılan NK1 reseptör antagonistlerdir. Netupitant, Palonosetron ile kombine kullanılır. CYP3A4 ile metabolize edilirler, bu enzim tarafından metabolize edilen ilaçların (paklitaksel, doketaksiel, imatinib, irinotekan, etopozid, vinblastin, vinkristin...) kan seviyelerinde artışa neden olabilirler. Oral kontraseptif kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Çünkü oral kontraseptifin etkinliğini azaltır ve istenmeyen gebeliklere neden olabilir. Fosaprepitant ise ön ilaçtır, aprepitantta dönüşüm, intravenöz yoldan kullanılır.
- NK2 (nörokinin A) reseptör antagonist: Saredutant
- NK3 (nörokinin B) reseptör antagonist: Osanentan

PLATELET-ACTIVATING FACTOR (PAF)

- Fosfolipit yapıdadır.
- PAF, fosfolipaz A2 ve asetilkoenzim - A - lizo - PAF asetil transferaz enzimlerince açılı glicerofosfolikolinden sentezlenir.

SENTEZ YERİ

- Trombosit, nötrofil, monosit, endotel hücreleri ile renal mezangial ve medüller hücrelerde sentezlenir.
- Ginkgolidler: PAF'in etkisini bloke eden doğal maddelerdir. Doğum eylemini geciktirmektedirler.
- Lexiphan PAF blokörüdür.

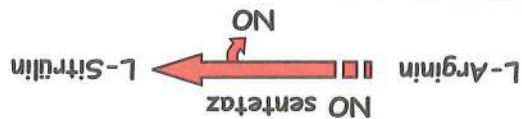
PAF'IN ETKİLERİ

- Etki kalıbı histaminin etki kalıbına uyar (vazodilatasyon ve diğer düz kaslarda konstriksiyon).
- İstisna olarak pulmoner damarları ve yüksek dozda renal damarları kasar.

- **Proinflamatuvardır:**
- **En güçlü endojen ülserojenik maddedir:**
- Trombositlerden salınarak **agregasyonu artırır**. Damarları gevşeten maddeler genelde antiagregan etki oluşturmurlar.
- **PAF ve prostaglandin E2 (PGE2) ise vazodilatasyon yapmalarına karşın agreganlardır:** Eozinofil, nötrofil ve monosit kemotaksisini artırır.
- **Ovulasyon ve implantasyonda rol oynar.** PAF antagonistleri doğum eylemini geciktirirler.
- Renal kan akımını afferent arteriollerini kasarak azaltır. Bunun sonucunda **glomerüller filtrasyon ve idrar hacmi azalır**.

NİTRİK OKSİT (NO)

L-Arginin, L-Sitrüline dönüştürülürken NO açığa çıkar. Bu dönüşümü katalizleyen enzim nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimidir.



Nitrik oksit sentezi

Üç tip nitrik oksit sentetaz enzimi vardır.

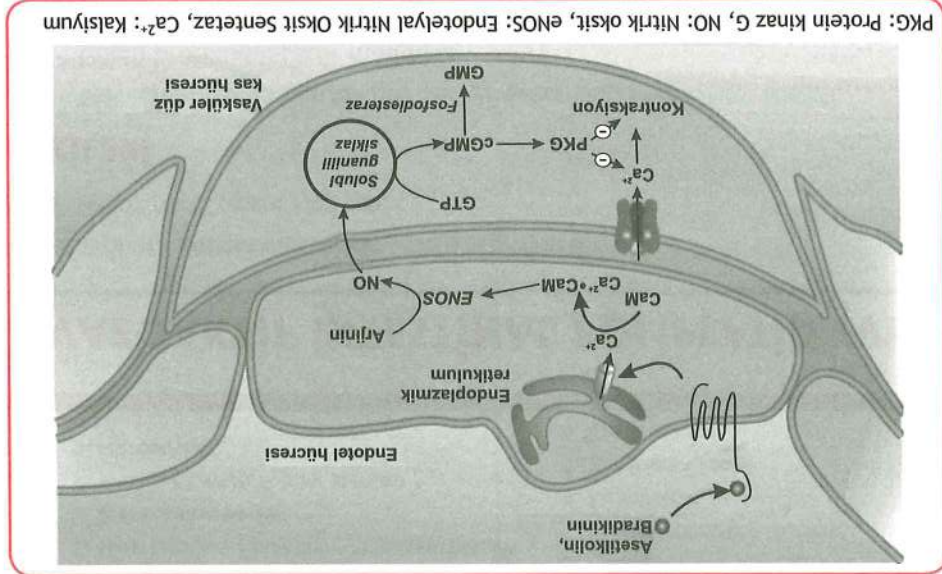
- Nöronal nitrik oksit sentetaz (nNOS / NOS-1)
- İndüklenebilir veya makrofa NOS (iNOS-NOS-2)
- Endotelial NOS (e NOS / NOS-3)

Nitrik oksit sentetaz enzimlerinin özellikleri

	Doku	Ekspresyon	Kalsiyum bağımlı	Antagonistler	Kofaktörler
NOS-1 (Nöronal NOS) (nNOS)	Nöron, iskelet kası	Yapısal / fizyolojik	+	L-NAME* L-NMMA** 7-Nitroindazol	Tetrahidro bipterin, hem ve FAD'dir.
NOS-2 (İndüklenebilir NOS) (iNOS)	Makrofa, düz kas	İndüklenebilir (transkripsiyonel)	Ø	L-NAME* BBS-2*** Glukokortikoid	
NOS-3 (Endotelial NOS) (eNOS)	Endotel hücreleri, nöron	Yapısal / fizyolojik	+	L-NAME* L-NMMA** BBS-2***	

- **NO** lipofilik olması sayesinde kolaylıkla hedef hücrelere girer ve **solubl guanilat siklazı aktive eder** ve sonuçta cGMP miktarını artırır. cGMP ise, protein kinaz **Gyi aktive eder ve miyozin hafif zincirinde defosforilasyon** oluşur.
- Nitrik oksit (NO) endojen inhibitörler, Hemoglobin ve Hemidir.

- Vazodilatasyon ve venodilatasyon oluşturur.



Nitrik oksit etki mekanizması

- **Tüm düz kasları ve sfinkterleri gevşetir.** Bronkodilatatör etkisi dolayısıyla solunum distress sendromunun tedavisinde kullanılır. Hipertrofik piliör stenozu ve akalazya gibi bazı durumlarda, bu dokularda NO sentezlenmemektedir.
- **Ereksiyon oluşumunda primer rolü olduğu düşünülmektedir.**
- **Aggregasyonu ve adhezyonu inhibe eder.**
- **Sitoprotektiftir** (mukoza ve endotel hücrelerini korur) ve **sitotoksiktir.**

Makrofajlardan salınan NO, mikroorganizma ve tümör hücreleri üzerinde öldürücü etki oluşturmaktadır. NO, süperoksit anyonu ile birleşerek peroksinitrit oluşturur. Peroksinitrit ise güçlü sitotoksik bir maddedir ve CO₂ aktivatörüdür. NO, glutatyon ile birleşerek S-nitrozoglutatyon oluşturur. Bu madde uzun süre NO salıverilmesini sağlar. DM ve aterosklerozda, vasküler glutatyon azalmıştır.

Anti-inflamatuar olarak kullanılan glukokortikoidler NO yapımını inhibe ederler ve glukokortikoidlerin anti-inflamatuar etkilerinin mekanizmalarından birisi de budur.

- **Bakteriyostatik** etkisi bulunmaktadır. Örneğin; enfeksiyöz durumlarda, idrarda NO'dan türeyen nitrat konsantrasyonu çok artmıştır.
- **Antimitotik** etkisi bulunmaktadır.
- **Pro-inflamatuar bir maddedir.**

- **NO, SSS'de nörotransmitterdir.** Klasik nörotransmitterlerin tersine **depolanmaz. Öğrenme ve bellek** ile ilgili sinaptik plastisiteyi regüle ederek bu süreçlerde rol oynar. **Stroke** ALS, Parkinson gibi hastalıklarda **asırı NO salınımı, glutamat NMDA reseptörleri** üzerinden **konvülsiyon ve nörodejenerasyona** yol açar.
- NO inhalasyon yoluyla özellikle yeni doğan pulmoner hipertansiyonu tedavisinde kullanılır.
- Sit p450'yi inhibe eder.

VAZOAKTİF İNTESTİNAL POLİPEPTİD (VIP)

NO azlığında	NO artışıında
1. Kartagener sendromu 2. Hipertansiyon / pulmoner hipertansiyon 3. Bronkokonstriksiyon 4. İnfanitil hipertrofik pilor stenozu 5. Ateroskleroz	1. Septik şokta hipotansiyon 2. Pırpızım 3. Nörodejenerasyon (strokta) 4. Alzheimer 5. Huntington korezi 6. Ülseratif kolit

ETKİLERİ

- Asetilkolinin kotransmitteridir.
- G_s ile kenetli VPAC reseptörleri vardır.
- Etki kalıbı NO'ya benzer (her yeri gevşetir). Güçlü vazodilatör etkilidir.
- Güçlü bronkodilatatör maddedir.
- Pozitif inotropiye ve pozitif kronotropiye neden olur.

NATRIÜRETİK PEPTİTLER

ANP / BNP / CNP / ÜRODİLATİN

- Bu peptitlerin hepsinin vazodilatatör ve natriüretik etkileri olmakla birlikte böbrekte tuz ve su reabsorpsiyonunu direkt inhibe eden natriüretik peptit ürodilatindir.
- ANP ve BNP duvar gerilimine bağlı olarak kalpte, CNP ise renal endotel hücrelerinde sentezlenir. Ürodilatın ise böbrek ve idarda bulunur.
- Natriüretik peptit reseptörleri (NPR), membran guanilat siklaz reseptörleridir.
- ANP: Renin, ADH ve aldosteron seviyelerini baskılar. Kalp yetmezliği tedavisinde kullanılır. ANP antimitotik ve bronkodilatör etkileri çok oluşturmaz. Preperatı, karperitid
- BNP: Etkileri ANP'ye benzer. Kalp yetmezliği tedavisinde kullanılır. Preperatı, nesiritid (i.v.). BNP seviyeleri artışı kalp yetmezliğinde kötü prognoz göstergesidir.
- CNP: Diüretik etkisi diğerlerine göre zayıftır. Potent vazodilatördür.
- Ürodilatın: Diüretik ve natriüretik etkisi en güçlüdür, vazodilatasyon oluşturmaz. Akut kalp yetmezliğinde dramatik olarak kardiyovasküler parametreleri düzeltir, diürezis artırır. Kalp yetmezliği tedavisinde denenen ürodilatın preperatı ularitiddir.

CALCİTONİN GENE RELATED PEPTİDE (CGRP)

- Tirodin C hücrelerinde sentezlenir ve salınır.
- Bilinen en güçlü vazodilatatör maddedir.
- Sistemik dolaşıma enjekte edilirse: Vazodilatasyon ve taşıkarı yapar.
- Santral sinir sistemine enjekte edilirse: Hipertansiyon ve iştahı azaltma yapar.
- Trigeminal sinirden salınımı migren krizine neden olabilir.

ÜROTENSİN

- Bugün için bilinen en güçlü endojen vazokonstriktör maddedir. Sistemik etkisi yoktur.
- Reseptör antagonist **palosurandir** (non-peptid). Böbrek yetmezliği olan **diyabetik hastalarda renal hasarı azaltmak** için kullanılır. Urantid peptid yapıda klinik kullanımı olmayan antagonistidir.

NÖROTENSİN

- SSS'de nörotransmitter, periferde lokal hormondur.
- **Vazodilatasyon**, hipotansiyon, vasküler permeabilite artışı oluşturur.
- **Gastrik asid ve pepsin salınımını azaltır.**
- Gastrik motiliteyi baskılar.
- SSS'de **hipotermi**, ağrıda azalma yaratır.
- Ön hipofizden hormon salınımını artırır.
- Hiperglisemi oluşturur.

NÖROPEPTİT Y

ETKİLERİ

- **Leptini bloke ederek iştahı artırır.**
- Hipotermi, hipotansiyon ve solunum depresyonuna neden olur.
- Hipotalamik-pitüiter-adrenal aksını aktive eder.
- Serebral ve sistemik damarlarda vazokonstriksiyon oluşturur.
- Pozitif inotropi ve pozitif kronotropi oluşturur.
- Aynı zamanda **noradrenalinin kotransmitteridir.**

ADRENOMEDULLİN

Adrenal medullada bulunur. Egzersizde kan düzeyi artar.

- **Vazodilatasyon, natriüretik etki**, aldosteron ve insülin salınımında azalma ve sempatik stimülasyon yapar.

Vazokonstriktör peptidler	Vazodilatör peptidler
• Anjiyotensin II • Vazopressin • Endotelin (en güçlü sistemik etkili vazokonstriktör) • Nöropeptid Y • Ürotensin (en güçlü, sistemik etkisi yok)	• Kinin peptidler • ANP • VIP • Substans P • Nörotensin • CGRP-kalsitonin geni ile ilişkili peptid (en güçlü) • Adrenomedullin

Önemli peptitler ve antagonistleri

Antagonist	Etki mekanizması	Klinik kullanımı
Sitaksentan / Ambrisentan	Endotelin-A reseptör antagonisti	Ambrisentan → Pulmoner hipertansiyon Sitaksentan → Kalp yetmezliği + pulmoner hipertansiyon tedavisi
Bosentan / Macitentan	Endotelin A-B reseptör antagonisti	Pulmoner hipertansiyon
Omapatrilat / Sampatrilat	Vazopetidaz inhibitörü. Natürel metabolizmasını ve Anjiyotensin 2 oluşumunu baskılar.	Hipertansiyon / kalp yetmezliği
İkatican	Kinin (bradikinin) reseptör antagonisti	Herediter anjiyödem tedavisi
Eccellanid	Plazma kallikrein inhibitörü	Herediter anjiyödem tedavisi
Telcagepant / Olcegepant	CGRP reseptör antagonistleri	Migren
Meclizinant	Nörensın reseptör antagonisti	Yok
Palosuran / Urapid	Ürensın reseptör antagonisti	Diabete bağı renal yetmezlik tedavisi (palosuran)

SPOT BİLGİLER

- Çinko içeren bir metalloprotein... Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)
- Çok güçlü aldosteron salınımına yol açan... Anjiyotensin II
- Mitojenik etki ve sempatik stimülasyon yapan... Anjiyotensin II, endotelin
- Etkisi geç başlayan otakoid... Endotelin
- Endotelin dönüştürücü enzim inhibitörü... Fosforamidon
- Histamin salınımına yol açan en güçlü endojen madde... Endotelin
- Endotelin reseptör blokörü olan ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan... Bosentan, Masitentan (pulmoner hipertansiyon tedavisinde daha etkili)
- Selektif endotelin A reseptör blokörü... Ambrisentan, Sitaksentan
- Kallikrein oluşturan... Hageman faktörü (Faktör XII)
- Bradikinin ve plazmin oluşumuna yol açan enzim... Kallikrein
- En güçlü ağrı oluşumuna neden olan madde... Bradikinin
- Bradikininin parçalanmasından sorumlu olan enzim... Anjiyotensin dönüştürücü enzim

- Kallikrein inhibitörü, antifibrinolitik ilaç... Aprotinin
- Kallikrein inhibitörü, herediter anjiyödem tedavisinde kullanılır... Ekkallantid
- Bradikinin reseptör blokörü, herediter anjiyödem tedavisinde kullanılır... İkatican
- Substance P sinaptik aralığa salınımını arttıran ve post herpetik nöralji tedavisinde kullanılır... Kapsaisin
- Substance P reseptör blokörü, antiemetik ilaç... Aprepitant (Nörokinin NK1 blokörü)
- Ağrının periferden santrale iletiminde rol oynayan... P maddesi
- Arteriol dilatasyon, venüde kontraksiyon oluşturanlar... Substance P > bradikinin
- Fosfolipit yapıda otakoid... Trombosit aktive edici faktör (PAF)
- Depolanmayan otakoidler... Trombosit aktive edici faktör, nitrik oksit, eikozanoidler
- Hem vazodilatasyon hem de trombositlerde agregasyon oluşturanlar... Trombosit aktive edici faktör, düşük doz prostoglandin E2
- Bilinen en güçlü endojen üsérojenik madde... Trombosit aktive edici faktör
- Platelet aktive edici faktör antagonisti olan madde... Ginkgo biloba
- Glukokortikoidler tarafından inhibe edilen nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi... iNOS

SORULAR

1. Bradikininin parçalanmasını inhibe eden aşağıdakilerden hangisidir?
A) Aprolinin
B) Pentazosin
C) Saralazin
D) Enalapril
E) Digoksin
Doğru cevap: D
2. Güçlü vazokonstriktör olan aşağıdakilerden hangisidir?
A) Histamin
B) Bradikinin
C) Endotein
D) Nitrik Oksit
E) Prostasiklin
Doğru cevap: C
3. Aşağıdakilerden hangisi atriyal natürel faktör etkisidir?
A) Aldosteron artması
B) Vazopressin artması
C) Glomerüler filtrasyon hızının artması
D) Renin artması
E) Glomerüler filtrasyon hızının azalması
Doğru cevap: C
4. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan non-selektif endotein reseptör bloklerinin adı nedir?
A) Olcegepant
B) Ambriksentan
C) Epoprostenol
D) Macitentan
E) Treprostinil
Doğru cevap: D
5. Aşağıdakilerden hangisi selektif endotein reseptör antagonisidir?
A) Ambriksentan
B) Relcovaptan
C) Fosforamidon
D) Aprepitant
E) Bosentan
Doğru cevap: A
6. Bronşiolit nedeniyle eritromisin kullanmakta olan bir hasta, intermitan sentkop şikayetiyle acil servise başvurmuştur. Hikayesinden özefagal reflü için bir ilaç kullanmakta olduğu öğrenilen hastanın EKG'sinde torsades de pointes saptanmıştır. Bu hastanın reflü için kullanmakta olduğu ilaç büyük olasılıkla aşağıdakilerden hangisidir?
A) Metoklopramid
B) Famotidin
C) Betanekol
D) Omeprazol
E) Sisaprid
Doğru cevap: E
7. Bradikininle ilgili olarak aşağıdaki verilenlerden hangisi yanlıştır?
A) Prostoglandin sentezini artırır.
B) Hem arteriol hem de venüllerde konstriksiyon yaparlar.
C) Bilinen en güçlü ağrı oluşturan mediatördür.
D) Proinflamatuar etkilidir.
E) Natürel ve diüretik etkisi vardır.
Doğru cevap: B
8. Kallikrein inhibitörü olan aşağıdakilerden hangisidir?
A) Ketofen
B) Aminokaproik asid
C) Traneksamsik asit
D) Aprolinin
E) Protamin
Doğru cevap: D
9. Anjiyödem tedavisinde paraneural yolla kullanılan kallikrein enzim inhibitörü aşağıdakilerden hangisidir?
A) İkalbant
B) Aprepitant
C) Urapidil
D) Nesiritid
E) Ecallantide
Doğru cevap: E

- Solubl guanilat siklaz enzimini aktive eden... Nitrik oksit
- Nitrik oksitin sonuc etki mekanizması... Miyozin haff zincirinde defosforilasyon ve düz kaslarda gevşeme
- Ereksiyon oluşumunda primer rol oynayan... Nitrik oksit
- Hem sitoprotektif hem de sitotoksik etki gösteren... Nitrik oksit
- Methemoglobinemi oluşturan ve sitokrom p450 inhibisyonu oluşturan... Nitrik oksit
- NO'nin endojen inhibitörü... Hemogloblin
- Bilinen en bronkodilatör madde... Vazokatif vintestinal peptid (VIP)
- Vazomera... Uzun etkili VIP (VPAC2) reseptör agonistidir. KKY ve hipertansiyon tedavisinde hayvanlarda deneysel kullanılır.
- Guanilat siklaz enzimi üzerinden etki gösteren... Natürel peptidler
- A tipi natürel peptid preparatı... Karperitid (KKY tedavisi)
- B tipi natürel peptid preparatı... Nesiritid, KKY tedavisi
- Urodilatör preparatı... Ulapitid
- Bilinen en vazodilatör madde... CGRP
- Migren tedavisinde kullanılan cGRP antagonisti... Olcegepant, Telcegepant
- Bilinen en vazokonstriktör madde... Urotensin (sistemik etkisi yok)
- Urotensin reseptör antagonisti, diyabete bağlı renal yetmezlik tedavisinde kullanılan ilaç... Palosuran
- Nöropeptid Y'nin iştah arttırıcı etkisini bloke eden... Leptin

10. Hereditör anjiyodem tedavisinde subkutan uygulanan ve bradikinin B_2 reseptör antagonist olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: B**
- A) Nesiritid
B) Ikatibant
C) Konivaptan
D) Riostigat
E) Aprepitant

11. Aşağıdaki otakoid gıflerinden hangileri genel olarak vazodilatasyon oluşturmalarına rağmen istisna olarak pulmoner damarlarda vazokonstriksiyon oluşturmurlar?

- Doğru cevap: A**
- A) PGD₂-PAF
B) PGI₂-PAF
C) PGD₂-TXA₂
D) PGI₂-TXA₂
E) TXA₂-PAF

12. Vazodilatasyon yapmasına rağmen trombositlerde agregasyon oluşturan otakoid aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: D**
- A) PGI₂
C) TXA₂
B) Endotealin
D) PAF
E) VIP

13. Nitrik oksit hücrede temel etkisini aşağıdakilerden hangisine bağlanarak gösterir?

- Doğru cevap: E**
- A) L-argininde bulunan guanidino azotu
B) L-sitülinde bulunan karboksil terminali
C) Nitrik oksit sentaz-G proteini bağlantı bölgesi
D) cAMP molekülleri
E) Çözünür guanilat siklaz enzimindeki hem demiri

Doğru cevap: E

18. Otakoid özellikleri için yukarıdakilerden eşleştirmelerden hangileri doğrudur?

I. Bradikinin – ven ve ventüllerde konstriksiyon
II. Serotonin – gılgili kas arteriyollerinde konstriksiyon
III. PAF – bronş düz kaslarında konstriksiyon

- A) Yalnız I
C) Yalnız III
B) Yalnız II
D) I ve II
E) I ve III

Doğru cevap: A

17. Diyabete bağlı renal yetmezlik tedavisinde kullanılan üremsin antagonist ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Palosuran
C) Aprepitant
B) Olcegepant
D) Ulatitid
E) Aliskiren

Doğru cevap: D

16. Migren etyolojisinde rolü olan kalsitonin geni related peptidin (CGRP) antagonistleri aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Palosuran
B) Meklinertant
C) Ambriksentan
D) Olcegepant
E) Enalapril

Doğru cevap: E

15. Nitrik oksit ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Damar endotelinde mitojenik etkiye sahiptir.
B) Trombositlerde agregasyona neden olur.
C) Vazokonstriksiyon oluşturmurlar.
D) Guanilil siklazı uyatarak cAMP sentezini artırır.
E) Ereksiyon oluşturmurlar.

Doğru cevap: E

15. Nitrik oksit ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi

• Yirmi karbon atomlu doymamış esansiyel yağ asitlerinden oluşurlar.

EIKOZANOİDLERİN PREKÜRSÖRÜ OLAN ÇOKLU DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİ

1. Araşidonik asit (eikozatetraenoik asit): Linoleik asitten sentezlenir. AA'nın sentezlenmesini sağlayan enzim: Delta-5-desaturaz. Prekürsörü dihomogamalinolenik asittir.

2. Eikozapentaenoik asit (EPA): Linolenik asitten sentezlenir. Antiterosklerotik ve antitrombotik etkisi bulunmaktadır. TXA₂ üretiminin inhibitörüdür.

3. Eikozatrienoik asit (dihomo-γ-linolenik asit)

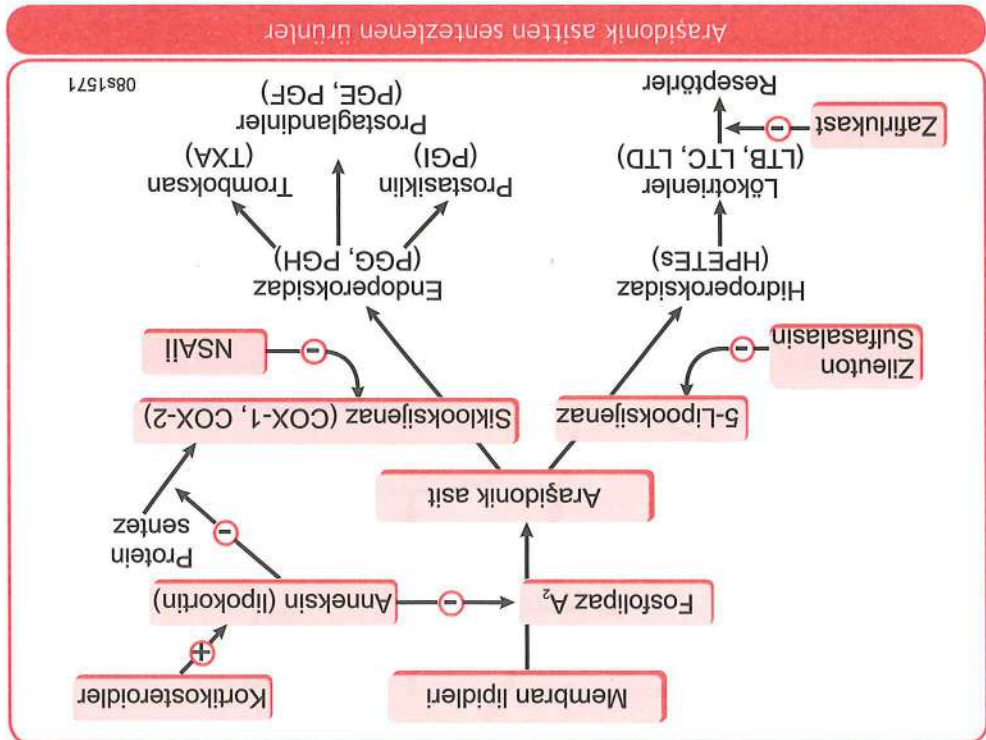
ARAŞİDONİK ASİDİN SERBESTLEŞMESİ

• Eikozanoid sentezinde ilk basamak, fosfolipaz A₂ enziminin aktive edilmesidir. Bu enzimi hücre içine hızlı bir şekilde giren Ca²⁺ ve direkt olarak serin proteazlar stimüle eder.

Aktive olan fosfolipaz A₂ de membran fosfolipidlerinden araşidonik asidi (aa) ayırarak eikozanoid sentezini başlatır.

- DAG; digliseric lipaz enzimince AA'ya dönüştürülür (endojen AA sentezi).
- Glukokortikoidler karaciğerde lipokortin 1 (anneksin) sentezini artırır.
- Lipokortin (anneksin) fosfolipaz enzimi inhibe ederek arasidonik asidin membranda serbestlenmesini engeller ve antiinflamatuar etkiler oluşturur.

ARAŞIDONİK ASİD ÜRÜNLERİ



Araşidonik Asit Metabolizma Yolları

Bes yol ile metabolize olabilir. Ana metabolizma yolları ise COX ve LO yoludur.

1. Siklooksijenaz Yolundan (COX)

- Üretilen metabolitler: Prostaglandinler, tromboksan A₂
- Bu yolu inhibe edenler: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAII)

2. Lipooksijenaz Yolu (LO)

- Üretilen metabolitler: Lökotrienlerdir.
- Bu yolu inhibe eden: Zileutondur.
- Hem COX hem de 5-LO yolunu inhibe eden: Likofelondur.

3. Mikrozomal Yol (Sitokrom P450)

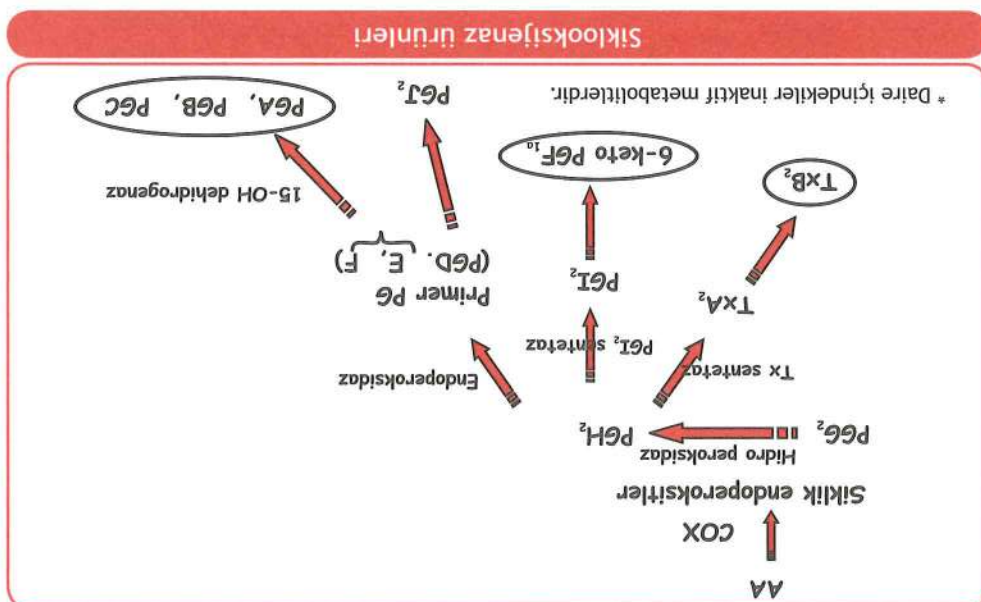
- Üretilen metabolitler: Epoksitler (Epoicosopentatenik asid)

4. Nonenzimatik Yol (in vivo)

- Üretilen metabolitler: D2/E2/F2-İzoprostanlar, izotromboksanlar, izolevuglandinler
- Bu yolu inhibe edenler: Antioksidanlar
- Bu metabolitlerin plazma düzeyi vücuttaki oksidatif stres düzeyinin göstergesidir.

- 5. N-agil Hidrolaz (Anandamid): Anandamid, arakidoniletanolamiddan üretilir. Kanabinoid reseptörlerinin endojen ligandıdır, lipid yapıdadır.

SİKLOOKSİJENAZ (COX) ÜRÜNLERİ



COX ÜRÜNLERİ

Doğrudan PGH₂'den oluşurlar. Bunların inaktivasyonunda **akciğerler** en önemli rolü oynar (PGD₂, E₂, F_{2α}, I₂).

Prostaglandinlerin sentez ve yıkım enzimleri		
Sentezlenen PG	Sentezleyen enzim	Yıkım enzim
PGD ₂	Endoperoksid D-izomeras	11-Ketoreduktaz
PGE	Endoperoksid E-izomeras	Dehidrogenaz
PGF _{2α}	Endoperoksid reduktaz	Dehidrogenaz

1. PGD₂
2. PGE₂: 9-Ketoreduktaz enzimi ise; PGF'e çevirir.
3. PGF_{2α}

4. PGI₂: Prostaglandin sentez enzimi tarafından PGI₂ oluşturulur. PGG₂ ve 15-hidroperoksistaraşidonik asit; prostasiklin sentezinden sorumlu olan bu enzimi inhibe eder.

5. TXA₂: Trombosit ve lökositlerce sentezlenir. Tromboksan sentez enzimi tarafından TXA₂ oluşturulur.

Prostaglandin yıkım ürünleri

- TXA₂ (non-enzimatik olarak) → TXB₂ (inaktif) → 2,3-Dinor-TXB₂ / 11-Dehidro-TXB₂ (idar ile atılım)
- PGI₂ → 6-keto PGF_{1α} ve 2,3-dinor-6-keto PGF_{1α}
- Prostaglandin D₂ → 9-α,11β-PGF_{2γ} PGJ₂ (aktif, antineoplastik özellikte), 15-deoksi PGJ₂
- Prostaglandin F_{2α} → PGF metabolit
- PGE → PGA-B-C (dihidroprostaglandinler) (inaktif)

PG Reseptörleri

- Bütün PG reseptörleri G proteini ile kenetli reseptörlerdir.

- Reseptörlerin isimleri PG'lerin adlarının sonuna P eklenerek elde edilir.
- EP_2 , EP_4 , IP ve DP_1 reseptörleri düz kasları gevşetir ve hücre içi c AMP seviyelerinde artış oluşturmaz.
- EP_1 , FP ve TP düz kasları kasarlar ve hücre içi sitozolik kalsiyum seviyelerinde artış oluşturmaz.
- EP_3 reseptörü hem hücre içi sitozolik kalsiyum seviyelerinde artış oluşturmaz hem de adenilil siklazı baskılar.

Prostaglandinlerin reseptörleri

Endojen agonist 1° (2°)	Reseptör tipi	G protein
PGD ₂	DP ₁	Gs
PGD ₂ (15-dPGJ ₂)	DP ₂	Gi
PGI ₂ (PGI ₂)	EP ₁	Gq
PGI ₂	EP ₂	Gs
PGI ₂	EP ₃	Gi/Gs/Gq
PGI ₂	EP ₄	Gs
PGF _{2α} (izoprostan)	FP _{A,B}	Gq*
PGI ₂ (PGE ₂)	IP	Gs
TXA ₂ (izoprostan)	TP _{A,B}	G q, Gi
LTB ₄	BLT ₁	Gi
LTB ₄	BLT ₂	Gq, Gi, Gz
LTB ₄ (LTCA / LTE ₄)	SLT ₁	Gq
LTCA / LTD ₄ (LTE ₄)	SLT ₂	Gq

* Biyokimya notlarına göre PGF_{2α} CGMP üzerinden etki oluşturmaz.

- Prostaglandinlerin vücutta en fazla bulunduğu organ **prostat bezidir** ve en fazla bulunduğu yer **ejeksiyondur**.

PROSTAGLANDİN D₂

- Mast hücrelerinde sentezlenen en önemli prostaglandindir.

Dehidratasyona uğrayarak aktif metaboliti olan PGJ₂'ye dönüşür.

- Vücutta bazı hücrelerde bulunan COX enzimi bazı PG'leri üretir.

Mast hücrelerindeki COX	PGD ₂
Trombositlerindeki COX	TXA ₂
Endoteldeki COX	PGI ₂

Etkileri

- Etki kalıbı histaminin etki kalıbına uyar (vazodilatasyon ve diğer düz kaslarda konstriksiyon).
- Damarlarda vazodilatasyon oluşturmaz, ancak pulmoner damarlar istisna arz eder; pulmoner vazokonstriksiyon ortaya çıkarır.
- PGD₂'nin metaboliti olan 15-deoksi-PGJ₂, PPARγ reseptörlerinin endojen agonistidir.

Uyku oluşumu

Eikozanoidler ve ağrı üzerine etkileri

- Nosiresseptörlerde ağrı eşliğini düşürenler: PGE_2 , PGI_2
- Ağrı iletimini arttıranlar: PGD_2 , PGI_2 , $PGF_{2\alpha}$
- Hiperajeksi oluşturan: LTB_4

PROSTAGLANDİN E

- PGE ve F_2 , **15-hidroksidehidrogenaz** enzimince PGA , B ve C 'ye parçalanır ve bunlar inaktif metabolitlerdir.

Etkileri

- Genel olarak **vazodilatatör** (öz. arteriyol ve prekapiller sfinkterlerde) etkilidirler (öz. PGE_2). Kapiller permeabiliteyi arttırırlar.
- **Bronkodilatasyon**
- Hamile kadınlarda $PGF_{2\alpha}$ 'nin $F_{2\alpha}$ gibi belirgin **oksitosik** etkisi bulunmaktadır.
- Serviksi yumuşatır ve oksitosinin aksine neonatal sarılık insidansını arttırmazlar.
- **Sitoprotektif** etkileri bulunmaktadır.

Hamile olmayan kadında uterusu gevşetirler, buna karşılık hamilelerde ise uterusu kasarlar.

- Mide asid ve pepsin salgısını azaltırlar.
- Mukus ve HCO_3 salgısını arttırırlar.
- Mukozal kan akımını arttırırlar.
- Lizozomal enzimleri stabilize ederler.
- Yüzey aktif fosfolipid oluşumunu stimüle ederler.
- Mukoza epitelinin rejeneratif kapasitesini arttırırlar.
- H^+ geri difüzyonunu azaltırlar.

- Böbrek kan akımını arttırıp **su ve tuz atılımına** yol açarlar.

Özellikle E_2 toplayıcı kanalda vazopressinin fizyolojik antagonistidir.

- Bağirsak mukozasında su ve tuz absorpsiyonunu inhibe ederek ve ayrıca motiliteyi arttırarak (bağirsakta longitudinal kasları kasar) **suolu diyare** oluştururlar (PGF gibi). Böylelikle hem böbreklerden hem de bağirsaklardan su ve tuz atılımına yol açarlar.
- SSS'de en fazla bulunan PG ; PGF_2 'dir. Bu madde **termoregülasyonun** düzenlenmesinde primer role sahiptir (PGF ve PGI_2 'de rol oynar).
- PGE 'ler immünüsupsif ve anti-inflamatuvaretki gösterir.
- PGF_2 , **antiagregan** etki gösterir. PGF_2 ise, **düşük dozda proagregan**, yüksek dozda ise **antiagregan** etkilidir.
- Göz içi basıncı düşürürler.
- PGE 'lerin endokrin etkileri:

- Hem osteoblastik hem de osteoklastik aktiviteyi artırır. Kemiklerden PTH benzeri Ca^{2+} mobilizasyonu oluştururlar. Ancak proksimal tübülde PTH'ı antagonize ederler.
- TSH, ACTH, FSH / LH, PRL, GH, insulin salınımını artırır.
- Antilipolitik etkilidirler.
- PGE ve PGE₂: Sempatik sinir uçlarından Na⁺ salıverilmesini inhibe edebilirler.

PROTAGLANDİN F_{2α}

Etkileri

- Güçlü oksitosiktir. Corpus luteum'un gerilemesinde (luteolizis) önemli katkılar vardır.
- PGE'lerin yaptığı gibi sulu diyare tablosu ortaya çıkabilir.
- Bronkokonstriksiyon oluşturur.
- Pulmoner damarlarda vazokonstriksiyon oluşturur.

PROTAGLANDİN 12 (PROSTASİKLİN)

Etkileri

- Vücutta en önemli antiagregan maddedir.
- Vazodilatasyon oluşturur (en belirgin olarak pulmoner damarları gevşetir).
- Böbreklerden renin ve eritropoetin salınımını stimüle eder.
- Sitoprotektif etkilidir. Midede asid salınımını azaltır, mukus salınımını artırır.

TROMBOKSAN A₂

Trombositler, monosit ve eozinofillerde belirgin sentezlenir. Siklik endoperoksitler tromboksan reseptörlerini kullanırlar. Bu nedenle PGG₂ ve PGH₂ tromboksan ile aynı sistemik etkileri oluştururlar.

Etkileri

- Oldukça kuvvetli agregasyon ve adezyon ortaya çıkartır.
- Hem vazokonstriksiyon hem de bronkokonstriksiyon oluşturur.
- Mitojenik etki
- Aritmojen etkisi bulunmaktadır (LT'ler gibi).

PROTAGLANDİN ANALOĞU İLAÇLAR

Mizoprostol

- PGE₁ analogudur.
- Midede asid sekresyonunu inhibe eder. NSAİT'lerin ülserojenik etkisini önler.
- Abortus oluşturmak için kullanılır.
- En sık oluşturduğu yan etki; sulu diyaredir.

Alprostadil

- PGE₁ analogudur.
- İki tane önemli kullanımları vardır:
 - Direkt olarak korpus kavernozumlara enjekte edilerek erektil impotans tedavisinde kullanılabılır.
 - Duktus arteriyozusu açık halde tutmak için kullanılır.

PG12 analogları (Epoprostenol / Iloprost / Treprostinil)

- **Epoprostenol, iloprost:** Vazodilatör ve antiagregan etki için kullanılır.
- **Epoprostenol ve treprostinil;** primer pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır.

Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar

- Magnezium sülfat
- Nonselektif alfa blokör: tolazolin
- Nitrik oksit açığa çıkaranlar: nitrogliserin, nitroprussid
- Beta₂ reseptör agonisti: İsopterenol
- Fosfodiesteraz V inhibitörleri: sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Prostaglandin I₂ analogları: epoprostenol, treprostinil
- Endotelin reseptör antagonistleri: bosentan, macitentan, sitaksentan
- İnhalasyonel nitrik oksit
- Riociguat; solubl guanilat siklaz aktivatörü
- Diltiazem, amlodipin
- Seleksipag; PGI₂ reseptörü agonistidir.

Karboprost, Dinoprost

- **PGF_{2a} analogudur.**
- **Abortus oluşturmak için kullanılır.**
- **Postpartum kanama** tedavisinde kullanılır.

Dinoproston

- **PGE₂ analogudur.**
- **Tıbbi abortus,** serviksın olgunlaştırılması, **doğum indüksiyonu** ve diğer obstetrik amaçlarla kullanılır.

Medikal abortus oluşturmak için kullanılan ilaçlar

- **PGE₂ analogu:** Dinoproston
- **PGE₁ analogu:** Misoprostol
- **PGF_{2a} analogu:** Karboprost, dinoprost
- **Antiprostesin:** Mifepriston
- **Oksetosin türevleri:** Oksetosin (IV), demoksetosin (oral), karbetosin
- **Postkoital kontrasepsiyon:** Mifepriston (RU-486) / levonorgestrel
- **Anti-mitotik etkili antineoplastik:** Metotreksat (özellikle ektopik gebelikte tercih edilir)

Latanoprost / Bimatoprost / Travaprost / Tafluprost / Unoproston

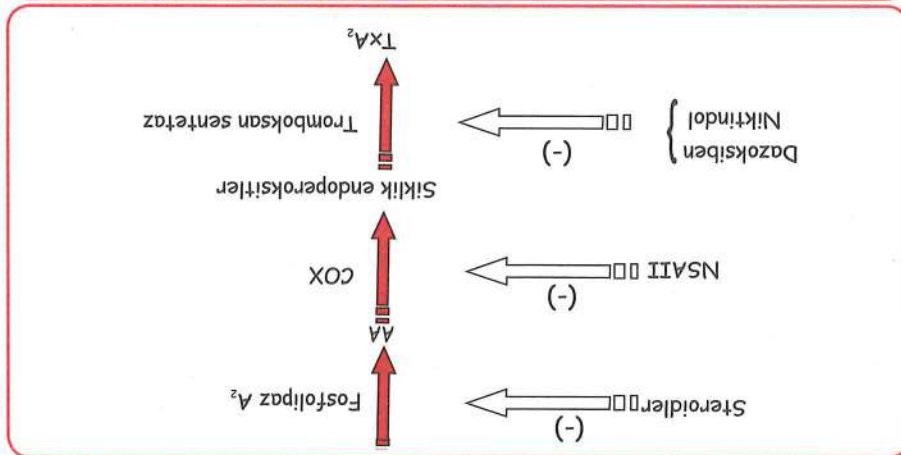
- **PGF_{2a} analogudur.**
- **Glokom tedavisinde** kullanılır.
- **Gözde kahverengi hiperpigmentasyona** yol açabilir. Kirpiklerde uzamaya ve kalınlaşmaya neden olurlar.
- İnflamasyon veya kullanılmıyazlar, **en yaygın kullanılan glokom ilaçlarıdır.**

Gemeprost

- **PGE₁ analogudur.**
- **Terapötik abortus oluşturmak için kullanılır.**

TROMBOKSAN SENTETAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Trombus oluşumunu inhibe ederler. Bu grupta imidazol türevleri (dazoksiben, anagrelid, trifenagrel, dazmegral) bulunmaktadır.



Sikloksijenaz yoluna etkili inhibitörler

ilaç	Prostaglandin Analöğü	Endikasyon
Misoprostol (oral- vajinal)	Prostaglandin E ₁	Peptik ulkus
Misoprostol+Mifepriстон*	Prostaglandin E ₁	Abortus
Misoprostol+Metotreksat**	Prostaglandin E ₁	Abortus
Gemeprost (vajinal)	Prostaglandin E ₁	Abortus
Alprostadil	Prostaglandin E ₁	İmpotans
Alprostadil	Prostaglandin E ₁	Patent ductus oluşturmak amacıyla
Dinoprost (vajinal)	Prostaglandin E ₂	Mol hidatiform abortusu / dogum indüksiyonu
Sulprostone (im)	Prostaglandin E ₂	Abortus (misoprostol ile kombine kullanılır)
Karboprost trometamin	Prostaglandin F ₂ α	Abortus / postpartum kanama
Dinoprost	Prostaglandin F ₂ α	Abortus
Epoprostenol / Treprostnil	PGI ₂	Pulmoner hipertansiyon
Lataprost / Travoprost / Bimatoprost / Unoprost	Prostaglandin F ₂ α	Glokom

Mifepriстон*: Steroid ve progesteron reseptör blokleri
Metotreksat**: Folik asid antimetaboliti antineoplastik

Trombosit agregasyonunu etkileyen maddeler

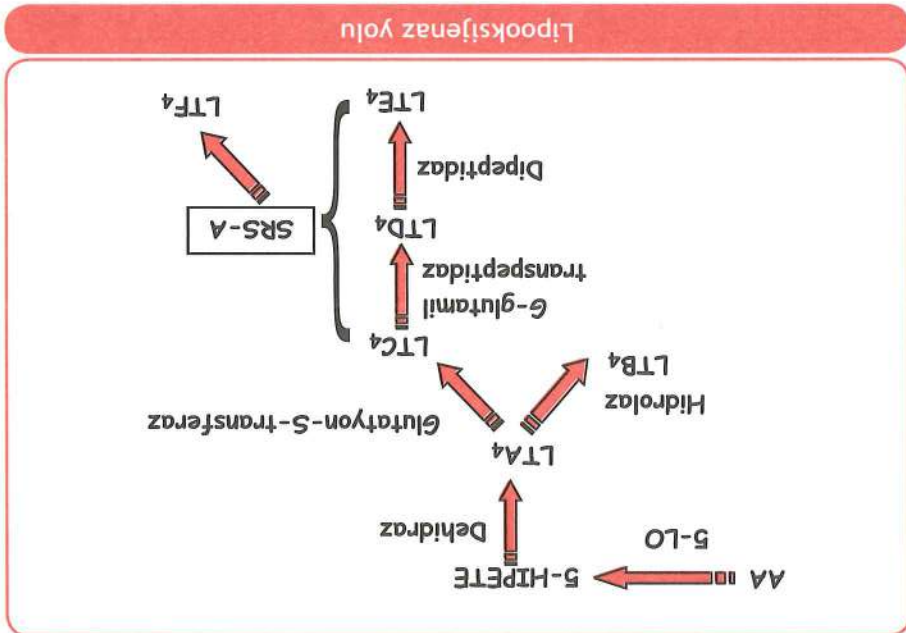
Agregasyonun arttırıcılar	Agregasyonun azaltıcılar
• Prostaglandin E₂ → düşük doz • Tromboksan A₂ (TXA₂) • Trombin • ADP	• Prostaglandin E₂ → yüksek doz • Prostasilin (PGI₂) • Prostaglandin D₂ • Nitrik oksid

LİPOOKSİJENAZ (LOX) ÜRÜNLERİ

LOX enzimleri

- **5-LO:** Bu enzim esas olarak myeloid hücrelerinde (lökosit, makrofaj, monosit, mast, eozinofil) bulunur ve bu enzim tarafından **lökotrienler (LT) oluşur**. Bu enzim aktifasyonunda Ca^{2+} iyonu rol oynar.
- **12-LO:** Bu enzim **trombosit**, pankreatik endokrin hücreler, vasküler düz kas ve glomerüler hücrelerde bulunur. Bu yol sonucunda; **hepoksilin** ve **lipoxinler** (lipoksin A₄ ve B₄) oluşur.
- **15-LO:** Arteriyel **endotel hücrelerinde** bulunur. Bu yol sonucunda; yine **lipoksin**ler oluşur. **Lipoksinler**; NK, nötrofil, eozinofil ve lenfositlerin inhibitörleridir (= **antiinflamatuvar etki**) ve koroner damarlarda konstriksiyon oluştururlar.

5-Lipooksijenaz Yolu



Sülfidopeptit Lökotrienler (LTC-D-E₄) (SRS-A)

Aril sülfataz enzimi tarafından inaktive edilirler.

LTD₄

- LTD₄ güçlü bronkokonstriktör maddedir.
- Güçlü vazokonstriktör ajanlardır.
- İmmünomodulator etkileri bulunmaktadır.

LTB₄

- Oldukça güçlü kemotaktik etkinlik gösteren otakoiddir.
- Proinflamatuvar etkilidir.

5-Lipooksijenaz inhibitörleri

Sülfasalazin; İdiyopatik inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılır.

Zileuton; Astım tedavisinde kullanılır.

5-Lipooksijenaz Reseptörleri ve Antagonistleri

- sislT₁: LTD₄ ve E₄ reseptörüdür.

> Zafirlukast, montelukast, poblukast, pranlukast ve ibudilast bu reseptörün blokörüdürler. Bronşiyal astım, psöriyazis, inflamatuvar kolon hastalıkları ve pulmoner fibrozis tedavisinde kullanılır. Churg-Strauss benzeri vaskülit tablosuna yol açabilirler.

- **sislT₂**: LTC₄ reseptörüdür.
- **BLT₁**: LTB₄ reseptörüdür.

Proinflamatuar etkili otakoidler

- Histamin
- NO
- PAF
- Bradikinin
- Endotelin
- Lökotrienler

SPOT BİLGİLER

- Eikazonoidler kimden sentezlenir... Araşidonik asid
- Araşidonik asid kimden sentezlenir... Membran fosfolipidleri
- Araşidonik asid sentezini başlatan enzim... Fosfolipaz A2
- Glukokortikoidler; kimin sentezini arttırıp fosfolipaz A2'yi inhibe eder... Lipokortin-1 (Anneksin)
- Sitokrom p450 tarafından araşidonik asitten sentezlenen... Epoksitler
- Non-enzimatik olarak araşidonik asitten oluşan... İzoprostan
- N-açil hidrolaz enzimi tarafından araşidonik asitten sentezlenen... Anandamid
- Sikloksijenaz yolunda ilk oluşan... PGG2
- Sikloksijenaz yolunda son aktif ürün... PGJ2
- Prostoglandin D2'den oluşan... PGJ2
- Prostoglandin reseptörleri: TP ve FP hangi G protein ile kenetli... Gq
- Prostoglandin reseptörleri: IP ve EP2 ve EP4 hangi G protein ile kenetli... Gs
- EP1; Gq, EP3; Gi (mide asidini inhibe eder) ile kenetlidir.
- Mast hücrelerindeki en önemli lipid mediyatör... Prostoglandin D2
- Damar yataklarında vazodilatasyon oluşturun, pulmoner damarları kasan... Prostoglandin D2 ve PAF
- Termoregülasyonun düzenlenmesinden sorumlu olan, mide koruyucu olan, böbrek kan akımını artıran, diyare, natriürez, diürez yapan, her yeri gevşeten ama gebe uterusunu kasan... Prostoglandin E2
- Güçlü oksitosik etki oluşturan ve luteolizis yapan... Prostoglandin F2a
- Güçlü antiağregan etki gösteren, özellikle pulmoner arteri gevşeten, endotelde üretilen... Prostoglandin I2

- Güçlü agregasyon oluşturan, trombositte üretilen... Tromboksan A2
- Nonsteroid antiinflamatuar ilaçların yapmış olduğu mide ülserasyonlarını önlemek amacıyla kullanılan, diyare ve abortus oluşturan ve prostoglandin E1 analogu olan... Mizoprostol
- Abortus oluşturan, PGE2 analogu... Karboprost, Dinoprost
- Ereksiyon oluşturmak için ve duktus arteriyozus açık tutmak için kullanılan prostoglandin E1 analogu... Alprostadil
- Serviksi yumuşatmak için lokal olarak kullanılan PGE2 preparatı... Dinoprost
- Primer pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan, PGE2 analogu... Epoprostenol, Ilioprost, Treprostinil
- Glokom tedavisinde kullanılan Prostoglandin F2a analogu... Latanoprost, Bimatoprost, Travaprost, Tafluprost, Unoproston
- Kirpiklerde uzama, irisde kahverengi pigmentasyon oluşturan, inflamasyonda kullanılmayan glokom ilacı... PGF2alfa analogları
- Sikloksijenaz enzim inhibitörü olan... Non steroid antiinflamatuar ilaçlar
- Tromboksan sentez inhibitörü... Dazoksiben, Nikitindol, Anagrelid
- Lipoksijenaz enzim inhibitörü... Zileuton, Sülfasalazin
- Hem sikloksijenaz hem de lipoksijenaz enzim inhibitörü... Gosipol, Likofelon, Fenidon, Ketoprofen
- Lökotrien D4 ve E4 reseptör (sislT1) blokörü... Montelukast, zafirlukast, pranlukast
- Lökotrien yikiminde rol oynayan enzim... Aril sülfataz
- Nötrofiller üzerine en güçlü kemotaktik etkinlik gösteren otakoid... Lökotrien B4
- En güçlü bronkokonstriktör madde... LTD4
- Antiinflamatuar etkili olan madde... Lipoksin
- Darbupelon... COX-2/5-LOX inhibitörüdür. Farelerde deneysel olarak antitümöral etkileri için denenmektedir

1. Glukom tedavisinde kullanılan aşığdaki ilaçlardan hangisi yan etki olarak iriste ve kırıpkirde kahverengi pigmentasyona yol açar?

- A) Kollinerjik agonistler
B) Karbonik anhidraz inhibitörleri
C) Beta adrenereklik antagonistler
D) Prostaglandin analogları
E) Alfa adrenereklik agonistler

Doğru cevap: D

2. Aşığdaki prostaglandin türevlerinden hangisi açık açılı glukom tedavisinde kullanılır?

- A) Latanoprost
B) Karboprost
C) Epoprostenol
D) Alprostadil
E) Misoprostol

Doğru cevap: A

3. Aşığdakilerden hangisi bronkokonstriktördür?

Doğru cevap: A

4. Mide mukus sekresyonunu artıran, mide asid ve pepsin salgısını azaltan etkisanoit aşığdakilerden hangisidir?

- A) PG12
B) PGF2a
C) TXA2
D) TXB2
E) LTA4

Doğru cevap: A

5. Obsteride kullanılmayan prostaglandin aşığdakilerden hangisidir?

- A) Suliproston
B) Dinoprostion
C) Dinoprost trometamin
D) Prostagilin
E) Karboprost

Doğru cevap: D

6. Keto PGF1a aşığdakilerden hangisinin yıkım ürünüdür?

Doğru cevap: B

- A) 5 HFETE
B) PG12
C) 12HFETE
D) TXA2
E) Lokotrien A4

7. Aşığdakilerden hangisi, hemodiyaliz sırasında kanın pıhtılaşmasını önlemek ve pulmoner arteriyel hipertansiyonda kan basıncını düşürmek amacıyla kullanılır?

- A) Alprostadil
B) Epoprostenol
C) Latanoprost
D) Dinoprostion
E) Karboprost

Doğru cevap: B

8.

- I. E₂
II. I₂
III. H₂

Yukarıdaki prostaglandin tiplerinden hangilerinin kimyasal analogları, gebelerde oksitosik etki oluşturmak amacıyla kullanılır?

Doğru cevap: A

9. Hücre membranındaki arasidonik asitten serbest radikallerin etkisiyle ve non-enzimatik mekanizmayla oluşan ürün grubu aşığdakilerden hangisidir?

- A) Lipoksinler
B) Hepoksinler
C) Izoprostanlar
D) Lokotrienler
E) Prostaglandinler

Doğru cevap: C

10. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaç ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?

- I. Seleksipag – Prostaglandin I2 reseptör agonisti
II. Epoprostenol – Prostaglandin E2 analogu
III. Riociguat – Solübil Guanilil siklaz stimülatörü
IV. Tolazolin – Beta2 reseptör agonisti

Doğru cevap: B

11. Aşığdakilerden hangisi pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan prostaglandin türevi bir ilaçtır?

Doğru cevap: B

- A) Sildenafil
B) Treprostnil
C) Bosentan
D) Amlodipin
E) Riociguat

12. Aşığdakilerden hangisinin sentezi asetilsalisilik asid ile engellenmez?

- A) Prostaglandin F_{2a}
B) Prostagilin
C) Tromboksan A₂
D) Prostaglandin E₂
E) Lokotrien B₄

Doğru cevap: E

13. Aşığdaki otakoidlerden hangisi proinflatuvar etkilli değildir?

- A) PAF
B) Bradikinin
C) Endoteiin
D) Lipoksinler
E) NO

Doğru cevap: D

14. Aşağıdaki hastalık ve tedavisinde kullanılan ilacın eşleştirmelerinden hangisi doğru değildir?

- A) Gastrit – Prostaglandin E_1
B) Glukom – Prostaglandin F_{2a}
C) Medikal abortus – Prostaglandin E_2
D) Pulmoner hipertansiyon – Prostaglandin F_{2a}
E) Sıyanolitik konjenital kalp hastalığı – Prostaglandin E_1

Doğru cevap: D

15. Konjenital kalp hastalıklarının bazı tiplerinde, düzeltici cerrahi uygulamaya kadar geçen sürede yenidoğanın duktus arteriozus açıklığının sürdürülmesi istenmektedir.

Bu amaçla kullanılan prostaglandin analogu

- A) Ilprost
B) Alprostadi
C) Dinoprost
D) Karboprost
E) Epoprostenol

Doğru cevap: B

16. Abortus ve / veya doğum indüksiyonu amacıyla kullanılan prostaglandin preparatı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Dinoprost
B) Dinoprost
C) Epoprostenol
D) Gemprost
E) Misoprostol

Doğru cevap: C

17. Nösteroid antiinflamatuar ilaç kullanımına bağlı gastriti gelişen 25 yaşında bir kadın hastada, mideyi koruma amacıyla misoprostol reçete edilecektir.

Ancak öncesinde aşağıdaki testlerden hangisi yapılmalıdır?

- A) Baryumlu özefagus grafisi
B) Özefagus pH monitörizasyonu
C) Özefagus monometrisi
D) Gebelik testi
E) Tam kan sayımı

Doğru cevap: D

18. Aşağıdaki eikozanoid türevi madde ve etkisi eşleştirmelerinden hangisi doğru değildir?

- A) LTD₄ – Bronkokonstriksiyon oluşturur.
B) LTB₄ – Kemotaktik etkilidir.
C) Lipoksin A – Antiinflamatuar etkilidir.
D) PGF_{2a} – Lutealite ve oksitoksikekilidir.
E) Düşük doz PGE₂ – Antiagregan etkilidir.

Doğru cevap: E

Değerli Meslektaşlarımız:

Bu eserin tüm hakları TUS-DATA A.Ş. 'ye aittir. Yıllar boyunca verilen nice emek, zahmet, güncelleme telif ve yayın harcamaları ile bugünkü haline gelmiştir.

Bu eserin yasal olmayan yollarla (fotokopi, PDF, vs.) edinilmesi iki açıdan daha yasal ve ahlak dışıdır.

1. Telif hakkı ve kanunlar açısından yasal ve cezaya tabidir.
2. Bütün insanlar açısından "yasak" ve "haram" dir. Kul haklıdır ve TUSDATA ya da emeği geçen herhangi bir yazarımız, kul hakkını hiçbir şekilde helal etmeyeceğini ve bir çeşit "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayınının fayda etmemesini gönülden dilediklerini açıkça deklare etmektedir.

Bu esere geçtikten itibaren olan öğrenci arkadaşlarımızın: şubelerimize yazılı başvurusu ve incelememiz durumunda, iyi niyetle ve cömertçe hediye etmeye hazır olduğumuzu da deklare ediyoruz.

Mülkiyet haklarına tecavüz ne kadar çirkinse; mülkiyet haklarına saygı da o kadar asil bir duruştur.

TUSDATA

NON-STEROIDAL ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

7

NSAİ ilaçlar

Propionik asid türevleri	Asetik asid türevleri	Oksikam türevleri	Pirazolon türevleri	Para aminofenol türevi	Salisilatlar
Naproksen	Indometasin	Meloksikam	Fenilbutazon	Asetaminofen	Aspirin
Ibuprofen	Sulindak	Nabumeton	Oksifenbutazon		Diffunisal
Fenoprofen	Etodolak	Tenoksikam	Metamizol		
Oksaprozin	Ketorolak	Piroksikam	Aminopirin		
Ketoprofen	Tolmetin	Lornoksikam	Propifenazon		
Flurbiprofen			Antipirin		

Non-steroid antiinflamatuvur ilaçlar (**NSAİ**); **analjezik, antiinflamatuvur ve antipiretik** etki oluşturmalar. Bu etkileri oluşturmalarında **siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe etmeleri temel rol oynamaktadır.**

- **COX-1:** Yağın olarak tüm vücutta bulunur. Gastrik epitel koruyucu etkileri vardır. Trombositlerde tromboksan A₂ üretiminden sorumludur.
- **COX-2:** Özellikle makrofajlar ve diğer inflamatuvur hücrelerde bulunur. İnflamasyonda, kanser oluşumunda ve prostatisklin üretiminde rol oynar. Glukokortikoidler bu enzimi inhibe eder.

NSAİ İLAÇLARIN ETKİLERİ

ANALJEZİK ETKİ

İnflamatuvur reaksiyona bağlı olarak gelişen ağrı, dokularda iki ayrı tipte ağrı mediyatörlerinin oluşturulmaktadır. NSAİ'lar etkilerini, **hiperaljezik ağrı mediyatörlerinin sentezini inhibe** ederek gösterirler. NSAİ'lar **periferde ve SSS'de ağrı oluşturan** inflamasyon varlığında etkilidirler.

Ağrı mediyatörleri

- **Aljezik mediyatörler** (histamin ve serotonin gibi otakoid aminler, bradikinin, P maddesi ve anjiyotensin gibi otakoid peptitler): Sinir ucunu doğrudan doğruya stimüle etmektedirler.
- **Hiperaljezik mediyatörler** (PGE₂, PGI₂): Tek başına ağrı oluşturmaz, fakat **ağrılı bir uyaran varsa; bu uyarının ağrı yapıcı etkilerini güçlendirir.**

ANTİPİRETİK ETKİ

Bakteriyel toksinlerin inflamatuvur hücreleri stimüle etmesi sonucu oluşan sitokinler (**IL-1β ve TNF-α**); hipotalamusta termoregülatuvur merkezde (**preoptik** alandaki **circumventricular organ**) **PGE₂ salınımına yol** açarlar. Artan PGE ise **vücut ısını** yükseltir.

- Normal temperaturu etkilemezler.

NSAİ'lerin bu etkilerinde; inflamasyon nedeniyle artan **proinflamatuvar Pg üretimi**, lökosit aktivasyonunu ve ona eşlik eden olayları (Interceellular Adhesion Molecule-1, Vascular Cell Adhesion Molecule-1, integrin ve selektin upregülasyonu ile damar geperine yapışma, marjinasyon vb.) **inhibe etmeleri rol oynar.**

- Analjezik Etki -----> Santral > Periferik
- Antipiretik Etki -----&; Santral
- Antiinflamatuvar Etki -----> Periferik
- Antiağregan Etki -----> Periferik

NSAİ İLAÇLARIN DİĞER KULLANIM ALANLARI

Kardiyak koruma

- TXA_2 sentezini azaltarak kardiyovasküler sistemde koruyucu etki oluşturdıkları düşünülür.

Sistemik mastositosis

- Kemik iliğinde, retiküloendotelial sistemde, gastrointestinal sistemde, kemiklerde ve ciltte çok fazla sayıda mast hücre bulunur. PGD_2 üzerinden gerçekleşen vazodilatasyon, hipotansiyon ve flushing önemli bir problemidir.
- Bu hastalarda **NSAİ'ler, PGD_2 sentezini azaltarak** kliniğin düzelmesine yardımcı olur.

Niasin intolerasyonu tedavisi

- Niasin hipolipidemik amaçla kullanılan bir ajandır. PGD_2 üzerinden **flushing'e** neden olabilir.
- Bu hastalarda NSAİ'ler, PGD_2 sentezini azaltarak kliniğin düzelmesine yardımcı olur.

Barter sendromu

- İleri derecede PGE üretimine bağlı bu hastalıkta diyare, dehidratasyon ve kas güçsüzlüğü gözlenir.
- Spironolakton ile birlikte COX-2 inhibitörlerinin kullanılması tedavide etkinliği artırdığı gösterilmiştir.

Kolon kanser profilaksisi

- Bazı kanserlerin patofizyolojisinde COX-2'nin rolünün olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle COX-2 inhibitörleri (aspirin) kanser gelişimini azaltacağı düşünülmeye başlanmıştır.

Patent duktus arteriozus (PDA) tedavisi

- **İndometasin, ibuprofen** kullanılır. Patent duktusu kapatmak için kullanılırlar.

Nonsteroid antiinflamatuvlar ilaçların birçoğunda gözlenen ortak yan etkiler:

- SSS: Baş ağrısı, Tinnitus, Baş dönmesi
- KVS: Sıvı retansiyonuna bağlı hipertansiyon, ödem, kalp yetmezliği
- GIS: Karın ağrısı, bulantı, kusma, iliser, kanama
- Hematolojik yan etkiler: Trombositopeni, nötropeni, aplastik anemi
- Hepatik yan etkiler: Anormal karaciğer fonksiyon testleri
- Akciğer ile ilgili: Astım, bronkokonstriksiyon
- Renal sistem ile ilgili: Böbrek yetmezliği, hiperkalemi, proteinüri

NSAİ İLAÇLAR

ASETİL SALİSİLİK ASİT (ASPİRİN)

pKa değeri 3,5 olan zayıf **asidik** yapıda ilaçtır. Mide ve daha fazla olmak üzere ince bağırsakların üst parçasından emilir. **pH 3,5'te** iyonizasyonları, su geçirirlikleri artar. Bu durum tabletlerin dissolüsyon hızını arttırdığı için **absorpsiyonları da artar**.

- Eliminasyonu yüksek dozlarda sıfırıncı derece kinetiğe uyduğu için terapötik dozda 2-3 saat olan yarı ömrü (aktif metabolitleri ile), intoksikasyonda 15-30 saate kadar gıkabılır. **Esteraz** enzimi tarafında metabolize olur.

- **En kısa etkili NSAİT**'dir.
- **Siklooksijenaz enzimini irreversibl bloke eden tek NSAİT**'dir.

NSAİİlerin etki süreleri (Katzung'a göre)	
En kısa etkili NSAİ'ler (t _{1/2})	En uzun etkili NSAİ'ler (t _{1/2})
• Aspirin, 0,25 saat • Tolmetin, 1 saat • Diklofenak*, 1,1 saat • Ketoprofen, 1,8 saat • Salisilat, 2 saat	• Tenoksikam, 72 saat • Oksaprozin, 58 saat • Piroksikam**, 57 saat • Nabumeton, 26 saat • Naproksen, 14 saat
*: Goodman and Gilman's a göre en kısa etkilidir. **: Goodman and Gilman's a göre en uzun etkilidir.	

Etkileri

- Aspirin, trombositlerdeki COX enzimini **irreversibl** olarak bloke eder ve **TxA₂** **üretimini durdurur (antiagregan etki)**. Bu etki **düşük dozlarda** oluşturmaz ve trombositin yaşam süresi kadar (9 gün) azalarak devam eder. **Diğer NSAİİlerin COX blokör etkisi reversibl**'dir.
- Diğer hematolojik etkileri:

- Düşük dozda kanama zamanını uzatır.
- Yüksek dozda ise karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinin sentezini doz bağımlı olarak azaltarak, protrombin ve koagülasyon zamanını uzatır.
- G6PD eksikliğinde hemolize neden olur.

- Aspirin **hipoglisemik** etkili ilaçtır. Yüksek dozlarda ise katekolamin salınımı yaparak geçici **hiperglisemi** oluşturur.

- Yağ asitlerinin asetat ile birleşmesini bloke ederek **lipogenezi** azaltır.
- Katekolaminlerle stimüle **lipoliz inhibisyonu**

- Böbreklerden su ve tuz atılımına yol açan PGE sentezini bloke ederek, Na⁺ ve su reabsorpsiyonunu artırırlar. Böylelikle **su** ve **tuz retansiyonu** oluştururlar.

Hiperkalemi

- Aminoasidürü

- İyot uptake'ini ve tiroid hormonlarının plazma proteinlerine bağlanımını azaltırlar.

Aspirin'in çocuklarda Kawasaki hastalığında kullanımı mevcuttur.

Yan Etkiler

- **Oksidatif fosforilasyon kenetlenmesinde bozulma** sonucu oluşan hipertermi, solunum stimülasyonu (hiperventilasyon), buna bağlı O₂ tüketiminde

artış, CO₂ üretiminde artış görülür.

- İnterisyel nefrit, renal kan akımında azalma
- **Gastrointestinal irritasyon** ve kanama
- **Yüksek dozda** hepatic glükojen depolarında boşalma ve **hiperglisemi**
- **Düşük dozda** ürik asid atılımında azalma, **yüksek dozda** ürikozürik

etki

- **Astım atağı artışı (Araşidonik asitten lökotrien sentezi artar).**

- **Su içiği** gibi viral enfeksiyon sırasında çocuklarda kullanılırsa toksik hepatensefalopati (**Reye sendromu**) oluşturabilir.

- **Gebelikte kullanımı;** kanama, doğum eyleminde uzama ductus arteriosus erken kapanması sonucu fetal pulmoner hipertansiyon oluşumu

Salisilat Intoksikasyonu

- İlk bulgu **tinnitus** ve hiperventilasyona bağlı **respiratuvar alkaloz**dur. Tablo

- **Bulantı-kusma-diyare**

- **Dehidratasyon**

- **Hipertermi**

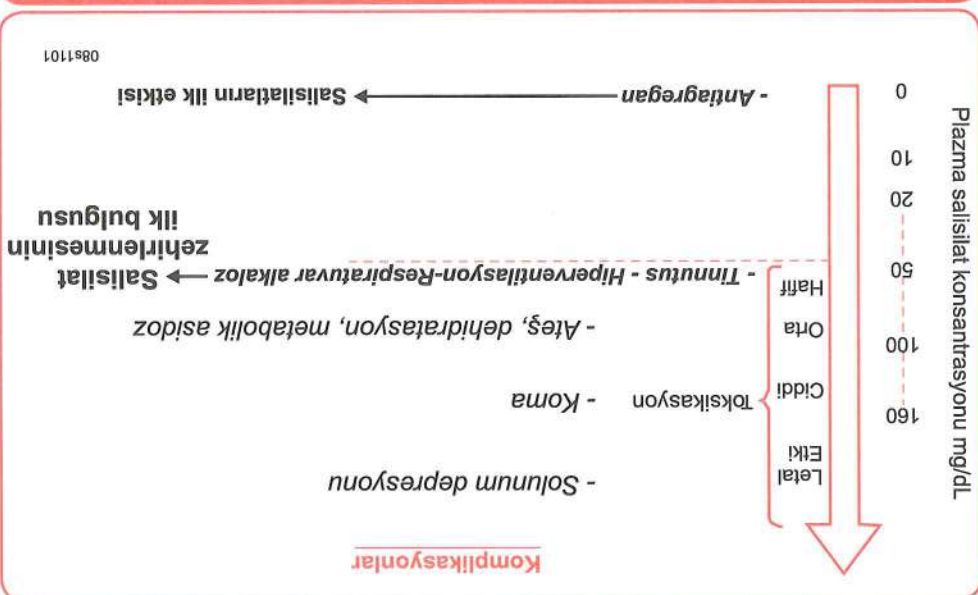
- **Hiperglisemi** (gocuklarda farklı olarak hipoglisemi görülür)

- Konvülsiyonlar/ psikoz

- Koma

- Pulmoner ödem

- Kardiyovasküler kollaps



Salisilat Intoksikasyon Tedavisi

- Maruziyeti azaltmaya yönelik: Gastrik lavaj, kusturma
- İdrarın bikarbonat ile alkaliyasyonu, salisilatın renal reabsorpsiyonunun azaltmak için uygulanabilir:
- NSAİT'ler genellikle plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandıkları için diyaliz etkisizdir. Ancak **aspirin** bu durumun önemli bir istisnasıdır.

Aspirinin ilaç etkileşimleri

- **Albumine bağlanır** bazı ilaçların serbest konsantrasyonunu artırır.
- **Antikoagulanların etkilerini artırır.**
- **Sulfonilüre grubu oral antidiyabetik ilaçların etkisini artırır.**
- **Urikozürik etkili ilaçların etkileri antagoneze eder.**
- **Örnek:** Probenesid, sulfonipirazon.
- **Penisilin G'nin tübüler sekresyonunu azaltır.**
- **ACE inhibitörlerinin nefrotoksik etkisini artırır, antihipertansif etkisini kısıtlar.**
- **Steroidlerin renal klarensini azaltır.**
- **Antasitlerin absorpsiyonunu azaltır.**
- **Alkol ile birlikte alımı gastrointestinal sistemde kanama riskini artırır.**

DİFLUNİSAL

- **Salisilat türevidir** ancak salisilata metabolize edilmediği için salisilat zehirlenmesi oluşurmaz. **SSS'ye geçmez. Ateşi düşürmez, analjezik etkisi aspirinin 4 katıdır.**

NONASETİLENMİŞ SALİSİLATLAR

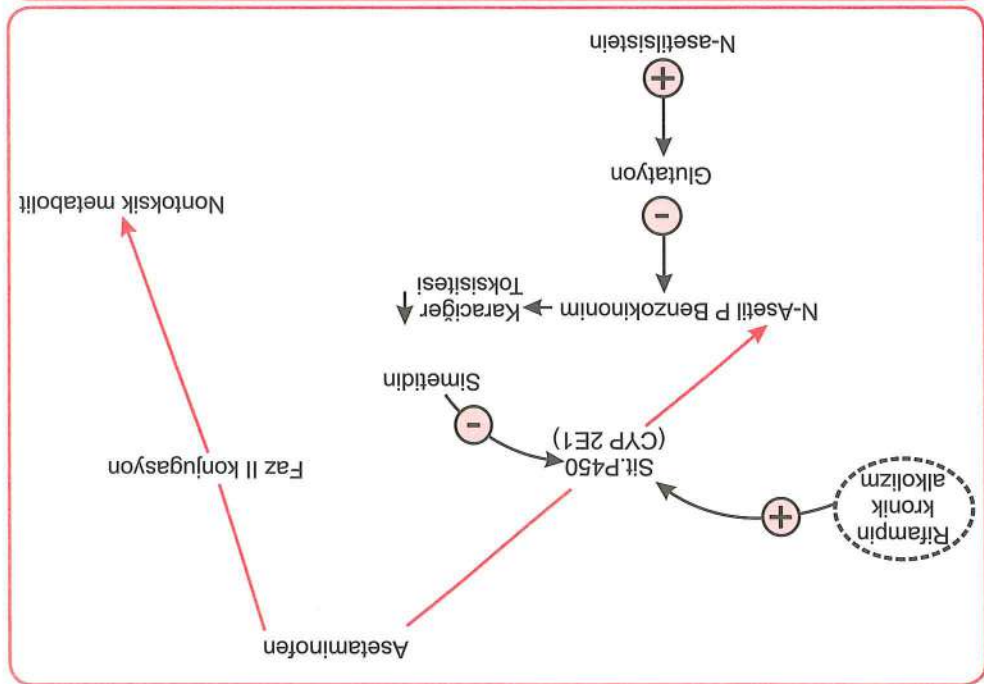
> Salisil Salisilat, Sodyum Salisilat, Magnezium Kolin Salisilat

- Aspirine göre antinflamatuar etkileri güçlü, analjezik etkileri zayıftır.
- **Trombosit agregasyonunu baskılamazlar.**
- **Astım, kanama bozukluğu** ve renal yetmezliği olan hastalarda tercih edilmir.

PARAAMİNOFENOL TÜREVLERİ

Asetaminofen (Parasetamol)

- Anti-inflamatuar etkisi yoktur. Sadece analjezik ve antipiretik etkisi bulunmaktadır. Antitrombotik etkinliği zayıftır. Gastropatik etkisi yoktur. Ürik asit itrafini etkilemez. Asid-baz dengesini değiştirmez.
- Akut karaciğer nekrozu yapar. Bu etkiden N-asetil-p-benzokininonim metaboliti sorumludur. Zehirlenmenin tedavisinde N-asetilsistein (vücutta glutatyon döngüsü) kullanılır.
- CYP enzim inhibisyonuna neden olan ilaçlar asetaminofenin toksik etkilerini azaltırlar.
- Asetaminofen en çok (%90) faz 2 konjugasyon yoluyla (%60 glukuronidasyon, %30 süfat konjugasyon) metabolize olur.



PIRAZOLON TÜREVLERİ

Fenilbutazon / Oksifenbutazon /

Aminopirin / Metamizol (Dipiron) propifenazon / Antipirin

Fenilbutazon / Oksifenbutazon

- Güçlü antiinflamatuar etki oluşturmalar. Toksik oldukları için günümüzde kullanılmazlar.
- Akut gut arttrinde ürikozürik ve antiinflamatuar etkisinden dolayı kullanılır.

Yan etkileri

- Kemik iliği depresyonu
- Su ve tuz retansiyonu ⇒ kalp yetmezliği indüklenir.
- Gastroenteropati
- Guatrojen etki oluşturmalar.

Antipirin

Kulak ağrılarında lokal kullanılır.

Metamizol (Dipiron)

Antiinflamatuvar etkisi zayıftır. Vazodilatasyon ve düz kas gevşemesi oluşturur. **Tansiyonu azaltır.** Nadiren aplastik anemi oluşturur. Antispazmotiktir.

Aminoprin / Propifenazon / Metamizol

Analjezik etkileri güçlü, antipiretik etkileri güçlü, antiinflamatuvar etkileri zayıftır.

PROPİONİK ASİT TÜREVELERİ**Ibuprofen (oral-iv-topikal)**

- **PDA tedavisinde** indometasin kadar etkilidir.
- SLE'li hastalarda **aseptik menenjit**e neden olabilir.
- **Doz bağımlı toksik körlük** ve ödem oluşturabilir. Nadiren aplastik anemi ve agranulositozis oluşturur.

Naproxen (oral, topikal, ofalmik)

- **Pödoportri, fotosensitivite, alerjik pnömonit ve lökokuastik vaskülit** oluşturabilir. İbuprofenin iki katı GİS yan etkisi oluşturur.
- **Endikasyonları: Akut gut, juvenil romatoid artit, osteoartrit, primer dismenore** ve ağrı tedavisidir.

Tiaprofenik asid

- Bütün NSAİİ'ler kıkırdak tahribatı oluşturur. Bu etkiyi yapmayan tiaprofenik asittir.

Flurbiprofen (oral, iv, ofalmik)

- TNF ve nitrik oksit sentezini etkiler. RA, ankilozan spondilit, gut ve osteoartrit tedavisinde kullanılır. **Ofalmik** preparatı, intraoperatif miyozisi engeller. Nadiren **disil çark belirtisi, ataksi, myoklonus** ve tremor oluşturur.

Oksaprozil

- Eliminasyon yarı ömrü çok uzun olan bir NSAİ ilaçtır **(58 saat). Ürikozürik** etkisi nedeniyle gut hastalığında kullanılır.

Ketoprofen

- **COX ve LOX enzim inhibisyonu**, lizozomal membran stabilizasyonu oluşturur. Bradikinin antagonistidir.

ASETİK ASİT TÜREVELERİ**Indometasin**

- Antiinflamatuvar etkisi çok güçlüdür.
- **PDA** tedavisinde kullanılır.
- **Barter sendromunda** kullanılır.
- **Akut GUT atağı** tedavisinde kullanılır.
- **Kronik proksimal hemikraniya** tedavisinde kullanılır.

Yan Etkileri

- SSS'yi eksite eder ve **halüsinasyonlar** oluşturabilir. **Depresyon** ve psikoz tablosu yapabilir.
- En sık oluşturduğu yan etki; **frontal baş ağrısı**
- Diyare (bağırsaklarda ülseratif lezyonlar)
- Nötropeni / trombositopeni
- Sodyum ve su tutulumu

Kullanılmaması Gereken Durumlar

- **Psikiyatrik bozukluklar**

- **Gebelik**

- **Epilepsi**

- **Enterokolit**

- **Hiperbilirubinemi**

- Dikkat gerektiren durumlar: Hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği

Sulindak

- **Ön-ilaçtır.**

- Başlıca karaciğerde metabolize olur ve safra ile atılır. Nefrotoksik etkisi çok azdır.

Tolmetin

- **Juvenil romatoid artrit**te kullanılır. Oldukça **kısa** etkilidir.

Piroksikam

- COX-1 selektif inhibitördür. **Postoperatif** ağrılarda **sublingual** kullanılabılır.

Tenoksikam

- **En uzun etkili NSAİ'**dir (72 saat).

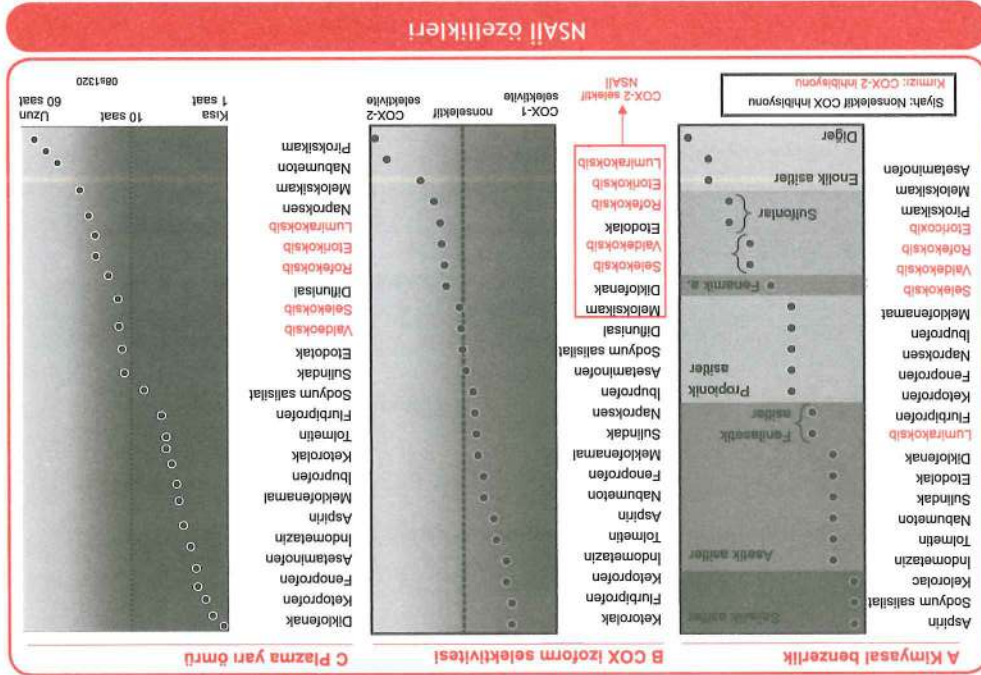
COX2 SELEKTİF İNHİBİTÖRLERİ

- Bu ilaçlar inflammatuar etki oluşturan COX₂ yi daha selektif bloke ederler. COX₁ ve COX₂ yi non-selektif bloke eden NSAİ'lere göre daha az **gastrointestinal yan etki** (ülser, hemoraji, perforasyon, diyare, karın ağrısı) ve **daha az trombosit fonksiyon bozukluğu** oluşturmazlar.
- COX-2 selektif inhibitörün oluşturan NSAİ ilaçların (rofekekoksib, selekekoksib, valdekekoksib vb.) analjezi, antipiretik etki, antiinflammatuar etki ve nefrotoksik etki potansiyelleri, non selektif COX inhibitörünü yapan NSAİ ilaçlara benzer.
- **COX-2 selektif inhibitörün oluşturan NSAİ'ler**, tromboksan A₂ üretiminden sorumlu COX 1 enzimini inhibe etmedikleri için trombosit agregasyonunu baskılamazlar, tam tersine COX-2 enzimini inhibe ederek prostasiklin sentezini baskıladıkları içinde **trombotik olaylara daha çok yol açarlar.**
- Bu nedenle **COX-2 selektif inhibitörün oluşturan NSAİ'ler** hipertansiyon, ödem ve **kardiyovasküler yan etkileri**, diğer non selektif COX inhibitörünü yapan NSAİ'lere göre daha sık oluşturmazlar.

NSAİ'lerin COX inhibitörüne bağlı oluşturduğu etkiler	
COX2 selektif inhibitörleri	Non-selektif COX inhibitörleri
• Daha az GİS yan etki • Daha az trombosit fonksiyon azalması • Daha fazla kardiyotoksik etkiler	• Daha fazla GİS yan etki • Daha fazla trombosit fonksiyon azalması • Kardiyoprotektif etki

COX2 Selektif İnhibitörleri

- Lumitirakoksib (en selektif) (ön ilaç)
- Celekoksib
- Rofekoksib
- Etorikoksib (ön ilaç)
- Valdekoksib
- Parekoksib (ön ilaç)
- Diklofenak
- Etodolak
- Meloksikam



NABUMETON

- Bir ön ilaçtır.
- Non-asidik bir ilaçtır.

Psödoporfiri ve fotosensitivite oluşturabilir.

FENAMİK ASİDLER

Meklofenamat / mefenamik asid: COX ve fosfolipaz A2'yi aynı anda inhibe ederler. Etofenamat: Sadece jel olarak kullanımı vardır.

DİĞERLERİ

Diklofenak: Fenilasetik asid türevidir. Renal kan akımı ve GFR'yi azaltır. Oftalmik preparatı vardır. %20 GI5 yan etkisi oluşturur.

Ketorolak: COX-1 selektivitesi en yüksektir. Cerrahi sonrası morfin yerine, analjezik olarak i.m. i.v. ya da sublingual kullanılabilir. Analjezik etkisi yüksektir. Oftalmik kullanımı vardır. Somnolans oluşturabilir. Kısa dönem (en fazla 1 hafta) analjezi amacıyla kullanılır. Kronik kullanımda nefrotoksiste oluşturur. Antiinflamatuar amaçlı kullanılmaz.

Apazon (Azapropazon): Urikozürik etkisi fazladır.

Fenazopiridin: Üriner sistem analjezigidir.

DMARDS: Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ve hastalığı modifiye eden ilaçların etkinliği, NSAİ ilaçların tersine geg başlar. NSAİ ilaçlar temelde semptomatik düzeltme sağlarken, hastalığı modifiye eden ilaçlar hastalığın progresyonunun yavaşlatırlar.

RA tedavisinde (DMARDS) ve immünsupresan olarak kullanılan ilaçlar		
İlaç	Etki mekanizması	Klinik kullanım / önemli özellik
T hücre Ko-stimülasyon inhibitörleri		
Abatacept	Füzyon proteindir. Birinci jenerasyon CTLA-4'dür. CTLA-4 ve insan Ig G1 Fc bölgesinden oluşur. CD 28'in antijen sunucu hücre üzerindeki CD80 ve 86'ya (B7 protein) bağlanmasını inhibe ederek T hücre ko-stimülasyonunu inhibe eder.	RA, enfeksiyon ve muhtemelen lenfoma riski artışı
Belatacept	İkinci jenerasyon CTLA-4'dür. CD80 ve CD86 afinitesi yüksektir.	Renal transplantasyon, lenfoproliferatif hastalık ve EBV risk artışı
Pürin ve pirimidin antagonistleri		
Azatioprin	Pürin sentez inhibitörü	RA, PA, BE, SLE, PM
Mikofenolat Mofetil	Bir ön ilahtır ve mikofenolik asid'e dönüşür. İnözün monofosfat dehidrogenaz inhibitörü / Pürin sentez inhibitörü / T hem de B lenfosit proliferasyon ve fonksiyonlarını inhibe eder.	RA, WG, SLE
Lenflunomid	Primidin sentez inhibitörü/Dihidroorotat dehidrogenaz inhibitörü / Terflunomid, Lenflunomid'in aktif metabolitidir	RA
Antineoplastikler		
Siklofosfamid	Alkilleiyici ajan	RA, WG, SLE, nefrotik sendrom
Metotreksat	Anti-folat	RA, PA, AS, PM, DM
Rituksimab	CD20 antagonist monoklonal antikor	RA, lenfoma tedavisi Tbc ve lenfoma riskini arttırmaz.
TNF-α antagonistleri		
Etanercept	Füzyon proteindir AntiTNF-α	RA, PA, PS, WG; sarkoidoz, enfeksiyon ve muhtemelen lenfoma riski artışı
Adalimumab	TNF-α antagonist monoklonal antikor (full human antikor)	RA, PA, PS, CR, enfeksiyon ve muhtemelen lenfoma riski artışı
Golimumab	TNF-α antagonist monoklonal antikor	RA, PA, AS
Sertolizumab	TNF-α'ya karşı Fab segmenti	RA, CR enfeksiyon ve muhtemelen lenfoma riski artışı
Infliximab	IgG-TNF reseptör füzyon protein (Anti-TNF)	RA, CR, PA, PS, WG, UK, Sarkoidoz Enfeksiyon riski artışı

RA tedavisinde (DMARDs) ve immünsupresan olarak kullanılan ilaçlar (devamı)

Diğer ilaçlar	
Tocilizumab	IL- 6 reseptör antagonist
Anakinra	IL- 1 reseptör antagonist
Klorokin, hidroksiklorokin	Anti-malarya
Siklosporin	Kalsinörin inhibitörü
Sulfasalazin	Salisilat türevi. Sülfopiridin ve 5-aminosalisilik aside dönüşür. IL-1 ve TNF- α 'yı antagonize eder.
Minosiklin	Tetrasiklin türevi, 5-lipooksijenaz inhibitörü
Tofacitinib	Nonselektif janus kinaz inhibitörü
Pencicillamin	Penisilin metaboliti
Altın bileşikleri (auranofin, aurotiomalat)	IL-1 ve TNF- α antagonizması
Belimumab	B lenfosit stimülasyonunun inhibitörü
SLE	

Romatoid Artrit: RA, Crohn: CR, Ülseratif Kolit: ÜK, Psöriyatik Artrit: PA, Psöriazis: PS, Ankilozan Spondilit: AS, Wegener granulomatozisi: WG, Behçet: BE, Sistemik Lupus Eritematozus: SLE, Polimiyozit: PM, Dermatomyozit: DM, Sjögren sendromu: SJ

GUT TEDAVİSİ

Gut: Ürat kristallerinin dokularda gökmesi sonucu oluşan inflamasyon tablosudur.

Gut tedavisi	
Akut atak tedavisi	Rekürren atak tedavisi ve profilaksi
- NSAİ (Aspirin, tolmetin, apazon ve diflunisal hariç) - Glukokortikoidler - IL-1 antagonistleri (Anakinra, rilonacept, kanakinumab) - Kolşisin	- Ksantin oksidaz inhibitörleri - Ürikozürük ilaçlar - Rekombinant ürat oksidazlar - Kolşisin

NSAİ

- **Aspirin, salisilatlar ve tolmetin dışında bütün NSAİ'ler akut gut tedavisinde kullanılırlar.**
- Ürat kristallerinin fagositozunu önlerler. Antiinflamatuvar etki oluşturlar.
- **Indometasin, oksaprozin ve fenilbutazon sık kullanılır.**
- Oksaprozin ve fenilbutazon urikozürük etkililer de oluşturlar.

İNTERLÖKİN 1 İNHİBİTÖRLERİ

- Kanakinumab
- Rilonasept
- Anakinra

ÜRİKİZÜRİK İLAÇLAR

Probenesid

- Hem akut atakta hem de profilakside kullanılır.
- Ürik asid oluşumunu etkilemez ve üriközürük etkisi yoktur.
- Lökoositlerde intrasellüler protein tübüllere bağlanarak migrasyon ve fagositozu önler.
- Antimitotik etkilidir.
- Bulantı, kusma, diyare ve kemik iliği depresyonu oluşturur.
- LT B4 oluşumunu inhibe eder.
- Gut artiridinde başta olmak üzere **Behçet artiriti gibi** tedaviye yanıt vermeyen artiridler de de antiinflamatuvar etkililik gösterir.
- FMF profilaksisi, **sarkoid artirit** ve **hepatik sirozda** da kullanılır.
- Yüksek dozlarında damar endotelinde zedelenme, hipovolem, gök, hematüri ve oligüri yapabilir.

Benzbromaron / Sülfipirazon

- Nefrolitiazisi ve ürik asid yüksekliliği olan gut hastalarında kullanılmaz.
- Böbreklerde **proksimal tübüliden ürik asidin geri emilimini** azaltarak üriközürük etki gösterir.
- Ürik asid oluşumunu engellemez ve antiinflamatuvar etkisi yoktur.
- **Penisilin tübüler sekresyonunu önlemek amacıyla da kullanılır.**
- Penisilin G, metotreksat gibi asid ilaçların renal atılımını azaltarak plazma seviyelerini artırır.
- Etki mekanizmaları probenesid ile aynıdır.
- Antiinflamatuvar etkisi yoktur.

Lesinurad:

URAT-1 ve OAT-4 transporterlarını **basıklayarak** böbrekten ürik asit reabsorpsiyonunu azaltır. Ksantin oksidaz inhibitörleriyle kombine kullanılır.

KSANTİN OKSIDAZ İNHİBİTÖRLERİ

Allopurinol

Hipoksantin ve ksantinden, **ksantin oksidaz** enzimi aracılığı ile **ürat** oluşumunu engeller.

- Gutlu hastalarda hiperürisemi için kullanılır.
- Üriközürük ve **antiinflamatuvar etkisi yoktur.**
- İdrarla atılan ürik asid miktarı azalır, ksantin ve hipoksantin atılımı artar.
- Ürtiker, ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson gibi hipersensitivite reaksiyonları, en sık yan etkililerdir.

Febukostat

Pürin yapısında olmayan ilk ksantin oksidaz inhibitörüdür. Hiperürik gut ataklarında kullanılır. Aseptomatik hiperürisemide kullanılmaz.

REKOMBİNANT ÜRAT OKSIDAZLAR

- Peglotikaz ve rasburikaz
- Ürik asidi solubl ve inaktif metaboliti olan ve idrarla atılan allantoinine çeviren ürüt oksidaz enziminin rekombinantlarıdır.
- Peglotikaz GUT, rasburikaz ise solid tümörlere bağlı hiperürisemi (pediyatrik hastalarda kemoterapi sonucu oluşan tümör lizis, lösemi, lenfoma) tedavisinde kullanılır.
- Peglotikaz; GUT ataklarında alevlenme, nefrolitiazis, kas spazmları oluşturmaz.
- Rasburikaz: G6PD eksikliğinde hemoliz, methemoglobinemi, anafaksi oluşturmaz.

GUT hastalığı tedavisi

Ürik asit sentezini Baskılayan ilaçlar	Antiinflamatuvar ilaçlar	Ürüt oksidaz enzim rekombinantı	İnterlökin-1 reseptör antagonist
Probenesid	Allopurinol (Purin yapıda)	NSAİ (Fenilbutazon/indometasin)	Rasburikaz
Benzbromaron	Febuksostat (Non-purin yapıda)	Kolşisin	Peglotikaz
Sulfipirazon		Steroid	Canakinumab
Lesinurad			

SPOT BİLGİLER

NSAİ... analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkiler oluşturmaz.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların hangi etkileri sağlar... antipiretik

NSAİ ilaçların periferik etkisi... Antiinflamatuvar

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kardiyoprotektif (antiagregan) etkisi neye bağlıdır... Tromboksan A2 sentezini azaltmalarına

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar hangi postaglandin sentezini engellediği için sistemik mastosit ve nişin intoleransında faydalıdır... Prostaglandin D2

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kansere karşı kemo-koruma sağlaması hangi enzim inhibisyonuyla ilişkilidir... Siklooksijenaz-2

PDA tedavisinde kullanılan NSAİ ilaçlar... Indometazin ve ibuprofen

NSAİ ilaçların ortak yan etkileri... Sıvı retansiyonuna bağlı ödem, kalp yetmezliği, ülser, kanama, trombositoz, bronkokonstriksiyon, astım, hiperkalemi

En kısa etkili nonsteroid antiinflamatuvar ilaç... Aspirin

En uzun etkili NSAİ ilaç... Tenoksikam

İrreversibl siklooksijenaz enzim inhibitörü... Aspirin

Aspirin etkileri... Lipogenez ve lipolizde azalma, O2 tüketiminde artış, CO2 üretiminde artış, hipoglisemi, yüksek dozda antiagregan etkilidir, doz artınca antiagregan etki azalır, düşük dozda ürik asit atılımında azalma, yüksek dozda ürik asit atılımında kanam zamanını yüksek dozda PTZ

uzatır, hiperkalemi, su ve tuz retansiyonu

• Viral enfeksiyon sırasında çocuklarda kullanılırsa toksik hepatensefalopati (Reye sendromu) oluşturmaz... Aspirin

• Salisilat intoksikasyonu belirtileri... İlk bulgu tinnitüs (kulak gınlaması) ve hiperventilasyona bağlı respiratuvar alkaloz, tablo oturunca metabolik asidoz, hipertermi, hiperglisemi, dehidratasyon, bulantı, kusma, diyare

• Salisilat intoksikasyonunda ne yapılır... İdrar alkaliye edilir

• SSS' de etkili olduğu için analjezik ve antipiretik etkisi olan ma antiinflamatuvar etkisi olmayan, antitrombotik etkisi ve gastropatik etkisi zayıf olan, ürik asit itrahını etkilemeyen, yüksek dozlarda akut karaciğer nekrozu yapan... Aspirin

• Aspirin... Aspirin

• Aspirin... Aspirin

• Aspirin... Aspirin

• Aspirin... Aspirin

• Aspirin... Aspirin

• Aspirin... Aspirin

• Aspirin... Aspirin

• Aspirin... Aspirin

• Aspirin... Aspirin

• Aspirin... Aspirin

• Aspirin... Aspirin

• Aspirin... Aspirin

• Aspirin... Aspirin

• Aspirin... Aspirin

SORULAR

1. Normal erişkinde yüksek doz salisilat kullanımında görülmeyen bulgu aşağıdakilerden hangisidir?
- Doğru cevap: A**
- A) Hipoglisemi
B) Lipogenez azalması
C) Kortikosteroid düzeyinin yükselmesi
D) Adrenalin aracılı lipolizin azalması
E) Oksidatif fosforilasyon keneştilenmesi

2. Salisilat intoksikasyonunun erken belirtisi aşağıdakilerden hangisidir?
- Doğru cevap: A**
- A) Deliryum
B) Dispne
C) Eksitasyon
D) Halüsinasyon
E) Tinnitus

3. Suicid amaçlı ilaç için 22 yaşındaki bayan hastayı ailesi 6 saat sonra buldu. Bilinci kapalı ancak ağrılı uyarana yanıt veriyor. Takipnesi ve hipertermi ve yoğun terlemesi var. Respiratuar alkaloz ve kombine metabolik asidozu mevcut hastanın tetkiklerinde karaciğer enzimlerinde belirgin yükseklığe rastlanmadı.

Hastanın suicid amaçlı kullandığı ilaç ne olabilir?

- Doğru cevap: D**
- A) Fluoksalin
B) Diazepam
C) Parasetamol
D) Asetilsalisik asid
E) Fenobarbital

4. Venidoğanda patent duktus arteriosus tedavisinde kullanılan non - steroid antiinflamatuar ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- Doğru cevap: A**
- A) İbuprofen
B) Aspirin
C) Asetaminofen
D) Selekoksikib
E) Diklofenak

5. Ameliyat sonrası ağrı kontrolünde opioide olan gereksinimi azaltmak için kullanılır.
- II. Kronik kullanımda renal toksisite görülebilir.
III. Siklooksijenaz 2'ye selektifitesi yüksektir.
- Doğru cevap: D**
- A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve II
E) II ve III

6. Kıkırdak yapısı bozmayan NSAİ ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- Doğru cevap: A**
- A) Tiaprofenik asid
B) Diflunisal
C) Tenoksikam
D) Tolmetin
E) Ketoprofen

7. Asetaminofen ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?
- Doğru cevap: E**
- A) Kanama zamanını uzatır.
B) Spesifik siklooksijenaz (COX-2) inhibitörüdür.
C) Sıklıkla gastrointestinal kanamaya yol açar.
D) Çocuklarda kullanılması sakıncalıdır.
E) Fatal karaciğer nekrozuna yol açabilir.

- Patent duktus arteriosus, Bartter sendromu tedavisinde kullanılan, kronik paroksizmal hemikranial nın spesifik ilacı olan... İndometazin
- Frontal baş ağrısı, depresyon, psikoz, epilepsi oluşturan... İndometazin
- Juvenil romatoid artrit tedavisinde öncelikle tercih edilen... Tolmetin
- Sublingual olarak kullanılan COX-1 selektif inhibitör NSAİİ... Piroksikam
- Daha az etkisiz yan etki, daha fazla kardiyotoksik etki oluşturan... COX-2 selektif inhibitör
- COX-2 selektif inhibitör hangileri... -Koksib, etodolak, meloksikam, diklofenak
- Siklooksijenaz-2'e en selektif NSAİİ... Lumirakoksib > Etorikoksib
- Non asidik yapıda ön ilaç olan NSAİİ... Nabumeton
- Güçlü analjezik etkisinden dolayı, postoperatif dönemde morfin yerine kullanılabilen ve toksik etkilerinden dolayı sadece 5-7 gün kullanılabilen NSAİİ... Ketorolak
- Romatoid artrit tedavisinde kullanılan, T hücre ko-stimülasyon inhibitörleri... Abatacept, belatacept
- Romatoid artrit tedavisinde kullanılan, imzin monofosfat dehidrogenaz (pürin sentez) inhibitörü... Mikofenolat mofetil
- Romatoid artrit tedavisinde kullanılan, dihidroorotat dehidrogenaz (pirimidin sentez) inhibitörü... Leflunomid
- Romatoid artrit tedavisinde kullanılan, IL-6 reseptör antagonisti... Tocilizumab
- Romatoid artrit tedavisinde kullanılan, non selektif janus kinaz inhibitörü... Tofacitinib
- Koksisinin endikasyonları nelerdir... Ailevi akdeniz ateşi (FMF), gut hastalığı
- Koksisinin etki mekanizması... Lökositlerde mikrotübülün bağlanıp, lökositlerin migrasyon ve fagositoz yeteneğini azaltır
- GUT tedavisinde hem atak hem de profilakside kullanılan... Koksisin
- Gut tedavisinde kullanılan, ksantin oksidaz enzimini inhibe edip ürik asid sentezini azaltan ilaçlar... Allopürinol (pürin yapıda), febüksostat (non-pürin apida)
- Gut tedavisinde kullanılan, Ürik asitin tübüler reabsorpsiyonunu azaltan, ürikozürük ilaçlar... Probenesid, sülfipirazon, benzbromaron
- Gut tedavisinde kullanılan, Ürat oksidaz enziminin formu olan allantoina çeviren... Rasburikaz, peglotikaz
- Gut tedavisinde kullanılan, IL-1 antagonisti ilaçlar... Anakinra, rilonacept, canakinumab

8. Asetaminofenin toksik etkisinin fenobarbital ve/veya alkol alımı ile artmasından sorumlu olan mekanizma aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Sitokrom p450 enzimlerinin indüklenmesi
B) Bağlayıcı proteinlerden ayrılma
C) Asetaminofenin yıkım ürünlerinde azalma
D) Böbreklerden atılımının azalması
E) Asetaminofenin karaciğerde metabolizmasının azalması

Doğru cevap: A

9. Asetaminofen zehirlenmesinin tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi antidot olarak kullanılır?

- A) Amil nitrit
B) Dimekaprol
C) Metilen mavisi
D) Fomepizol
E) Asetilsistein

Doğru cevap: E

10. Parasetamol zehirlenmesinin tedavisinde Nasetil sisten aşağıdaki kimyasal reaksiyonlardan hangisini hızlandırdığı için uygulanır?

- A) Glutasyon konjugasyonu
B) Glukuronid konjugasyonu
C) Sulfat konjugasyonu
D) Oksidasyon
E) Hidroksilasyon

Doğru cevap: A

11. Asetaminofenin akut karaciğer nekrozu yapıcı etkisinden sorumlu olan metabolit hangisidir?

- A) N-asetil-p-benzozokinonim
B) N-asetilsistein
C) 6-metilmerkaptoürin
D) Florid
E) Akrolein

Doğru cevap: A

12. EIII altı yaşındaki erkek hasta, 6 yıldır gut hastalığı tanısıyla izleniyor. Koşşisin, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar ve kortikosteroidlerin direnç gelişen hastada başlayan akut atajın tedavisi için biyolojik ajan kullanılması planlanıyor. Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin kullanılması diğerlerine göre daha uygundur?

- A) Anti-TNF
B) Anti-IL-17
C) Anti-CD20
D) Anti-IL-1
E) Anti-IL-6

Doğru cevap: D

13. Ksantin oksidazı inhibe ederek gut profilaksisinde kullanılabilen non-pürin yapıdaki ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Febuksostat
B) Probenesid
C) Sülfipirazon
D) Rasburikaz
E) Fenilbutazon

Doğru cevap: A

14. Aşağıdakilerden hangisi hiperürisemi ve gut hastalığının tedavisinde kullanılan rekombinant urat oksidazdır?

- A) Febuksostat
B) Koşşisin
C) Rasburikaz
D) Probenesid
E) Aliopurinol

Doğru cevap: C

15. Koşşisinin farmakodinamik etkinliğiyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- A) Üratların vücuttan atılımını artırır.
B) Üratların metabolizmasını artırır.
C) Tübülüne bağlanarak lökosit migrasyonunu engeller.
D) Ksantin oksidaz enzimini inhibe eder.
E) Tübülün polimerizasyonunu artırır.

Doğru cevap: C

16. Gut krizinde ve ailevi Akdeniz ateşi idame tedavisinde kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Koşşisin
B) Indometazin
C) Aliopurinol
D) Piroksikam
E) Salazoprin

Doğru cevap: A

17. Aliopurinol aşağıdaki enzimlerden hangisini inhibe eder?

- A) Fosfolikokmutaz
B) Triptofan pirolaz
C) Ksantin oksidaz
D) Metil transferaz
E) ALA sentetaz

Doğru cevap: C

18. Aşağıdakilerden hangisi idrarda ürik asit geri emilini artıran URAD-1 ve OAT-4 inhibitörüdür?

- A) Febuksostat
B) Rasburikaz
C) Koşşisin
D) Aliopurinol
E) Lesinurad

Doğru cevap: E

19. Aşağıdakilerden hangisi inflamatuar bağışsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan ve TNF- α inhibitörü olan ilaçtır?

- A) Abatasept
B) Abatasept
C) Rituksimab
D) Adalimumab
E) Omalizumab

Doğru cevap: D

20. Tüberküloz tanısı konulan romatoid artriti bir hastanın tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi kullanılmaz?

- A) Etanersept
B) Sülfasalazin
C) Penisilamin
D) Nabumeton
E) Piroksikam

Doğru cevap: A

21. Oral yoldan etkili, pirimidin sentez inhibitörü, sitotoksik ve antromatizmal ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Fludarabin
B) Leflunomid
C) Azatioprin
D) Merkaptopürin
E) Pentostatin

Doğru cevap: B

22. Aşağıdakilerden hangisi T hücre ko stimülasyonunu inhibe ettiği için romatoid artriti tedavisinde kullanılır?

- A) Abatasept
B) İnfliksımab
C) Anakinra
D) Etanersept
E) Rituksimab

Doğru cevap: A

23. Aşağıda romatoid artriti tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları verilmiştir.

Eşleştirmelerden hangisi yanlıştır?

- A) Anakinra-IL1 reseptör antagonisti
B) Leflunomid-Dihidrofolat reduktaz inhibitörü
C) Golimumab-TNFalfa antagonisti
D) Tocilizumab-IL-6 reseptör antagonisti
E) Tocilizumab-Non selektif janus kinaz inhibitörü

Doğru cevap: B

Antibiyotiklerin etki mekanizmaları

Bakteri hücre duvar sentezini bozanlar	Membran permeabilitesini bozanlar	Ribozomal protein sentezini bozanlar	Genetik materyali etkileyenler	İntermediyer metabolizmayı bozanlar
Penisilinler	Polimiksinler	Tetrasiklinler	Kinolonlar	Sülfonamidler
Sefalosporinler	Daptomisin	Makrolidler	Metronidazol (kısmen)	Izoniazid
Aztreonam	Amfoterisin B	Ketolidler	Rifampisin	Etambutol
İmipenem Ertapenem Doripenem Meropenem	Ketokonazol	Klindamisin / Linkomisin	Natidiksik asid	PAS
Vankomisin Teikoplanin Telavancin Dalbavancin Ortavancin	Flukonazol	Quinopristin Dalfopristin		
		Linezolid		
		Aminoglikozidler		
		Kapreomisin		
Basitrasin		Retapamulin		
Sikloserin		Fidaksonisin		
Fosfomisin		Mupirosin		
		Fusidik asid		
		Spektinomisin		

Bakteriyostatik ve bakterisit antibiyotikler

Bakterisit antibiyotikler	Bakteriyostatik antibiyotikler
• Aminoglikozidler • Beta laktamlar (penisilin / sefalosporin) • Daptomisin • Baztrasin • Daptomisin • Izoniazid • Ketolidler • Metronidazol • Polimiksin • Pirazinamid • Kinolonlar • Streptograminler • Rifampisin • Vankomisin	• Kloramfenikol • Klindamisin • Makrolidler (eritromisin vb.) • Etambutol • Nitrofurantion • Novobiosin • Linezolid / tedizolid • Sülfonamidler • Tetrasiklinler • Trimetoprim

- **Konsantrasyon bağımlı bakterisid etkililer:** Aminoglikozidler, daptomisin, telavancin, polimiksinler. Etkillilik, total ilaç miktarına (Cmax) bağlıdır.
- **Zaman bağımlı (konsantrasyon bağımsız) bakterisid etkililer:** Beta laktam grubu, Glikopeptidler (vankomisin vb.), makrolidler, klindamisin. Etkillilik, ilaç maruziyet süresine (EAA) bağlıdır.
- **Postantibiyotik etkililer:** Aminoglikozidler, florokinolonlar

BETA LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

- Penisilinler
- Sefalosporinler
- Monobaktamlar (Aztreonam)
- Karbapenemler

BETA LAKTAM ANTİBİYOTİKLERİN ÖZELLİKLERİ

Beta Laktam Antibiyotiklerin Etki Mekanizması

- Bakteri stoplazmik membranında lokalize penisilin bağlayan protein, (PBP)
- Bakteri stoplazmik membranında lokalize penisilin bağlayan protein, (PBP) enzimini irreversible inhibe ederler.
- PBP'ler tarafından katalizlenen transpeptidasyon reaksiyonunu (peptidoglikan zincirler arası gapraz bağlanımlar) baskırlar.
- Bakteri hücre duvarının parçalayan otolizin enzimlerini aktive ederler, hücre duvar sentezi baskılanır.

Direnç Gelişimi

Penisilinlere karşı direnç gelişti yollarla gelişir:

1. İlacın beta laktamaz enzimi tarafından yıkılması ana direnç gelişimidir.
2. İlacın transpeptidaz (PBP) enzimine bağlanımının engellenmesiyle
3. Eflüks yoluyla

BETA LAKTAMAZ İNHİBİTÖRLERİ (BLİ)

Sulbaktam, Klavulanik Asid, Tazobaktam, Avibaktam, Vaborbaktam

Yapı olarak beta laktam molekülüne benzeyen ilaçlardır. Zayıf antibakteriyal etkileri vardır. Beta laktamaz enzimlerinin göğuna karşı kuvvetli inhibitör etki yaratırlar.

BLİ'nin Kullanımları

- Klavulanik Asid + Amoksisilin / tikarsilin
- Sulbaktam+ampisilin
- Tazobaktam+Piperasilin
- Avibaktam+ Sefazidim

BLİ'nin etkili olduğu bazı bakteriler	BLİ'nin etkisiz olduğu bazı bakteriler
• Stafilokok • H. influenzae • N. gonorrhoeae • E. coli • K. pneumoniae	• Pseudomonas • Serratia • Enterobacter • Bakteroides

- **Wide asidine dayanıklı penisilinler:** Penisilin V, azidosilin, amoksisilin, ampisilin, dikloksasilin
- Penisilinlerin oral emilimleri **amoksisilin** dışında **yiyecekler** tarafından azaltılır.
- **Amoksisilin** oral **biyoyararlanımı en yüksek** penisilindir (% 93).

Oral absorpsiyonları	Dagılım
• Amoksisilin ++++ • Ampisilin +++ • Penisilin V +++ • Kloksasilin +++ • Piperasilin Ø • Mezlosilin Ø • Tikarsilin Ø	SSS'ye menajitte geçerler.

Metabolizma / Atılım

- Çoğunlukla metabolize olmadan **renal yolla** atılırlar (%90 tübüler sekresyon).
 - **İstisna: Nafsilin %90 safradan atılır.**
 - **Oksasilin, dikloksasilin, kloksasilin** (%50 renal, %50 safra) yolla eşit oranda atılır.
 - **Oksasilin, dikloksasilin, kloksasilin ve nafsilin** için diğer penisilinlerin tersine **böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.**
- Benzatin penisilin** ve prokain penisilin G uzun etki için müküller yolla kullanılan penisilinlerdir. Tek doz benzatin penisilin uygulandığında yaklaşık dört hafta süreyle beta hemolitik streptokok enfeksiyonu önlenir.

Uzun ve kısa etkili penisilinler

- En uzun etkili penisilin** -----> Benzatin penisilin G'dir.
- En kısa etkili penisilin** -----> Metisilin

Değerli Meslektaşlarımız:

Bu eserin tüm hakları TUS-DATA A.Ş.'ye aittir. Yıllar boyunca verilen nice emek, zahmet, güncelleme telif ve yayın harcamaları ile bugünkü haline gelmiştir.

Bu eserin yasal olmayan yollarla (fotokopi, PDF., vs.) edinilmesi iki açıdan daha yasal ve ahlak dışıdır.

1. Telif hakkı ve kanunlar açısından yasal ve cezaya tabidir.

2. Bütün inançlar açısından "yasak" ve "haram" dir. Kull hakkıdır ve TUSDATA ya da emeli geçen herhang bir yazımız, kull hakkını hiçbir şekilde helal etmeyeceğini ve bir çeşit "hırsızlık" yoluyla elde edilen yolumuzun foyda etmemesini gönlünden cilediklerini açıkça deklare etmektedir.

Bu esere geçerken iliyacı olan cöğrenci arkadaşlarımızın şubelerimize yazılı başvurusu da deklare ediyoruz.

Mülkiyet haklarına tecavüz ne kadar çirkinse; mülkiyet haklarına saygı da o kadar asil bir duruştur.

TUSDATA

Yapılarına Göre Sınıflama

Doğal penisilinler		
Penisilin G (Dar spektrum)	Endikasyon	Özellik
Penisilin G (parenteral)	Gram + Kok Streptokok pnömoni Streptokok pyogenes Gram + Basil Difteri Bacillus anthracis Gram (-) kok Neisseria gonorrhoeae Neisseria meningitidis Anaerop Clostridium perfringens Spiroketler Treponema pallidum (sifiliz)	Pseudomonas ve Mycoplasma pneumoniae Penisilin G'ye dirençlidir. Hastane kaynaklı gram (-) bakteriyel enfeksiyon tedavisinde etkisizdir. Beta laktamaz enzimine duyarlıdır.
Penisilin V (oral)	Orofarengeal enfeksiyon	Penisilin G'nin türevidir
Antistafilokokkal penisilinler (çok dar spektrum)	Endikasyon	Özellik
Nafsilin (iv), Oksasilin (iv), Dikloksasilin (PO), Kloksasilin (PO) Metisilin	Beta laktamaz üreten S. aureus Penisilin duyarlı Streptokok ve Pnökok	Antistafilokokkal penisilinler beta laktamaz enzimine dirençlidir. Listeria, enterokok ve MRSA enfeksiyonlarında kullanılmazlar.
Geniş spektrumlu penisilinler	Endikasyon	Özellik
Amoksisilin (PO) Ampisilin (PO) (Amoksisilin, in vitro antibakteriyel etkisi ampisilinden daha fazladır.)	Gram (-) etkinlik mevcut H. influenzae E. coli Listeria monocytogenes (Ampisilin) Proteus mirabilis Sinüzit, Otit, Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları, Üriner Sistem Enfeksiyonları	Pseudomonas Klebsiella Serratia Indol (+) Proteus Amoksisilin ve Ampisiline DİRENÇLİDİR. Beta laktamaz enzimine duyarlıdır.
Antipseudomonal penisilinler (geniş spektrumlu)	Endikasyon	Özellik
Piperasilin (parenteral), mezlosilin, azlosilin	Pseudomonas Proteus Klebsiella	Piperasilin en güçlü Antipseudomonal etki oluşturur. Beta laktamaz salgılayan S aureus'a karşı etkisizdirler.
Karbensilin (oral) tikarsilin (parenteral)		

Yan Etkiler

- Hipersensitivite reaksiyonları; sıklıkla makulopapüler döküntü, en az anafaksi
- Serum hastalığı tipi reaksiyonlar, ürtiker, vaskülit, eklemelerde şişme, deri reaksiyonları

- Hemolitik anemi
- Epileptik nöbet
- Antiagregan etki, kanama zamanında uzama (karbenisilin, piperasillin, tikarsilin)
- Metisilin: İnterstisyel nefrit
- Nafsilin: Nötropeni
- Oksasilin: Hepatit
- Ampisilin: Psödomembranöz enterokolit

SEFALOSPORİNLER

- Penisilinlerden daha geniş spektruma sahip antibiyotiklerdir.
- Beta laktamazlara penisilinlerden daha dirençlidirler (4. kuşak en dirençli).
- Sefalosporinler, *L. monocytogenes*, *C. difficile*, enterokoklar* ve MRSA** tedavisinde etkisizdirler. İstisna olarak MRSA'da seftarolin ve seftobiprol kullanılır.
- * Seftobiprol medocartil E. faecalis'e invitro olarak etili olmakta birlikte klinik etkinliği gösterilememiştir.
- ** Genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler (seftarolin, seftobiprol) hariç.

Sefalosporinlerin sınıflandırılması				
1. Kuşak	2. Kuşak	3. Kuşak	4. Kuşak	Genişletilmiş spektrum (MRSA etkinliği olanlar)
• Sefazolin • Sefalotin (parenteral) • Sefapirin • Sefradin (PO + parenteral) • Sefadroksil(PO) • Sefalekssin (PO)	• Sefamandol (parenteral) • Sefuroksim • Seforanid • Sefoksitin • Sefmetazol • Sefotetan • Sefonisid • Sefuroksim • Sefaklor (PO) • Sefprozil (PO) • Lorakarbef (PO)	• Seftraksion • Sefoperazon • Sefotaksim • Sefotazidim • Sefizoksim • Moksalaklam • Sefdinir (PO) • Sefditoren pivoksil (PO) • Sefiksım(PO) • Seftributen (PO) • Sefpodoksım proksetil (PO) • Moksalaklam • Sefpiramide • Sefditoren pivoksil (PO)	• Sefipim • Sefpirom	• Seftarolin fosamil • Seftobiprol medocartil

Farmakokinetik

Dagılım Özellikleri

- 3 ve 4. Kuşak SSS'ye geçer (sefoperazon hariç).
- 1 ve 2. Kuşak menenjit tedavisinde kullanılmaz (SSS geçişleri yetersizdir).
- SSS'ye en çok geçenler: Sefotaksim>Seftraksion
- Sefuroksim SSS'ye yeterli konsantrasyonda geçen tek ikinci kuşak sefalosporindir. Bununla birlikte menenjit tedavisinde öncelikli tercih değildir.

Menenjit Tedavisi

- Sefotaksim (SSS'ye en çok geçen sefalosporin)
- Seftriakson
- Sefepim
- Sefazidim

Metabolizma / Atılım Özellikleri

- Renal yolla atılır.
- Seftriakson ve sefoperazon safra yoluyla da atılır. Seftriakson safra gamuru oluşturur. Sefaperazon safra en fazla geçendir ve kolestisittlerde tercih edilir.
- Metabolize edilmezler (sefotaksim hariç).
- Böbrek yetmezliğinde sefalosporinler için genellikle doz ayarlaması yapılması gereklidir.
- Probenesid renal atımlarını baskılar.

Safra + Renal Yolla Atılanlar

- Sefoperazon*
- Sefpiramid*
- Seftriakson*

* Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez.

Sefalosporinlere ait yan etkiler

- **Hipersensitivite reaksiyonları:** Deri döküntüleri (sıklıkla), hemolitik anemi, nefrit, anafaksi, ateş, granülositopeni.
- **Kanamama bozuklukları ve disüfiram benzeri reaksiyonları:** Metiltiotetrazol (MTT) grubu içeren; sefamandol, sefotetan, sefmetazol ve sefoperazon hipoprotrombinem, kanamalara neden olurlar.
- **Trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğu**
- Tromboflebit ve enjeksiyon yerinde ağrı
- **Safra gamuru oluşumu: Seftriakson**
- Coombs testi pozitifliği
- Granülositopeni
- Psödomembranöz enterokolit (en sık sefoperazon, seftriakson)
- Nefrotoksisite ve akut tübüler nekroz

Birinci Jenerasyon Sefalosporinler: Gram (+) Etkinlik Yüksek**Sefazolin (iv-im)**

- Sefazolin **rutin cerrahi profilakside** (temiz yara) sıklıkla kullanılır.
- Kemik penetrasyonu iyidir.

1. jenerasyon sefalosporinlerin etki spektrumu	
Etkili	Etkisiz
• Streptokok pnomoni / pyogenes • Anaerop streptokoklar • Stafilokok (MSSA) • Klebsiella pneumoniae • E. coli • Proteus mirabilis • Anaerop kok (peptokok, peptostreptokok)	• Pseudomonas aeruginosa • MRSA • Enterokoklar • Indol (+) proteus • Bacteroides fragilis
MRSA: Metisilin Rezistan S. aureus MSSA: Metisilin Duyarlı S. aureus	

İkinci Jenerasyon Sefalosporinler

- 1. Kusak sefalosporinlerin etkili olduğu bakteriler dışında ek olarak Gram (-) etkinlikleri (özellikle H. influenzae, Neisseria) vardır.
- Gram (-) etkinlikleri, gram (+) etkinlikten fazladır.
- Sinüzit, otit, alt solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidirler.
- Beta laktamaz üreten H. influenzae veya Moraxella catarrhalis'e karşı etkinlik gösterirler.
- Sefoksitin, sefotetan ve sefmefazol anaerob bakterilere (B. fragilis dahil) karşı etkinlikleri nedeniyle peritonit ve divertikülit gibi anaerob enfeksiyon tedavisinde kullanılırlar.
- Sefuroksim SSS'ye geçer ve menenjit tedavisinde kullanılabılır. Bununla birlikte 3. ve 4. jenerasyon daha çok tercih edilir.

2. jenerasyon sefalosporinlerin etki spektrumu	
Etkili	H. influenzae - Klebsiella pneumoniae - Moraxella catarrhalis
Etkisiz	- Pseudomonas aeruginosa - Enterokoklar - Enterobakter

Üçüncü Jenerasyon Sefalosporinler

- Bu jenerasyon diğer iki jenerasyona göre daha fazla gram negatif etkinliğe sahiptir.
- Haemophilus ve Neisseria'ın salgıladıkları beta laktamaz enzimine karşı üçüncü jenerasyon direnç gösterir.

Klinik Kullanım

- İmmün sistemi baskılanmış, febril nötropenik hastada ve sepsiste üçüncü jenerasyon sefalosporinler aminoglikozidlerle kombine kullanılırlar.
- Sefoperazon: kolesistitlerde etkilidir, safra yolu ile atılır.
- Seftirakson: En uzun etkilidir. Gonore (tek doz), akut bakteriyel menenjit, Lyme tedavisi
- Seftazidim: Pseudomonas ve Proteus menenjit tedavisi
- Seftiozan: Seftazidim'in yapısı analoğudur. Seftazidime dirençli pseudomonas tedavisinde kullanılır. Tazobaktam ile kombine iv kullanılır.

3. jenerasyon sefalosporinlerin etki spektrumu	
Etkili	- Pseudomonas aeruginosa (seftazidim ve sefaperazon) H. influenzae - Klebsiella pneumoniae - Proteus mirabilis - Streptococcus pneumoniae / pyogenes - Anaerob streptokoklar - Stafilokok (MSSA) E. coli - Proteus mirabilis
Etkisiz	- MRSA - Enterobakter - Serratia - Citrobacter

MRSA: Metisilin Rezistan S. aureus
MSSA: Metisilin Duyarlı S. aureus

Dördüncü Jenerasyon sefalosporinler

Sefepim / Sefiprom

- **Sefepim:** Krozomal beta laktamazlara karşı daha fazla **direnç** gösterir. Sefepim özellikle Haemophilus, Neisseria, P. aeruginosa ve enterobaktere karşı etkilidir.
- Sefepim SSS'ye yüksek oranda geçer (**menenjit tedavisi**) ve renal yolla atılır.
- **Klinik kullanımları:** 3. jenerasyon sefalosporinlere benzer.

Genişletilmiş Spektrum (MRSA Etkinliği Olanlar) Sefalosporinler

Sefarolin fosamil, Sefabiprol

- **Sefarolin fosamil MRSA** tedavisinde kullanılabilen ilk sefalosporindir. On ilaçtır. MRSA direncinden sorumlu olan **PBP2a'ya** bağlanır. Seftraksondan daha fazla **gram (-)** etkinliğe sahiptir.
- Sefarolin geniş gram negatif etkinliğe sahiptir.

MONOBAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

Aztreonam (im-iv)

- Beta laktam grubundandır. **Değişmeden renal yolla atılır.**
- Aztreonam **sadece gram negatif aerob bakterilere** (*Pseudomonas* ve *Serratia* dahil) etkilidir.
- **Gram pozitif ve anaerob etkinliğe sahip değildir** (dar spektrumlu beta laktam).
- Aztreonam beta laktam grubuna karşı (penisilin-sefalosporin) alerjisi kişilerde kullanılabilen antibiyotiktir.
- Çapraz alerjik reaksiyona neden olmaz.
- **Antibakteriyel etkisine hızlı direnç gelişmez.**

KARBAPENEM TÜREVİ ANTİBİYOTİKLER

İmipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem (iv)

- En geniş spektrumlu beta laktamlardır. Karbapenemler **SSS dahil bütün vücut dokularına yaygın dağılım** gösterirler ve hepsi **renal yolla** atılır.
- İçerinde en uzun yarı ömrü süsü ertapenemdir (4 saat).
- Karbapenem türevlerinden **sadece imipenem** böbrekte **dehidropetidaz** enzimi tarafından inaktive edilir. Bu nedenle renal **dehidropetidaz** enzim inhibitörü **silastatin** ile birlikte kullanılır.
- **İmipenem**, P. aeruginosa dahil birçok gram negatif, gram pozitif ve anaerob bakterilere karşı etkinlik gösteren **çok geniş spektrumlu antibiyotiktir**. İmipenem, metallo-beta-laktamazlar disındaki birçok beta laktamaza karşı **dirençlidir**.
- Etkilerine **direnç hızlı gelişmez**.

Karbapenemlerin etki spektrumu	
Etkili	Etkisiz
• Pseudomonas aeruginosa (ertapenem haric) • H. influenzae • Proteus • Serratia • Salmonella • Klebsiella pneumoniae • E. coli • Streptokok pneumoniae • Anaerob bakteriler • Stafilokok (MSSA) • Proteus türleri • Enterococcus faecalis	• MRSA • Enterococcus faecium • Clostridium difficile
MRSA: Metisilin Rezistan S. aureus MSSA: Metisilin Duyarlı S. aureus	

P. aeruginosa etkinliği!

- Doripenem > Meropenem > Imipenem

Klinik Kullanım

- Diğer ilaçlara dirençli, P. aeruginosa tedavisinde karbapenemler (**ertapenem haric**) kullanılır. Imipenem ve meropenem aminoglikozidlerle kombine olarak febril nötropenik hastaların tedavisinde kullanılır.

Yan etkiler

- Bulantı kusma
- Deri reaksiyonları
- Diyare
- Epileptik nöbet (**en çok imipenem**) gelişimi

HÜCRE DUVARI SENTEZİNİ VE/VEYA MEMBRAN SENTEZİNİ İNHİBE EDEN DİĞER ANTİBİYOTİKLER

GLİKOPEPTİD ANTİBİYOTİKLER:

Vankomisin / Telikoplanin / Dalbavancin / Telavancin / Oritavancin

Etki mekanizması:

- Etki mekanizmaları ortaktır.
- Peptidoglikan zincirinin D-Ala-D-Ala ucuna bağlanıp, alanine bağlanmasını bloke ederler. **Transglikozilaz enzimini** bloke ederek peptidoglikan zincirinin uzamasını ve gapraz bağlantı oluşturmalarını **inhibe ederek hücre duvar sentezini** baskırlarlar.
- Ek olarak **telavansin** ve **oritavansin** ikinci bir mekanizmayla bakteri hücre **membranında** direkt **hasar** da oluşturlar. **Membran** hasarını **vankomisin** de oluşturun.
- Oritavancin'in RNA sentezini inhibe edici etkileri de vardır.

Etki spektrumu:

- MRSA penisiline dirençli streptokok (vankomisin + seftakson veya sefotaksim kullanılır) ampisiline dirençli enterokok tedavisinde kullanılırlar. Gram negatif basiller ve mikobakteriler glikopeptit antibiyotiklere karşı dirençlidir.
- Özellikle naftilin ve metisiline dirençli beta laktamaz üreten stafilokoklara karşı etkilidir.
- Vankomisin sadece Clostridium difficile'nin oluşturduğu enterokolitin tedavisinde oral olarak kullanılır.

VANKOMİSİN

Glikopeptid yapıda bir antibiyotiktir. SSS'ne geçer, renal yolla atılır.

Yan etki: Histamin salınımına bağlı; ateş, titreme, flushing, red man sendromu oluşur. Nefrotoksiste ve ototoksiste oluşur.

TEKOPLANİN (IM-IV)

Glikopeptid yapıda bir antibiyotiktir. Etki mekanizması ve etki spektrumu vankomisine benzer ancak daha güçlüdür. Uzun ömürlüdür (70 saat).

DALBAVANCİN (IV) / TELAVANCİN (IV) / ORTAVANCİN

Lipoglikopeptit yapıdadırlar. **MRSA** tedavisinde kullanılırlar. Etki mekanizmaları ve spektrumları vankomisine benzerdir. Dalbavansin ve Ortavansin yarı ömürleri 10 günden uzundur.

Yan etki: QT uzaması, koagülasyon test sonuçlarında bozulma.

DİĞER ANTİBİYOTİKLER**DAPTOMİSİN (IV)**

Siklik lipopeptid yapısında antibiyotiktir. Etki spektrumu vankomisine benzer ve ek olarak **vankomisine dirençli enterokok ve stafilokok enfeksiyonlarında** da etkilidir. Sürtaktan tarafından yıkılır.

Hücre membranında hızlı depolarizasyon, potasyum kaybı sonucunda etki oluşturur. **Gram (+) bakterilere etkilidir.**

MRSA, S. pneumoniae, Vancomisin dirençli Enterococcus faecalis, stafilokok ve E. faecium tedavilerinde kullanılır.

Yan etkileri; Miyali, rabdomiyolizdir.

Alçigerde sürtaktan tarafından antagoneze edilir. Pnömoni tedavisinde kullanılmaz **Takibinde kreatin fosfokinaz testi** kullanılır.

FOSFOMİSİN (ORAL-IV)

Enolpirüvat transferaz enzimini inhibe ederek bakteri hücre duvar sentezinin ilk aşamasını bloke eden antibiyotiktir. NAMA sentezini baskılar. Oral ve parenteral yolla kullanılır.

Alt üriner sistem tedavisinde **tek doz** kullanımı mevcuttur.

Gebelik kategorisi B'dir ve gebelikte güvenlidir.

BASİTRASİN (TOPİKAL)

Basitrasin, **hücre duvarına** peptidoglikan parçacıkları transfer eden **fosfolipid taşıyıcıyı defosforile** edip inhibisyon yaratır. **Gram pozitif** bakterilere etkinlik gösterir.

Çok nefrotoksiktir, yalnızca topikal olarak kullanılır.

SİKLOSERİN (ORAL)

Bakınız tüberküloz tedavisi.

- Psödomanastlara karşı en güçlü etkili penisilin... Piperasilin
- Epilepsisi oluşturan antibiyotikler... Yüksek doz penisilin, kinolon, INH, sikloserin
- Hipokalemi alkol ve hipernatremi yapan penisilin... Karbenisilin
- Trombositlerde ADP'yi bağlayarak antiagregan etki gösteren penisilin... Karbenisilin
- Psödomembranoz enterokoliti en fazla yapan penisilin... Ampisilin
- İnterstsyel nefrit yapan penisilin... Metisilin
- Rutin cerrahi profilaksisinde ilk tercih sefalosporin... Sefazolin
- Kemik dokusunda iyi biriken ve osteomyelit tedavisinde etkili olan sefalosporin... Sefazolin
- B. fragilis tedavisinde en etkili sefalosporin... Sefoksitin, sefotetan
- Tüm antibiyotikler içinde B. fragilis'e en fazla etkili olan... Klindamisin
- Psödomonas tedavisinde etkili sefalosporin... Sefotazidim / Seftozolan
- En fazla serum hastalığı oluşturan sefalosporinler... Sefakor
- Safraya fazla geçen sefalosporin... Sefoperazon, Seftriakson, sefpiramid
- Santral sinir sistemine en fazla geçen ve menenjit tedavisinde kullanılan sefalosporin... Sefotaksim > Seftriakson, sefiksim
- Gonokok tedavisinde ilk tercih sefalosporin... Seftriakson
- Safra gamuru oluşturan sefalosporin... Seftriakson
- En uzun etki süresine sahip olan ve gonokok enfeksiyonlarında ilk tercih olan sefalosporin... Seftriakson
- Sefotazidime dirençli psödomonas tedavisinde kullanılan seftazidim yapısı analogu... Seftozolan
- Dördüncü kuşak sefalosporin... Sefepim ve Sefiprom
- Beta laktamazlara en dirençli sefalosporin... Sefepim
- Genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler, MRSA tedavisinde kullanılırlar... Seftabiprol, Seftarolin
- Disülfiram benzeri reaksiyon oluşturan sefalosporinler... Moksalaklam, sefoperazon
- K vitaminiye bağlı pihitlasma faktör sentezini inhibe edip koagülasyon zamanını uzatan sefalosporin... Sefamandol, Sefotetan, Sefmetazol ve Sefoperazon

SPOT BİLGİLER

- Konantrasyon bağımlı bakterisid etkili antibiyotikler... Aminoglikozidler...
- Zaman bağımlı (Konantrasyon bağımsız) bakterisid etkili antibiyotikler... Beta laktam grubu...
- En selektif etkili antibiyotikler... Penisilinler
- Hücre duvar sentezini inhibe eden antibiyotikler... Beta laktamlar (Penisilinler, Monobaktam (Aztreonam), Sefalosporinler, Karbapenemler)
- Transpeptidaz enzimini, PBP (penisilin bağlayıcı protein) yi inhibe eden antibiyotikler... Beta laktamlar (Penisilinler, Sefalosporinler)
- Penisiline karşı en sık görülen direnç gelişme mekanizması... Bakterilerin beta laktamaz enzimi salgılaması
- Beta laktamaz inhibitörleri... Klavulonik asid (Amoksisilin ile kombine), Sulbaktam (Ampisilin ile kombine), Tozabaktam (Piperasilin ile kombine)
- En uzun etkili penisilin... Benzatin penisilin G
- En kısa etkili penisilin... Metisilin
- En fazla safra ile atılan penisilin... Nafsilin
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmeyen penisilinler: Nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin, oksasilin
- En sık alerjik reaksiyon yapan penisilin... Prokain penisilin G
- Penisilin G endikasyonları... A grubu beta hemolitik streptokok, meningokok, pnömokok, difteri, sfiliz, şarbon...
- C. perfringens tedavisinde ilk tercih antibiyotik... Penisilin
- Sifiliz tedavisinde ilk tercih olan antibiyotik... Penisilin
- Beta laktamaza dayanıklı (Antistaf penisilinler) penisilinler hangileri... Metisilin, Nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin, oksasilin
- Stafilokok aureus tedavisinde en etkili penisilin... Metisilin
- Aminopenisilinler hangileri... Ampisilin, Amoksisilin
- Oral biyoyaralanımı en yükse olan penisilin... Amoksisilin
- Aminopenisilinler endikasyonları... E.coli, H.influenza gibi bakterilere etkilidirler ve otit, sinüzit, idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde kullanılırlar.

SORULAR

1. Beta-laktam hangisidir?
A) Sefaperazon
C) Aztreonam
B) Imipenem
D) Doksisiklin
E) Ampisilin
Doğru cevap: D
2. Penisilinün etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir?
A) Hücre duvarı sentezini engelleme
B) Sitoplazmik membran enzimatik aktivitesini bozma
C) Transkripsiyonu engelleme
D) 50S ribozom bölgesinin fonksiyonunu bozma
E) Nükleik asit sentezini bozma
Doğru cevap: A
3. Aşağıdaki hastalıkların hangisinde penisilin kullanımı endike değildir?
A) Meningokoksik menenjit
B) Antraks
C) Kolera
D) Gazlı gangren
E) Pnömonokoksik pnömoni
Doğru cevap: C
4. Amniyopenisilinlerle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?
A) Gram negatif basillerin bazılarına karşı etkilidir.
B) Etkilerine direnç geliştiği bilinmemektedir.
C) Ampisilinin oral absorpsiyonu amoksisilinin oral absorpsiyonundan daha düşüktür.
D) Ampisilin esterlerinin in vitro antibakteriyel etkisi, amoksisilin daha fazladır.
E) Ampisilin hem oral hem parenteral kullanılır.
Doğru cevap: D
5. Aşağıdakilerden hangisi beta laktamaza dirençli bir antibiyotik değildir?
A) Metisilin
C) Oksasilin
B) Nafsilin
D) Karbenisilin
E) Klokksasilin
Doğru cevap: D
6. Aşağıdakilerden hangisi penisilin-G'nin kullanımı, tedavi veya profilaksi amaçlı tercih edildiği durumlardan biri değildir?
A) Pnömonokokal menenjit
B) Sifiliz
C) Hastane kaynaklı gram negatif bakteriyel enfeksiyon
D) Differi taşıyıcılığı
E) Grup A beta hemolitik streptokok faranjit
Doğru cevap: C
7. Sefalosporin kullanımı için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
A) Diabetik ayak, karn içi enfeksiyon – Sefoksitin
B) Rutin cerrahi profilaksisi – Sefazolin
C) Pseudomonas menenjit – Sefoperazon
D) Gonore tedavisi – Seftriakson
E) MRSA tedavisi – Sefabiprol
Doğru cevap: C
8. Beta-laktam grubu antibiyotikler için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
A) Penisilin G mide asidine dayanıksızdır.
B) Piperasilin gram negatif bakterilere karşı etkinlik gösterir.
C) Sefazolin kan beyin bariyerini yeterli oranda geçmez.
D) Sefaperazon safra yoluyla elimine edilir.
E) Penisilinün, renal tübülör absorpsiyonu probenesid tarafından inhibe edilir.
Doğru cevap: E
9. En kısa etkili sefalosporin... Sefalotin
10. Sadece gram (-) aeroblara etkili olan, diğer beta laktamlara alerji olduğunda kullanılabilen beta laktam antibiyotik... Aztreonam
11. En geniş spektrumlu beta laktam antibiyotikler... Karbapenemler (Meropenem, imipenem...)
12. Silastatin ile kombine edilen beta laktam... Imipenem
13. Psödomonosa en etkili olan karbapenem... Doripenem
14. Psödomonosa etkisiz olan ve en uzun etkili olan karbapenem... Ertapenem
15. Karbapenemler kime etkisizdir... MRSA
16. D-alanil-D-alanin'e bağlanıp, peptidoglikan zincir sentezini inhibe ederek hücre duvarı sentezini durduran glikopeptid yapıları... Vankomisin, teikoplanin, Dalbavancin-Telavancin-Oritavansin
17. MRSA tedavisinde kullanılan, intravenöz kullanım sırasında histamin salınımına bağlı olarak vücutta üst kısımlarında yaygın kızarıklık ("kızarıklık adam" sendromu) oluşturan, nefrotoksik ve ototoksik etkili antibiyotik... Vankomisin
18. Lipoglikopeptid yapıda, hücre duvarı sentezini inhibe eden, MRSA tedavisinde kullanılan, koagülasyon test sonuçlarında bozulma yaratan antibiyotik... Dalbavansin, Telavansin
19. Lipopeptid yapıda, hücre membranında potasyum kaybı yaratarak etki gösteren, rhabdomyoliz oluşturan, pulmoner sürtaktan tarafından parçalandığı için pnömoni tedavisinde kullanılmayan... Daptomisin
20. Alt ürener sistem enfeksiyonlarında tek doz kullanılan, gebelik kategorisi B olan ve hücre duvarı sentezini inhibe eden antibiyotik... Fosfomisin
21. Sadece lokal olarak deri enfeksiyonlarında kullanılan hücre duvarı sentez inhibitörünü yapan antibiyotik... Basitrasin

Doğru cevap: E

Doğru cevap: E

BAKTERİ PROTEİN SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ

- Tetrasiklinler
- Makrolidler
- Klindamisin / Linkomisin
- Aminoglikozidler
- Kloramfenikol
- Kuinopristin + Dalfoipristin = (Streptogramin)
- Linezolid
- Spektinomisin
- Retapamulin
- Fidaksomisin
- Fusidik Asid

TETRASİKLINLER

- Tetrasiklin
- Klotetrasiklin
- Oksitetrasiklin
- Demoklosiklin
- Doksisiklin
- Minosiklin
- Metasiklin
- Tigesisiklin

Etki Mekanizması

30 S bakteriyal ribozomal alt ünite sine tersinir bağlanarak, amino açıl-tRNA'nın mRNA ribozom kompleksinin **50 S** alt biriminin **A akseptör bölgesine** bağlanımını engellerler. Bunun sonucunda peptid zincirine yeni amino asit eklenmesi inhibe olur.

Direnç Gelişimi

- Hücreye girişin (**inflüks**) engellenmesi
- Hücreden dışarı atılımın artışı (**effüks**). Tigesisiklin, minosiklin ve doksisiklin effüks en az uğrar ve tigesisiklin başta olmak üzere direnç gelişimi en az olan tetrasiklinlerdir.

Farmakokinetik Özellikleri

Absorbsiyon:

- **Ağ karnina** kullanılırlar.
- Absorbsiyonu, yiyecekler, **kalsiyum, magnezyum, alüminyum**, çinko ve demir gibi katyonlar, **süt ürünleri, antiasitler** tarafından azaltılır. Kalsiyum, magnezyum ve demir tetrasiklin grubuyla gelat oluşturur.
- **Doksisiklin ve minosiklinin absorpsiyonu yiyecekler tarafından etkilenmez.**
- **Doksisiklin % 95 ve minosiklin % 100 oranında oral absorpsiyona uğrar,** biyoyararlanımları yüksektir.

Dagılım

- **Minosiklin ve doksisiklin SSS'ye yeteri** oranda geçer.
- **Minosiklin** salya ve gözyaşında yüksek oranda bulunduğu için **meningokok taşıyıcılığı** tedavisinde kullanılır (Rifampisin, minosiklin gibi).

Atılım / Metabolizma

- Tetrasiklinler idrar ve safra yoluyla atılırlar.
- Böbrek yetmezliğinde **doksisiklin, tigesisiklin ve minosikline** doz ayarlanmasına gerek yoktur.

Tetrasiklin preparatlarının etki süreleri		
Kısa etkililer	Orta etkililer	Uzun etkililer
• Klorotetrasiklin • Tetrasiklin • Oksitetrasiklin	• Demoklosiklin • Metasiklin	• Tigesiklin (36 saat, en uzun) • Minosiklin (18 saat) • Doksisiklin (18 saat)

Etki Spektrumu

- Gram negatif ve pozitif bakterilerin çoğuna karşı etkilidir. Anecorolar, riketsiya, mikoplazma, klamidya, genital protozoal (amip) enfeksiyonlara tetrasiklinler etkilidir.
- Diğer tetrasiklin preparatlarına direng geliştiginde, **erlüks** uğramayan doksisiklin **tigesiklin ve minosiklin duyarlılığı devam edebilir.**

Tetrasiklinlerin etki spektrumu	
Etkili	Etkisiz
• Gram + Kok - MRSA - Streptococcus pneumoniae - Streptococcus pyogenes • Gram (-) çomak - Brusella* - Vibrio cholerae - Yersinia pestis • Gram + Basil - Bacillus anthracis • Gram (-) kok - Neisseria gonorrhoeae - Neisseria meningitidis • Anaerob - Clostridium perfringens - Clostridium tetani • Spiroketter - Treponema pallidum • Mikoplazma - Mycoplasma pneumoniae • Diğer - Helicobacter pylori - Entamoeba histolytica - Plasmodium falciparum	• Pseudomonas • Proteus

- **Tigesiklin: En geniş spektrumlu tetrasiklin**dir. Yapısı glisidiklidir. **Sadece intravenöz** kullanımı vardır. **MRSA, vankomisin dirençli streptokok**, penisilin dirençli enterokok tedavisinde kullanılır. **Direnç gelişimi en az** olan tetrasiklin preparatıdır.
- **MRSA: Tigesiklin, doksisiklin ve minosiklin etkilidir.**
- **Kayalık Dağlar Ateşi (Roc Mountain spotted fever): Doksisiklin** yetişkin ve **9 yaş altı çocukta kullanılabılır.** Bunun dışında gebelerde ve 7 yaş altında tetrasiklin kullanılması kontrendikedir.

- **Demoklosiklin: Uygunsuz ADH** salınımı tablosu tedavisi

Yan Etkiler

- **Gastrointestinal yan etkiler:** Diyare, bulantı, kusma, Vajinal ve oral kandidiazis, anal pruritis, psodomebranöz enterokolit gelişimi.
- **Kemikler:** Çocuklarda yeni gelişen kemik ve dişlerde gökerek renk değişikliği displazi ve deformiteye neden olurlar. Gebelikte kullanılırsa fetusta benzer etkiler oluşur.
- **Karaciğer toksitesi: Gebde kadınlar** oldukça hassastır, mortalitele oluşturmabilir **(hepatorenal sendrom).**
- **Fanconi sendromu / böbrek toksisitesi:** Zamanı geçmiş tetrasiklin preparatlarının kullanılması sonucu polüüri, polidipsi, proteinüri, glikozüri ve renal tübüler asidoz ile karakterize Fanconi sendromu oluşur.
- Venöz tromboz
- **Baş dönmesi** vertigo, ataksi (**minosiklin**)
- **Fotosensitivite reaksiyonu:** Demeklosiklin, doksisiklin
- **Yenidoganda** oluşan geçici **psödötümör serebri** tablosu
- Nötropeni, pıhtılaşma bozukluğu yaratır

MAKROLİDLER

- Eritromisin
- Klaritromisin
- Azitromisin
- Spiramisin

Etki Mekanizması

- **50 S** ribozomal RNA'ya bağlanarak aminoasit **translokasyonunu** (Peptidil t RNA molekülünün ribozomun **A akseptör bölgesinden P donör bölgesine hareketini baskılayarak**), inisiyal kompleks **oluşumunu inhibe** ederek ve indirekt olarak **transpeptidasyonu baskılayarak protein sentezini** baskırlar.
- Eritromisin yüksek dozlarda bakterisit etkilidir ve **gram pozitif bakterilerde** gram negatiflere göre **100 kat fazla** birtir.

Direng Gelişimi

- Hücreye ilaç girişinin baskılanması
- Eflüks yoluyla ilacın hücre dışına atılımı
- Makrolidleri yıkan esterez enzimi aracılığıyla
- **Metilaz** enzimi aracılığıyla

Farmakokinetik

Absorbsiyon

- Makrolidlerin absorpsiyonları **gıdalar tarafından genelde azaltılır. GIS emilimleri (azitromisin, klaritromisin) hızlıdır.**

Dağılım

- Eritromisin: **Mide asidinde yıkılır**, enterik kaplı tablet formu kullanılır.
- **SSS dışında vücutta yaygın dağılırlar.** Doku konsantrasyonları genelde yüksektir. **Azitromisin fagositlerde** yoğunlaşır.
- **Azitromisin** dokuya çok bağlanır ve **yarı ömrü en uzun olanıdır** (t_{1/2}: 68 saat).

Metabolizma

- Karaciğerde metabolize edilirler. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması,
- klartromisin hariç gerektirmezler.
- Eritromisin hariç aktif metabolit oluştururlar.

Etki Spektrumu

- Eritromisinin etki spektrumu Penisilin G'ye benzer.

Eritromisin	Klartromisin	Azitromisin
• Difteri • Eritrazma • Boğmaca • Klamidya • Legionella • Mikoplazma Pnömoni • Penisiline alerjik kişiler	• H. influenzae • M. avium intracellulare • Helicobacter pylori • Moraxella • Ureaplasma • M. leprae	• T. gondii • M. avium intracellulare
• Eritromisine benzer	• Eritromisine benzer	• Klartromisine benzer
aktivite	aktivite	aktivite

Spiramisin: Gebelik toksoplazma tedavisinde kullanılır.

Yan Etkiler

- Karaciğer toksitesi: Makrolidlerin genel yan etkisidir. Eritromisin akut kolestatik hepatit oluşumuna neden olur.
- Mikroozomal enzim inhibisyonu (azitromisin hariç)
- Ateş, eozinofil, deri reaksiyonları
- Bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare gelişimi
- Eritromisin ve klartromisin kalpte QT uzamasına bağlı aritmi oluşturabilir.
- Duyma kaybı: Eritromisin, azitromisin

Eritromisin, klartromisin, ve telitromisin sitokrom P 450 enzimlerini inhibe ederek; teofilin, oral antikoagülanlar ve göğüs ilacın plazma düzeyi artışına neden olabilmeler.

Eritromisin midedeki motilin reseptörlerini uyarak mide boşalmasını hızlandırır. Pedatrik reflü tedavisinde kullanılır. Diyabetik gastroparezi tedavisinde kullanılabılır.

KETOLİDLER

Telitromisin (Oral)

- Etki mekanizması, etki spektrumu ve yan etkileri makrolidlere benzer.
- QT uzaması yarattığı için kardiyotoksiktir.
- Nörolojik semptomları kötüleştirdiği için Myastenia Gravis'te kullanımı kontrendikedir.
- Ciddi karaciğer yetmezliği ve hepatite neden olabilir.
- Görme bozukluğu, biling kaybına neden olabilir.
- Karaciğerde metabolize olur. CYP enzimlerini inhibe eder.
- Makroraj ve lökositlerde plazmanın 500 katı konsantrasyona ulaşır.
- Solunum sistemi enfeksiyonları bakteriyal pnömoni, bronşit ve sinüzit gibi hastalıkların tedavisinde kullanılır.

LİNZOLAMİDLER: KLİNDAMİSİN (ORAL-IV) - LİNKOMİSİN

Klindamisin, linkomisinin türevidir.

Etki Mekanizması

- Bakterilerde **50 S** ribozomal alt ünitesine bağlanıp inisiasyon kompleksini oluşturmada ve aminoasit **translokasyon reaksiyonunun**, **eritromisin benzeri etki** ile inhibe ederek bakteri protein sentezini baskılar.

Direnç Gelişimi

- **Metilaz enzimi** ile, enzimatik olarak inaktivasyonu oluşur.

Farmakokinetik

- **Klindamisin, SSS** haric dokulara iyi dağılır. **Abse** ve fagositik hücrelerde yoğunlaşır. Aktif metaboliti vardır. Karaciğerde metabolize edilir, **böbrek** yetmezliğinde **doz ayarlaması** gerektirmez.

Etki Spektrumu

- **Anaerob bakteri** enfeksiyonlarının (özellikle Bacteroides) tedavisinde kullanılır.
- Septik abortus, pelvik abse, akciğer absesi, aspirasyon pnömonisi tedavisi.
- Dental prosedür öncesi **endokardit profilaksisi**

Dikkat: Gram negatif aerob bütün basiller klindamisin/linkomisine dirençlidir.

Yan Etkiler

- **Clostridium difficile enterokoliti gelişimi**
- Sarılık ve karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Nötropeni
- **Nöromusküler blokaj oluşumu** (aminoglikozidler, telitromisin, polimiksiner gibi)
- Stevens-Johnson Sendromu.

Clostridium difficile enterokoliti tedavisi:

- **Metronidazol:** İlk tercihtir (hafif vakalarda).
- **Oral vankomisin/tidaksomisin:** En güçlü ilaçlardır. Ciddi vakalarda ilk tercihtirler.
- **Bezlotuksumab**

KLORAMFENİKOL (IV-ORAL)

- Bakteri ribozomunda protein sentezini **50S alt ünitesine** reversibl bağlanarak, **peptidil transferaz enzimini** ve peptit bağı oluşumunu baskılar.

Farmakokinetik

- **Ön ilaştır.**
- **SSS** dahil bütün dokulara yüksek oranda penetre olur. SSS'deki düzeyi plazma düzeyine eşittir. Santral sinir sistemine **en iyi geçen antibiyotiktir.**
- **Karaciğerde konjugasyonla inaktif** olur. Karaciğer yetmezliğinde dozunu azaltmak gerekir. Renal yetmezlikte doz ayarlamasına gerek yoktur.

Direng Gelişimi

- Bakterilerden salınan **asetil transferaz** enzimi ile direng gelişir.

Etki Spektrumu

- Bakteriyostatik etkili **geniş spektrumlu** antibiyotiktir. Aerop, anaerop, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etkilidir. **Riketsiyal** enfeksiyonlar, **H. influenzae**, **N. meningitidis** ve bazı bakteroides türlerine karşı **bakterisid** etkilidir.

Yan Etkiler

- Kemik iliği bozuklukları:** Doz bağımlı **eritrosit üretimini baskılar**, doz bağımsız (idosenkratik) olarak aplastik anemi oluşturur. AML oluşumuna neden olabilir.

- Gri bebek sendromu:** Yenidoğanlarda glukuronik asitde konjugasyon mekanizmaları tam gelişmediği için (**glukuronil transferaz enzim aktivite eksikliği**) ve **unkonjuge ilacın atılımında azalmaya bağlı**, yenidoğan döneminde yüksek doz kullanılırsa vücutta birikerek kusma, hipotermi, şok, kollaps ve gri renkle karakterize **gri bebek sendromu** oluşturur.

- Bulantı, kusma, diyare
- Mikrozoal enzim inhibisyonu sonucu fenitoin ve **varfarin** gibi ilaçların kan düzeylerinde artış
- Herxheimer reaksiyonu** (tifo, sifiliz ve brüsellözde kloramfenikol kullanımına bağlı oluşur)

STREPTOGRAMİNER (Quinopristin – Dalfoipristin, i.v)

- Quinopristin ve dalfoipristin** sırasıyla streptogramin B ve streptogramin A'nın 30:70 oranında **kombinasyonuyla oluşur**.
- 50S** ribozomal RNA'ya bağlanarak protein sentezini baskılar (makrolid benzeri etki).
- CYP3A4 enzim inhibisyonu yaparlar**. Eliminasyonları fekal yolla oluşur. **Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmezler**.

Etki Spektrumu

- kombinasyonu birçok bakteriyeye karşı bakterisit etkilidir. Diğer antibiyotiklere dirençli gram (+) bakterilerin tedavisinde kullanılırlar.
- MRSA**
- S. pneumoniae**
- E. faecium** (vankomisine dirençli)
- Dikkat: Enterokokkus faecalis'e etkisizdirler.**

Yan Etkiler

Artraji miyali sendromu, enjeksiyon bölgesinde ağrı.

OKSAZOLİDİNONLAR (Linezolid (oral-iv) / Tedizolid)

- Linezolid oral ve intravenöz kullanılır.
- Oral biyoyararlanımı % 100'dür.**
- 50 S ribozomal RNA nın 23 S P** parçasına bağlanarak fMET-tRNA ribozomal kompleks oluşumunu ve protein sentezini engeller.
- Mikrozoal enzimleri inhibe etmez ve indüklemeyiz. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmez.

Etki Spektrumu

- Gram pozitiflere etkilidir.** Streptokok enfeksiyonları dışında bakteriyostatik etkilidir.
- MRSA, VRSA**

- Vankomisine dirençli E. faecium
 - Enterokok
 - Streptokok
 - L. monocytogenes (Ampisilin + gentamisin, trimetoprim-sulfametoksazol de kullanılabilir)
 - Multidrug rezistans tüberküloz tedavisi
- Tedizolid:**

- 2. jenerasyon oksazolidondur. MRSA etkinliği linezolidten fazladır. Günde tek doz kullanılır.
- Yan Etkiler**

- **Linezolid nonselektif MAO inhibitörüdür**, bu nedenle **SSRI** grubu ile birlikte kullanılırsa **serotonin sendromu**, **peynir gibi tiramin** içeren gıdalarla birlikte kullanılırsa **tiramin reaksiyonu** (hipertansif kriz) oluşturur.
- **Miyelosüpresyon, anemi, trombositopeni** (en sık görülen yan etki), pansitopeni
- **Optik nörit**, periferik nöropati ve laktik asidoz

AMINOGLIKOZİTLER (IV, İM)

- Streptomisin
- Neomisin
- Amikasin
- Gentamisin
- Kanamisin
- Tobramisin
- Sisomisin
- Netilmisin
- Paromomisin

Etki Mekanizması

- Aminoglikozidler ribozomal proteinlerin **30S** subünitine irreversible bağlanarak protein sentezini baskırlar. Streptomisin dışında aminoglikozidler **50S**'e de bağlanırlar.
- Bağlanma sonucunda peptid zincirinin initeasyon kompleks oluşturmaya engellenir.
- Bakterilerde **mRNA** yanlış okunur ve **nonfonksiyonel proteinler** üretilir.

Direnç Gelişimi

- Transferaz enzimi aminoglikozidleri inaktive eder.
- **Adenilasyon, asetilasyon ve fosforilasyon** yoluyla da enzimatik olarak inaktive edilir.

Farmakokinetik

Absorbsiyon

- Lipofilik olmadıkları için gastrointestinal sistemde oral olarak emilimleri çok azdır.
- **Çoğunlukla intramusküler ve intravenöz** yolla kullanılırlar.
- **Paromomisin ve neomisin oral kullanımı** mevcuttur.
- **Alkali pH'ta da daha fazla etki** gösterirler.

Dagılım

- Aminoglikozidler **yüksek** oranda **polarite** gösteren bileşiklerdir.
- İnflamasyon olmadığı sürece **SSS'ye** ve göze **geçişleri** hemen hemen **hiç** yoktur.
- **Menenjit** tedavisinde nadiren intratekal-intraventriküler kullanılabılır.

- **%90 oranında böbreklerden** glomerüler filtrasyonla atılırlar. Streptomisin en fazla safıyla atılan aminoglikozittir.

Klinik Kullanım

- Aminoglikozitler **gram negatif aerob** bakterilere karşı kullanılan antibiyotiklerdir. **Anaerob etkinlikleri yoktur.**
- Beta laktam grubu antibiyotiklerle ve vankomisin ile **kombine** kullanım **etkinliklerini artırır.**
- Bakterileri **konsantrasyon bağımlı** olarak öldürürler. Aynı zamanda **post-antibiyotik** etkileri de mevcuttur.
- Aminoglikozitler bölünmüş dozlar yerine, **tüm dozları günde tek sefer** uygulamak **toksisitelevlerini azaltırken**, etkinliklerini deyiştirmez.

Aminoglikozidlerin etki spektrumu	
Etkili	Etkisiz
• Gram (-) gram • Pseudomonas • Klebsiella • Serratia • Proteus • Francisella tularensis (gentamisin) • Brucella (gentamisin+ doksisiklin) • Yersinia pestis / Y. enterocolitica • Gram (+) Kok • Enterokok* • Streptococcus agalactiae*	• Anaerob bakteriler • Gram (+) bakteriler

- **Streptomisin:** Tetrasiklin ile kombine **tularemide** tedavisinde kullanılır. Dar spektrumludur.

- **Gentamisin:** **Serratia** tedavisinde **en güçlü** aminoglikozittir.

- **Tobramisin:** **Antipseudomonas** etkinliği **en yüksektir**. Pseudomonas pnömonisinde inhalasyon yolla kullanılır.

- **Amikasin:** **Transferez**, adenilaz, asetilaz ve fosforilaz enzimleri yoluyla inaktive edilmeye **en dirençli aminoglikozittir**. **En geniş spektrumludur.**

- **Neomisin:** Kısıtlı oral kullanımı mevcuttur. Neomisin parenteral kullanımında son derece toksiktir. Neomisin **cerrahi öncesi** **bağırsak temizliği** yaratmak için ve **hepatik komada** tedavi amacıyla kullanılır.

- **Paromomisin:** İntestinal amibiazis tedavisinde oral olarak kullanılır. Parenteral paramomisin visseral leishmaniasis'de etkindir. **E. histolytica enfeksiyonu ve giardiazis tedavilerinde gebede oral formu güvenlidir.**

Yan Etkiler

- **Ototoksisite:** Duyma kaybı ve vertigo, dengeşizlik, ataksi ile giden vestibüler hasar aynı anda görülür. **Neomisin**, kanamisin ve amikasin en ototoksik aminoglikozitlerdir. İrreversibil olabilir.
- **Vestibüler toksite:** Streptomisin ve **gentamisin** en fazla oluşturanlardır.
- **Nefrotoksisite:** **Neomisin**, tobramisin, gentamisin çok yapar. **Streptomisin en az nefrotoksiktir.**
- **Nöromusküler blokaj:** Aminoglikozitler kürar benzeri etki ile blokaj oluşturmazlar. Respiratuar paralizi görülebilir. Tedavide neostigmin ve kalsiyum glukonat verilir.

- **Neomisin** > kanamisin > amikasin > gentamisin > tobramisin
- Serebellar kaynaklı bulantı, kusmaya neden olurlar.
- **Parenteral kullanılan aminoglikozidler psödomembranöz enterokolite neden olmazlar.**

Aminoglikozid Toksikitesini Artıran Faktörler

- Dozun bölünerek uygulanması
- **Nefrotoksitesiteyi artıranlar:** Amfoterisin B, vankomisin, ACE inhibitörleri, sisplatin, siklosporin, furosemid (loop diüretikler) ile kombine kullanım

Bakteri protein sentez inhibitörleri

Aminoglikozidler (305 + 505)	Amikasin / Gentamisin / Neomisin / Netilmisin / Tobramisin / Paromomisin / Streptomisin / Kanamisin
Makrolidler ve Ketolidler (505)	Eritromisin / Klaritromisin / Azitromisin Telitromisin → Ketolid
Kloramfenikol (505)	
Linkozamidler (505)	Klindamisin / Linkomisin
Tetrasiklinler (305)	Tetrasiklin / Doksisiklin / Demeklosiklin / Minosiklin / Metasiklin / Tigesisiklin
Streptogramin (505)	Kuinopristin + Dalfoipristin
Linezolid (505-235 P bölgesi)	505-235 P bölgesi üzerinden etki oluşturan (N-formilmimetionil-tRNA'nın 70S'e bağlanmasını inhibe eder) tek antibiyotiktir.
Spektinomisin (305)	Yapı olarak aminoglikozidlere benzer. Seftriakson alerjisi olan kişilerde gonore tedavisinde kullanılır. Gebelikte kullanılabılır.
Retapamulin (505)	Akne tedavisinde lokal kullanılır.
Mupirozin	İzoleözil transfer-RNA sentaz enzimini baskılayarak protein sentezini inhibe eder MRSA nazal taşıyıcılığı tedavisi ve cilt enfeksiyonları tedavisinde topikal kullanılır.
Fusidik asid	Eritromisin benzeri etkiyle translokasyonu inhibe eder, dar spektrumludur. Steroid yapıdadır. MRSA tedavisinde ve S. aureus sepsisinde kullanılabılır. Lokal olarak göz ve deride özellikle S. aureus tedavisinde kullanılabılır. Sistemik kullanımı mevcuttur. Kemikçe penetrasyonu iyidir.
Fidaksomisin	Sadece gram pozitif aerob ve anaerob etkinliği olan dar spektrumlu makrosiklik yapıda antibiyotiktir. Oral kullanımda çok az absorbe olur, fekal konsantrasyonu yüksektir. RNA polimeraz sigma subunitine bağlanarak bakteri protein sentezini baskılar. C. difficile kolitinde Vancomisin kadar etkilidir.

SPOT BİLGİLER

- tRNA'nın ribozomun A bölgesine bağlanmasını inhibe eden, 30S üzerinden etki gösteren antibiyotik... Tetrasiklin
- En geniş etki spektrumuna sahip olan antibiyotikler... Tetrasiklin (tigesisiklin)
- Oral absorpsiyonu en yüksek olan, yiyeceklerden etkilenmeyen... Minosiklin, Doksisiklin
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmeyen, diğer tetrasiklin preparatlarına direnç geliştirmeyen, eflukse uğramadığı için kullanılabilen, MRSA tedavisinde kullanılabilen

- Tetrasiklin preparatları... Minosiklin, Doksisiklin, Tigesisiklin
- Kolera tedavisinde ilk tercih edilecek antibiyotik... Tetrasiklin
- Klamidya tedavisinde ilk tercih edilecek antibiyotik... Tetrasiklin
- Riketsiya tedavisinde ilk tercih edilecek antibiyotik... Tetrasiklin
- Tetrasiklinlerin etkisiz olduğu mikroorganizma... Psödomonas, Proteus
- ADH antagonist etki göstererek diabetes insipidus'a yol açan tetrasiklin... Demeklosiklin
- Fanconi sendromuna yol açan antibiyotik... Tetrasiklin

- Kemiklerde gelişme bozukluğu oluşturan antibiyotik... Tetrasiklin
- Psödötümör serebri oluşturan antibiyotik... Tetrasiklin
- Kan beyin bariyerini geçen ve denge bozukluğu yapan tetrasiklin... Minosiklin
- Makrolidlerin etki mekanizması... 50S üzerinden protein sentez inhibisyonu
- Makrolidlere dirençli bakterilerin salgıladığı enzim... Metilaz
- En kısa etkili makrolid... Eritromisin
- En uzun etkili makrolid... Azitromisin
- Makrolidlerin farmakokinetik özellikleri... 6TS' den hızlı emilimler, yiyeceklerle absorpsiyonları azalır, 5SS haric dokulara iyi dağılırlar, böbrek yetmezliğinde klaritromisin haric doz ayarlaması gerektirmezler
- Gebelikteki ve çocuklardaki klamidyal enfeksiyonlarda ilk tercih... Makrolid
- Motilin reseptörlerini aktive ederek prokinetik etki gösteren, kolestatik hepatit yapan... Eritromisin
- H.pylori tedavisinde kullanılan... Klaritromisin
- Gebelerde toksoplazmoz tedavisinde ilk tercih... Spiramisin
- Toksoplazmoz tedavisinde ilk tercih... Pirimetamin + Sülfadiazin + Folinik asid
- Klamidya enfeksiyonlarının tedavisinde öncelikli tercih edilen... Tetrasiklin
- EKG'de QT mesafesini uzatan makrolid... Eritromisin, Klaritromisin
- Yarı sentetik eritromisin derivesi, ketolid grubu antibiyotik... Telitromisin
- Telitromisin... Myastenik hastada kontrendike, karaciğere toksik, QT uzaması oluşturun
- Makrolidler gibi metilaz tarafından direnç gelişimine uğrayan, 5SS haric dokulara iyi dağılan ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek olmayan, abse de biriken antibiyotikler... Linkozamidler (Klindamisin, Linkomisin)
- Linkozamid yan etki... Psödömembranöz enterokolit (Clostridium difficile enterokoliti), nöromusküler bokaç
- Teratojenik etkisi az olan ve/veya olmayan antibiyotikler... Fosfomisin, Beta laktamlar, makrolidler, linkozamidler
- En lipofilik antibiyotik hangisidir... Amfenikoller (kloramfenikol)
- Kan beyin bariyerini en rahat geçen antibiyotik... Kloramfenikol

- Amfenikollerin etki mekanizması... 50S alt birimine bağlanırlar ve peptidil transferaz aktivitesini inhibe ederler.
- Kloramfenikol direnç gelişimi... Asetil transferaz
- Glukuronil transferaz enzimi tarafından metabolize edilen antibiyotik... Kloramfenikol
- Eliminasyon yarı ömrü plazma bilirubin düzeyi ile korelasyon gösteren... Kloramfenikol
- Eri bebek sendromu, aplastik anemi oluşturan antibiyotik... Kloramfenikol
- Tedavi sırasında herxheimer reaksiyonunu sıklıkla oluşturan antibiyotik... Kloramfenikol
- Amfenikollerin bakterisit etkili olduğu etkenler... H. influenzae, N. meningitidis ve S. pneumoniae
- Amfenikollerin yan etkileri... Kemik iliği depresyonu, aplastik anemi, gri sendrom, Herxheimer reaksiyonu
- Streptogramin (quinopristin + dalfoipristin) en önemli endikasyonu... Metisiline dirençli S. aureus (streptograminler 50S protein sentez inhibitörü, bakterisid etkili antibiyotiklerdir.)
- MAO inhibisyonu oluşturan, oral biyoyararlanımı %100 olan, 50S rRNA'nın 23S parçasına bağlanarak protein sentezini inhibe eden, MRSA, VRSA, VRE tedavisinde kullanılan antibiyotik... Linezolid
- Amnoglikozidlerin etki mekanizması... Ribozomların hem 30S, hem de 50S alt birimlerine bağlanarak protein sentez inhibisyonu, mRNA yanlış okunur
- Amnoglikozidlere direnç gelişim mekanizması... Transferaz asetilaz, fosforilaz, adenilaz
- En az lipofilik etkili antibiyotik... Aminoglikozidler
- Aminoglikozidler önemli özellikleri... Hidrofilik antibiyotiklerdir, 5SS' e çok az geçerler, sistemik etki için parenteral kullanılırlar, renal yolla atılırlar, sadece gram (-) aeroblara etkilidir, postantibiyotik etkileri vardır, bölünmüş dozlar yerine tüm dozları aynı anda uygulamak, toksiteyi azaltır ve etkisini değiştirmez
- Safraya en fazla gegen aminoglikozid... Streptomisin
- Aminoglikozidlere direnç gelişim mekanizması... Asetilaz, fosforilaz, adenilaz
- Nefrotoksik etkisi en az olan aminoglikozid... Streptomisin
- Ototoksik etkisi en az olan aminoglikozid... Netilmisin
- Psödömonas'a karşı en etkili aminoglikozid... Tobramisin

SORULAR

• Nöromusküler blokör etkisi en az olan aminoglikozid... Tobramisin

• Nöromusküler blokör, ototoksik ve nefrotoksik yan etkileri en fazla olan ve bu nedenle ameliyat öncesi bağır sak temizliği ve hepatik ensefalopati de oral yoldan verilen aminoglikozid... Neomisin

• En geniş etki spektrumuna sahip olan ve en az direnç gelişen aminoglikozid... Amikasin

• Aminoglikozidlere bağlı gelişen ototoksik etkinin ilk belirtisi... Tinnitus

• Setridakson alerjisi olan kişilerde gonore tedavisinde kullanılan, yapı benzeren, gecelerde aminoglikozidlere benzeyen, protein sentez inhibitörü

• MRSA nazal taşıyıcılığında lokal olarak kullanılan protein sentez inhibitörü antibiotik... Mupirosin

• Nöromusküler blokaj yapan antibiotikler... Linkomisin, aminoglikozidler, polimiks B, Telitromisin

• Steroid yapılı, protein sentez inhibisyonu yapan antibiotik... Fusidik asid

• RNA polimeraz sigma subunitine bağlanarak bakteri protein sentezini baskılayan, C. difficile kolitinde Vankomisin kadar etkili olan... Fidaksomisin

1. Aşağıdaki antibiotiklerden hangisi protein sentezini inhibe ederek etki gösterir?

- A) Ampisilin
C) Ofloksasin
B) Aztreonam
D) Azitromisin
E) Sikloserin

Doğru cevap: D

2. Aminoaçil transferaza benzeyerek t-RNA'yi etkileyip ribozomda protein sentezini bozan antibiotik aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Betalaktam
C) Ampisilin
B) Makrolid
D) Tetrasiklin
E) Aminoglikozid

Doğru cevap: D

3. Aşağıdaki antibiotiklerden hangisinin renal ekskresyonu diğerlerine kıyasla daha düşüktür?

- A) Doksisiklin
B) Sefazidim
C) Ofloksasin
D) Ampisilin
E) Nitrofurantoin

Doğru cevap: A

4. Aşağıdaki antimikrobiyal ajanlardan hangisi, metisiline dirençli Staphylococcus aureus enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan protein sentez inhibitörü bir ilaçtır?

- A) Tigesiklin
B) Dalbavansin
C) Seftraksion
D) Siprofloksasin
E) Vankomisin

Doğru cevap: A

5. Tetrasiklinin aşağıdakilerden hangisine etkili değildir?

- A) Psödomonas
B) Riketsiya
C) Klamiya
D) Brucella
E) Mycoplasma

Doğru cevap: A

6. Balañitidum coli tedavisinde kullanılan ve protein sentezini inhibe ederek etki oluşturan antibiotik aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Tetrasiklin
B) Klindamisin
C) Azitromisin
D) Metronidazol
E) Erapenem

Doğru cevap: A

7. Aşağıdaki antibiotiklerden hangisi sitma profilaksisinde kullanılır?

- A) Tazobaktam
B) Doksisiklin
C) Etambutol
D) Dapsone
E) Tobramisin

Doğru cevap: B

8. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi hem nekro inflamatuvar nitelikte direkt toksik etki ile akut hepatit tablosuna hem de safra kanallükülerine alerjik toksik etki ile kolestatik sarılık tablosuna yol açar?

- A) Asetaminofen
B) Eritromisin estolat
C) Rifampin
D) Karbon tetraklorür
E) İzoniazid

Doğru cevap: B

9. Eritromisin ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- A) Hücre duvar sentezini inhibe eder.
B) Kolestatik hepatite neden olabilir.
C) Asetilaz enzimini direnç gelişiminden sorumludur.
D) Mikrozomal enzimleri induktör.
E) Böbrek yetmezliğinde dozu azaltılmalıdır.

Doğru cevap: B

10. Azitromisin ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- A) Oral absorpsiyonu yavaştır.
B) Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır.
C) Beyin ve BOS dışında tüm vücutta dağılır.
D) Büyük ölçüde değişmeden böbreklerden atılır.
E) Gıdalarla birlikte alınması emilimini etkilemez.

Doğru cevap: C

11. Diabetes mellitus'a bağlı gastroparezinin tedavisinde kullanılan ertromisin'in etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir?
A) Motilin reseptör stimülasyonu
B) Serotonin 5-HT₄ reseptör stimülasyonu
C) Serotonin 5-HT₃ reseptör inhibisyonu
D) Dopamin D₂ reseptör inhibisyonu
E) Muskarnik reseptörstimülasyonu
Doğru cevap: A

12. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisinin bakteriyel fragilise karşı etkinliği yüksektir?

Doğru cevap: A
A) Klindamisin
B) Amikasin
C) Aztreonam
D) Sefazolin
E) Gentamisin

13. Psödomembranöz enterokolite en çok aşağıdakilerden hangisi neden olur?

A) Kloramfenikol
B) Penisilin
C) Tetrasiklin
D) Sülfonamid
E) Klindamisin
Doğru cevap: E

14. Psödomembranöz enterokolit (C difficile koliti) tedavisinde oral olarak kullanılan protein sentez inhibitörü antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir?

Doğru cevap: D
A) Vankomisin
B) Klindamisin
C) Linkomisin
D) Fidaksomisin
E) Tigesiklin

15. Yagın olarak doza bağımlı kemik iliği baskılanmasına ve idiyosenkratik aplastik anemiyeye neden olan antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir?

A) Klindamisin
B) Klindamisin
C) Siprofloksasin
D) Gentamisin
E) Gentamisin
Doğru cevap: C

16. Aminoglikozidler ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Bakteri ribozomlarının 30S alt birimine bağlanarak etki gösterir.
B) Sistemik etki elde etmek için parenteral yolla verilir.
C) Gram negatif basililere etkilidir.
D) Büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilerek vücuttan uzaklaştırılır.
E) Oto toksik etkileri vardır.
Doğru cevap: D

17. Bayın omurilik sıvısına geçişi yeterli olmadığı için bakteriyel menenjit tedavisinde oral ya da intravenöz yoldan kullanılmayan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Amikasin
C) Rifampisin
B) Penisilin G
D) İzoniazid
E) Kloramfenikol
Doğru cevap: A

18. Glisikopeptid yapılı antibiyotiklere dirençli Staphylococcus aureus süştürmenin neden olduğu pnömoninin tedavisinde oral yolla kullanılabilen bakteriyostatik etkili antimikrobiyal ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Klindamisin
B) Piperasilin
C) Telitromisin
D) Kinupristin
E) Linezolid
Doğru cevap: E

19. Aşağıdakilerden hangisi metisilin rezistan S. aureus (MRSA) tedavisinde etkin değildir?

Doğru cevap: B
A) Vankomisin
B) Seftrazidim
C) Teikoplanin
D) Tigesiklin
E) Linezolid

20. Aminoglikozid grubu antibiyotiklerle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Bakterilerde ribozomal protein sentezini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler.
B) Nefrotoksik, ototoksik ve nörotoksik advers etkileri vardır.
C) Konsantrasyon bağımlı bakterisid etki ederler.
D) Gram negatif aerob bakterilere karşı etkilidirler.
E) Sistemik etki elde etmek amacıyla oral yolla kullanımları uygundur.
Doğru cevap: E

21. Aminoglikozidler kullanımı endikasyonları için hangisi uygun değildir?

A) Hepatik koma tedavisi
B) Tüberküloz tedavisi
C) İntestinal amip tedavisi
D) Psödomonas tedavisi
E) Streptokok pnömoni tedavisi
Doğru cevap: E

22. Aşağıdaki antibakteriyel ilaçlardan hangisinin anaerob bakterilere karşı terapötik etkisi yüksektir?

Doğru cevap: D
A) Klindamisin
B) Kloramfenikol
C) Sefoksitin
D) Gentamisin
E) Omidazol

23. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi diğerlerine göre daha dikkatli kullanılmalıdır?

Doğru cevap: A
A) Netilmisin
B) Ofloksasin
C) Penisilin G
D) Kloramfenikol
E) Klindamisin

24. Psödomonas aureginosaya en etkili olan aminoglikozid aşağıdakilerden hangisidir?

Doğru cevap: A
A) Tobramisin
B) Neomisin
C) Paramomisin
D) Netilmisin
E) Amikasin

TUSDATA
TUS HAZIRLIK MERKEZİ

SÜLFONAMİDLERİN ÖZELLİKLERİ

sinerjist etki olusmasını saglar.



Sulfanomid preparatları		
Oral kullananlar	Oral kullananlar absorbe olmayanlar	Oral kullananlar olanlar
Sulfisoksazol	Sulfasalazin	Sulfisoksazol
Sulfametaksazol		Sulfametaksazol
Sulfadiazin		Sulfadiazin
		Sulfodoksın
Topikal		
		Sulfasetamid
		Gümüş sulfadiazin
		Maferid asetat

Oral emilimli olan sülfonamidler

- **Sülfametoksazol + Trimetoprim:** P. carini ve üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılır.
- **Sülfadiazin + Primetamin:** Akut toksoplazmozis tedavisi, leismaniyazis tedavisi
- **Sülfadoksin + Primetamin (Fansidar):** Malaria tedavisi. En uzun etkili sülfonamiddir.
- **Sülfisoksazol:** Üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılır.

Sülfonamidlerin yarı ömürleri

- Sülfadoksin: 9 gün
- Sülfadiazin: 17 saat
- Sülfametoksazol: 12 saat
- Sülfisoksazol: 6 saat

Oral kullanılan emilimli olmayan sülfonamidler

- **Sülfasalazin (salisilazosülfapridin):** Bağırtsaktaki bakterilerce sülfapridin ve 5-ASA'ya dönüştürülür. **Ülseratif kolit**, enterit tedavisi.

Topikal kullanılan sülfonamidler

- **Marfenid asetat:** Yanıklarda topikal tedavi. Kullanımı sırasında metabolik asidoz ve diürez oluşturabilir.
- **Gümüş sülfadiazin:** Yanıklarda enfeksiyonu önlemek amacıyla kullanılır, mafenide göre daha az toksiktir.
- **Sodyum sülfacetamid:** Oftalmik solisyonu bakteriyel konjunktivit ve trahom tedavisinde kullanılır.

Direnci Gelişimi

- PABA sentezinin artışı ile gerçekleşir.

Yan Etkiler

- **Alerjik Yan Etkiler:** Deri reaksiyonları, ürtiker, ekzfoliyatif dermatit, fotosensitivite, Stevens-Johnson sendromu
- Bulantı, kusma, diyare
- Stomatit, artirit, **hepatit, psiko**, poliarteritis nodosa
- **Üriner sistem bozuklukları:** Sülfonamidler asid idrarda gökerek hematüri, **kristali ve obstrüksiyona** neden olabılır. Tedavide sodyum bikarbonat ile idrar alkali yapılır. Alerjik nefrit oluşumu bildirilmiştir.
- **G6-P-D eksikliğinde hemoliz**
- **Aplastik anemi**, trombositopeni, granülositopeni, lökomoid reaksiyonlar
- **Yenidoganda kernikterus riskinde artış**

TRIMETOPRİM + SÜLFAMETOKSAZOL (ORAL-IV)

- Trimetoprim **SSS dahil** bütün dokulara yaygın dağılım gösterir.
- **Prostat sıvısı** ve vajinal sıvıda konsantr olarak bulunur ve bu dokularda yüksek oranda antibakteriyel aktiviteye sahiptir.
- **Trimetoprim bakterideki dihidrofolik asid redüktaz enzimini inhibe eder.** Bunun sonucunda tetrahidrofolik asid üretilemez ve **DNA üretimi baskılanır.**

- Sülfonamidlerle trimetoprim kombine kullanıldığı zaman **folat sentezindeki her iki basamağa bloke ederek** sinerjist etki oluştururlar.
- Sülfonamid + trimetoprim kombinasyonu bakterisit etki oluşturur.

TRIMETOPRİM + SÜLFAMETOKSAZOL ÖZELLİKLERİ

Klinik Kullanım

- **Trimetoprim (oral):** Üriner sistem enfeksiyon tedavisinde kullanılır.
- **Trimetoprim-sülfametaksazol (oral):** *P. carinii* pnömonisinde ilk tercihtir. Ayrıca **prostatit, Nocardia, Shigella, Salmonella**, nontüberküloz mikobakteriyel enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.
- **Trimetoprim - sülfametoksazol (intravenöz):** Gram negatif bakteriyel sepsis, ciddi pnömoni tedavisi.

Yan Etkiler

- Trimetoprim; megaloblastik anemi, lökopeni, granülositopeni oluşturur.

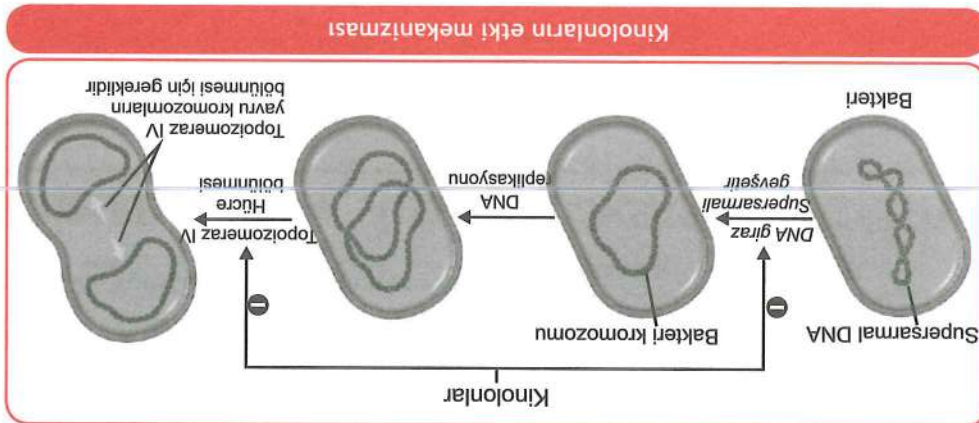
66PD eksikliğinde hemoliz oluşturan ilaçlar

- Sülfonamidler ve sülfonlar (lepra ilaçları)
- Kloramfenikol
- Antimalaryaller (Primaquin, Kinidin)
- Fluorokinolonlar / Nalidiksik asit
- Analjezikler (Salisilatlar, Aminopirin, Dipiron)
- Nitrofurantoin

FLUOROKİNOLONLAR

- Enoksasin
- Lomefloksasin
- Siprofloksasin
- Gemifloksasin
- Moksifloksasin
- Ofloksasin
- Pefloksasin
- Levofloksasin...

- Bakterideki **DNA giraz (bakteriyal topoiizomerez 2)** enzimini ve **topoiizomerez 4** enzimini baskılayarak sırasıyla gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı etkinlik sağlar.



Farmakokinetik

- Kinolonlar renal yolla atılırlar. Böbrek yetmezliğinde, moksifloksasin ve pefloksasin haric doz ayarlaması gerekir. Moksifloksasin non-renal yolla atılan tek kinolondur. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirir.
- Varianma ömrü en uzun kinolon moksifloksasin, en kısası siprofloksasindir.

Etki Spektrumu

- Gram negatif aerob bakterilere karşı etkilere en fazladır. Gram pozitiflere karşı etkilere sınırlıdır.

- **I. Kusak kinolonlar:** Sırasıyla; nalidiksik asid ve norfloksasin en zayıf ve en az metabolize olan kinolonlardır. Sadece idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde kullanılırlar.

- **P. aeruginosaya** karşı en etkili siprofloksasindir (II. kusak kinolondur).

- **III. Kusak kinolonlar:** Levofloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin ve moksifloksasindir. Özellikle S. pneumoniae gibi gram pozitif bakterilere karşı oldukça etkilidirler.

- **Moksifloksasin, garenokasin ve gemifloksasin anaerob etkinliği olan kinolonlardır.**

Klinik Kullanım

- **Üriner sistem enfeksiyonları:** Moksifloksasin dışında bütün kinolonlar kullanılır.
- Yumuşak doku, kemik, intraabdominal enfeksiyon tedavisi
- Pseudomonas ve enterobakter kökenli solunum sistem enfeksiyon tedavisi→ Siprofloksasin
- Antraks profilaksisi ve tedavisi → **Siprofloksasin**
- Gonokok enfeksiyonu, klamidyal üretrit tedavisi → **Siprofloksasin**, levofloksasin
- **Atipik pnömoni tedavisi:** Levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin
- Nötropenik hastada meningokok profilaksisi
- **Mikobakteriyum tüberkülozis** ve mikobakteriyum avium tedavisi
- Legionella tedavisi

Yan Etkiler

- Bulantı, kusma, diyare (en sık)
- **Kartilaj harabiyati**, artropati, tendinit, asil tendon rüptürü: 18 yaş altı kullanılmırlar.
- **QT uzaması:** Gatifloksasin, levofloksasin, gemifloksasin, moksifloksasin.
- **Periferik nöropati**
- **Fotosensitivite:** Lomefloksasin, pefloksasin
- **Hipo-hiperglissemi:** Gatifloksasin
- **Prokonvülsan etki:** GABA'nın etkisini baskırlar.
- **Şelat:** Metal iyonları ile emilemeyen kompleks (şelat) oluşturlar.

NITAZOKSANİD

- Salisilamid türevi ön ilaçtır. Aktif metaboliti tizoksanid **piruvat ferrodoksin oksiredüktaz** (PFOR) yolajını inhibe eder. Aktif metaboliti tizoksaniddir. **Giardia lamblia**, E. histolytica, halicobacter pylori, kriptosporidiyaz ve Ascaris tedavisinde kullanılır.

POLİMİKSİNLER

POLİMİKSİN B / KOLİSTİN (POLİMİKSİN E)

- Gram negatif bakterilere etkilidirler. Deterjan yapısında antibiyotiklerdir. Membran fosfolipidleri (**fosfatidiletanolamin**) ile etkileşime girerek **membran harabiyeti** ile etkililik gösterirler.
- **Polimiksın B'nin oral emilimi yoktur.** Topikal, optik ve kulak damlası olarak kullanımı mevcuttur. Polimiksın B ise eksternal otit, korneal ülser, deri ve muköz membranlardaki pseudomonas tedavisinde kullanılır.
- **Kolistin (polimiksın E)** göklu ilaca karşı direnç gösteren **Pseudomonas, Acinetobakter** ve Stenotrophomonas maltophilia tedavisinde **kurtarma kemoterapisinde** sistemik (iv, inhale) olarak kullanılır.

Yan Etkiler

- **Nöromusküler blokaj** (apne, konuşma bozukluğu)
- Nefrotoksiksite
- Nörotoksiksite

ÜRİNER ANTİSEPTİKLER

Asit idrarda etkili ilaçlardır.

NİTROFURANTOİN

- İndirgenmeye uğrar ve oluşan ara ürünlerle **DNA hasarı** oluşturur.

- E. coli ve enterokoklara etkilidir. Renal yolla elimine edilir.

- **Dişare kusu**ma (en sık), **G6PD eksikliğinde hemoliz**, **kolestatik sarılık**, **pulmoner fibrozis**, **demiyelinizasyon yan etkileri** arasındadır.

METHENAMİN

- Ön ilaç yapısında idrar antiseptiğidir. Asidik idrarda **formaldehit** oluşturur. Formaldehite karşı bakteriyel direnç yoktur.
- Proteus idrarı alkali yaparak etkisini baskılar.
- **Sülfonamidlerle** kullanıldığında idrar yollarında **taş** oluşur.

Antibiyotige karşı bakteri direnç mekanizmaları

İlaç	Direnç mekanizması
Beta-laktam grubu	Beta-laktamaz, PBP modifikasyonu, ilacın PBP penetrasyonunda azalma, eflüks
Makrolidler	Metilaz, eflüks, esteraz
Ketolid (telitromisin)	Metilaz
Kloramfenikol	Asetiltransferaz
Klindamisin	Metilaz
Linezolid	23 s rRNA'da nokta mutasyonu
Streptogramin	MLS tip ribozomal metilaz, eflüks
Aminoglikozidler	Transferaz, adenilaz, asetilaz, fosforilaz
Kinolonlar (siprofloksasin vb.)	DNA giraz ve topotizomerez 4 gen mutasyonu, Qnr proteinleri, Asetiltransferaz
Tetrasiklinler	İnflüks ve eflüks
Ritampin	RNA polimeraz beta ünit rpoB gen mutasyonu
Izoniazid	Katalaz peroksidaz (KatG) mutasyonu veya delesyonu
Glikopeptit antibiyotikler (vankomisin vb)	D-alanil-D-alaninin bakteriler tarafından D-alanil-D-Laktat veya D-alanil-D-serine çevrilmesiyle direnç gelişir.

Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmeyen antibiyotikler

- Doksisiklin, tigesiklin, minosiklin
- Naftilil, kloksasilin, dikloksasilin, oksasilin
- Sefoperazon seftriakson sefpiramid
- Eritromisin, azitromisin ve makrolidler
- Klindamisin
- Kloramfenikol
- Streptograminler
- Moksifloksacin/pefloksasin

SSS ÇOK GEÇENLER

- Kloramfenikol (en çok)
- Sefotaksim > Seftriakson / Sefepim
- Pefloksasin
- Sulfadiazin / Sulfosoksazol
- Ko-trimaksozazol
- İzoniazid / Prazinamid
- Flukonazol / Flusitozin
- Gansiklovir / Asiklovir

MRSA TEDAVİSİ

- Vankomisin / Telikoplanin
- Dalbavansin / Telavansin / Ortavansin
- Linezolid / Tedizolid (+ VISA)
- Daptomisin (+ VISA)
- Streptogramin (quinopristin+dalfopristin)
- Seftarolin / Seftabiprol
- Ko-trimoksazol
- Doksisiklin / Minosiklin / Tigesiklin
- Klindamisin
- Mupirosin (lokal)

PSEUDOMONAS TEDAVİSİ

- Piperasilin / Tikarsilin / Mezlosilin / Karbenisilin
- Doripenem > İmipenem / Meropenem
- Seftazidim / Sefaperazon / Seftozolan / Sefepim
- Aztreonam
- Tobramisin
- Siprofloksasin
- Polimiksin B / Kolistin (Polimiksin E)

NÖROMÜSKÜLER BLOKAJ YAPAN ANTİBİYOTİKLER

- Telitromisin
- Aminoglikozidler
- Polimiksin
- Klindamisin, Linkomisin

GEBELİKTE KULLANILABİLEN ANTİBİYOTİKLER

- Fosfomisin
- Paromomisin (oral yolla)
- Beta laktam antibiyotikler (Sefalosporinler, Aztreonam)
- Klindamisin
- Eritromisin / Azitromisin
- Metronidazol
- Nitrofurantoin
- Sülfonamidler
- Spektinomisin

Gram (+) bakterilere etkili olanlar	Gram (-) bakterilere etkili olanlar	Gram (+) ve gram (-) bakterilere etkili olanlar
Vankomisin / Teikoplanin / Telavasin / Dalbavasin	Aminoglikozidler	Beta laktam grubu
Linezolid	Polimiksinsinler (kolistin, polimiksinsin B)	İmpenem / Meropenem
Daptomisin	Aztreonam	Kloramfenikol
Klindamisin	Spektinomisin	Tetrasiklin
Streptograminler	Nitrofurantoin	
Fusidik asid	Metenamin	
Gramisidin		

SPOT BİLGİLER

- Dihidropteroat sentetaz enzim inhibitasyonu yapan antibiyotik... Sülfonamid
- N-asetilasyon ile metabolize edilen antibiyotik... Sülfonamid
- Lipooksijenaz enzimini inhibe eden ve lökötien sentezini baskılayan antiinflamatuvar etkili sülfonamid... Sülfasalazin
- En uzun etkili sülfonamid... Sülfadoksın
- En kısa etkili sülfonamid... Sülfisoksazol
- Yanık tedavisinde kullanılan sülfonamid... Gümüş-sülfadiazin, mafenid asetat
- Beyin omurilik sıvısına en fazla geçen sülfonamidler... Sülfadiazin, sülfizoksazol
- Yeni doğanda kullanıldığında uzamış sarılığa yol açan antibiyotik... Sülfonamidler
- Riketsiya tedavisinde kullanılması kontrendike olan antibiyotik... Sülfonamid
- Yenidoğan sarılığı ve sonucunda oluşabilecek kernikterus riskini en fazla arttıran antibiyotik... Sülfonamid
- Asid idrarda kristalluri ve böbrek taşı oluşturan ve aplastik anemi oluşturan antibiyotik... Sülfonamid

- Pneumocystis carini tedavisinde ilk tercih olarak kullanılan antibiyotik... Kotrimoksazol (trimethoprim + sülfometaksazol)
- Nokardiyo tedavisinde ilk tercih olarak kullanılan antibiyotik... Kotrimoksazol (trimethoprim + sülfometaksazol)
- Kotrimoksazoluın yan etkisi... Megaloblastik anemi
- Kinolon grubu antibiyotiklerin etki mekanizması... DNA giraz (bakteriyel topozomeraaz II) ve topozomeraaz IV enzim inhibitasyonu
- Psödomonosa karşı en güçlü ve en kısa etkili kinolon... Siprofloksasin
- En uzun etkili, böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek olmayan, idrar yolu enfeksiyonunda kullanılmayan, anaeroblara etkili olan kinolon... Moksifloksasin
- Beyin omurilik sıvısına en fazla geçen kinolon... Pefloksasin
- Tifo tedavisinde ilk tercih olarak kullanılan antibiyotik... Kinolon
- Prostatit gibi alt idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih... Kinolonlar
- Kinolon grubu antibiyotiklerin en sık oluşturdugu yan etki... Gastrointestinal sistem irritasyonu
- Eklem kırıkdağına zarar veren ve konvülsiyon oluşturan antibiyotik... Kinolonlar

SORULAR

- Selat oluşturan iki önemli antibiyotik... Tetrasiklinler, kinolonlar
- Membranda fosfatidiletanolamine bağlanarak deterjan özelliği gösteren, sadece gram (-) aerob tedavisinde kullanılan ve nöromusküler blokaj yapan antibiyotik... Polimiksins B
- Nitrofurantoinin (üriner antiseptik) yan etkileri... Hem motor hem de duysal sinirlerde demiyelinizasyon/dejenerasyon (polinöropati), interstisyel pulmoner fibrozis ve pulmoner infiltrasyon, 66PD eksikliği olanlarda hemoliz
- Formaldehit salarak idrar yolu enfeksiyonlarında etki gösteren, sülfonamidlerle kullanıldığında tas oluşturan... Methenamin

1. Tedavisinde sülfonamid kullanılmayan bakteri

- Doğru cevap: E**
- A) Stafilokok
 - B) Streptokok
 - C) Klamidia
 - D) Neisseria
 - E) Rickettsia

2. Sülfonamidlerin farmakolojik özellikleri ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: C**
- A) PABA analogudur.
 - B) Dihidropteroat sentez ve folat üretimini inhibe eder.
 - C) Riketsiya enfeksiyonlarında ilk tercih ilaçlarıdır.
 - D) N-asetilasyon ile metabolize edilirler.
 - E) Methenamin gibi idrarı asitleştiren maddelerle birlikte kullanılmaları renal taş oluşumuna neden olur.

3. Aşağıdakilerden hangisi bir para-amino benzoik asit (PABA) analogu değildir?

- Doğru cevap: C**
- A) Sülfisokazol
 - B) Para-aminosalisilik asit
 - C) Trimetoprim
 - D) Dapsone
 - E) Mafenid

4. Falciptarum malarya tedavisinde primetamin ile kombine kullanılan uzun etkili sülfonamid hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Sülfadoksin
 - B) Sülfasalazin
 - C) Sülfasetamid
 - D) Gümüş sülfadiazine
 - E) Mafenid asetat

5. Yanık tedavisinde aşağıdaki antiseptiklerden hangisi öncelikle tercih edilmelidir?

- Doğru cevap: D**
- A) Hidrojen peroksit
 - B) Etil alkol
 - C) Heksaklorofen
 - D) Gümüş sülfadiazin
 - E) Çinko sülfat

12. Aşağıdakilerden hangisinin etki süresi daha uzundur?

- Doğru cevap: D**
- A) Levofloksasin
 - B) Gemifloksasin
 - C) Pefloksasin
 - D) Moksifloksasin
 - E) Siprofloksasin

11. Florokinolon grubu antibiyotiklerle ilgili şıklardan hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: A**
- A) Norfloksasin solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.
 - B) Gemifloksasin çok geniş spektrumludur
 - C) Menigokok taşıyıcılık tedavisinde kullanılırlar
 - D) MRSA tedavisinde etkilidirler
 - E) Moksifloksasin anaerob bakterilere karşı etkilidir

10. Aşağıdaki bakteri enzimlerinden hangisi siprofloksasin ile inhibe edilir?

- Doğru cevap: E**
- A) DNA polimeraz
 - B) RNA polimeraz
 - C) DNA helikaz
 - D) DNA ligaz
 - E) Topoizomerez II

9. Moksifloksasin ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğru değildir?

- Doğru cevap: E**
- A) DNA topoizomerez IV'ü inhibe eder.
 - B) Non-renal yol ile elimine edilir.
 - C) Anaerob bakterilere karşı etkilidir.
 - D) İdrar yolu enfeksiyonunda kullanılmaz.
 - E) Beş yaş üstü çocuklarda güvenli kullanılabılır.

8. DNA giraz enzimini aşağıdakilerden hangisi inhibe eder?

- Doğru cevap: A**
- A) Florokinolonlar
 - B) Penisilin
 - C) Eritromisin
 - D) Tetrasiklin
 - E) Sülfonamidler

7. Aşağıdakilerin hangisinde bir antimikrobiyal ajan etki göstermediği bir patojenle birlikte verilmştir?

- Doğru cevap: E**
- A) İzoniazid ve Rifampin
 - B) Sülfonamid
 - C) Primetamin+Sülfonamid
 - D) Asiklovir
 - E) Trimetoprim+sülfametoksazol

6. Sülfametoksazol ile sinerjistik etki gösteren aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: B**
- A) İzonyazid
 - B) Trimetoprim
 - C) Kloramfenikol
 - D) Klindamisin
 - E) Eritromisin

7. Aşağıdakilerden hangisi uzun etkili sülfonamid türevi antibakteriyeldir?

- Doğru cevap: B**
- A) Sülfasalazin
 - B) Sülfadoksin
 - C) Sülfadiazin
 - D) Sefotaksim
 - E) Seftraksion

18. DNA hasarı oluşturan etki gösteren ve pulmoner fibrozis, demyelinizasyon gibi yan etkileri olan ürtner antiseptik asgüdakilere hangisi aşıdır?

- Doğru cevap: C**
- A) Azitromisin
B) Ampisilin
C) Nitrofurantoin
D) Methenamin
E) Moksifloksasin

19. Asgüdakilere hangisi inhalasyon tedavisinde ve profilaksisinde kullanılır?

- Doğru cevap: A**
- A) Raksibacumab
B) Palivizumab
C) Omalizumab
D) Denosumab
E) Ranibizumab

20.

I. Gentamisin
II. Klaritromisin
III. Azitromisin
IV. Daptomisin
V. Moksifloksasin

Böbrek yetmezliği gelişen bir hastada asgüdakilere antibiyotiklerden hangilerinin kullanılmasında sakıncalı olabilir?

- Doğru cevap: B**
- A) I ve II
B) I, II ve IV
C) I, III ve V
D) II, IV ve V
E) III, IV ve V

13. Asgüdakilere antibiyotiklerden hangisi hücre geçirilmesini etkileyerek antibakteriyel etki gösterir?

- Doğru cevap: E**
- A) Teikoplanin
B) Doksisiklin
C) Mezlosilin
D) Telitromisin
E) Metronidazol

14. Asgüdakilere antimikrobial ajanlardan hangisi aerobik bakterilere etkili değildir?

- Doğru cevap: B**
- A) Minosiklin
B) Tindazol
C) Rifampin
D) Sikloserin
E) Teikoplanin

15. Oral metronidazolün yan etkisi olmayan asgüdakilere hangisi aşıdır?

- Doğru cevap: D**
- A) His kusuru
B) Ağzda metalik tat
C) Bulantı, kusma
D) Mesane atonisi
E) Disüfiram benzeri reaksiyon

16. Asgüdakilere antibiyotiklerden hangisi sadece gram (-) bakterilere karşı etkilidir?

- Doğru cevap: E**
- A) Daptomisin
B) Vancomisin
C) Minosiklin
D) Linezolid
E) Kolistin

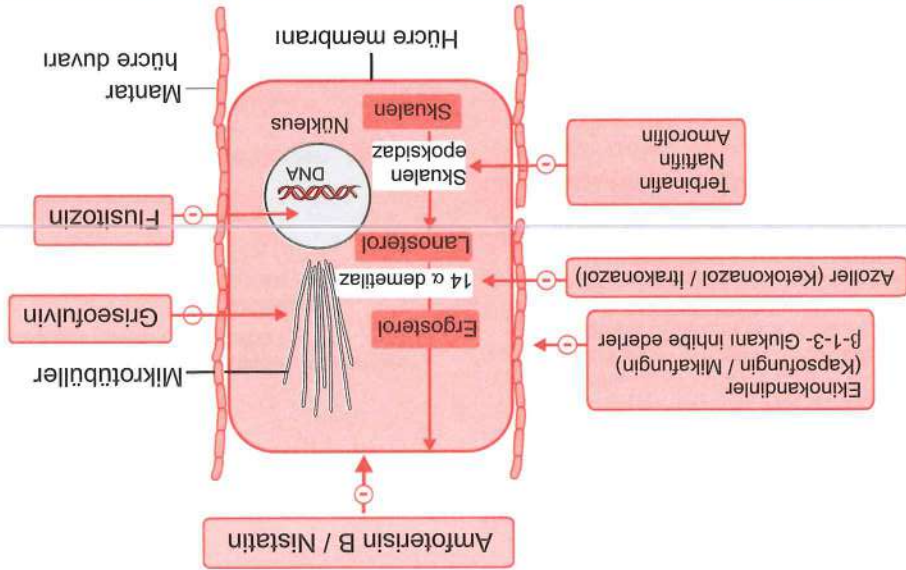
17. Asgüdakilere hangisi etkisini hücre membran permeabilitesini artırarak gösteren ilaçlardan biri değildir?

- Doğru cevap: E**
- A) Daptomisin
B) Amfoterisin B
C) Nistatin
D) Polimiksin B
E) Meropenem

Sistemik ve topikal olmak üzere iki ana grupta toplanırlar.

MANTAR İLAÇLARI

Antifungal ilaçların etki mekanizmaları



Amfoterisin B (iv)

- Mantar hücre **membranında ergosterole** bağlanarak **porlar** açar. **Fungusit** etki gösterir.

Klinik Kullanım

- Amfoterisin B **fungusit** etkilidir ve **geniş spektrumlu** bir mantar ilacıdır.
- **Nötropenik kanser** hastalarında geniş spektrumlu **antibiyotik tedavisine** karşı yanıt **vermeyen** vakalarda amfoterisin B ampirik olarak kullanılabılır.
- Korneal ülserler, keratit ve gözde fungal endoftalmi tedavisinde intraoküler kullanımı mevcuttur.
- **Dermatofitlerin tedavisinde** kullanılmaz.

Farmakokinetik Özellikler

- Amfoterisin B intravenöz yolla kullanılır. **SSS'ye geçişi oldukça azdır**. Mantarlara bağlı menenjitlerin tedavisinde **intratekal** kullanımı da mevcuttur.
- Yarılanma ömrü 15 gündür.
- **Azol grubu** antifungalilerle **kombine** kullanılmaz.

Yan Etkiler

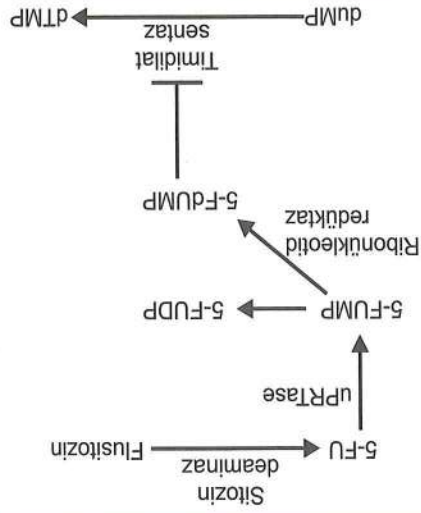
- Ateş ve titreme
- **Renal hasar** en önemli toksik yan etkisidir (lipozomal formlarının nefro toksik etkisi daha düşüktür). Azotemi, **renal tubüler asidoz**, **potasyum** ve **magnezyum kaybı** görülebilir.
- **Epileptik nöbetler**
- Anemi

Flusitozin (oral)

Etki Mekanizması

- Fungal hücrelerde bulunan **sitozin deaminaz** enzimi tarafından 5-FU'ya daha sonra da aktif metaboliti fluororudin tiritofata (FUTP) gevrilir ve **mantar hücrelerinde DNA ve RNA** sentezini baskılar. Sitozin deaminaz memeli hücrelerinde yoktur.

Flusitozinin metabolizması ve etki mekanizması



Farmakokinetik Özellikler

- SSS'ye ve göze yüksek oranda geçiş yapar.

Klinik Kullanım

- Flusitozin tek başına kullanılmaz. Genelde amfoterisin B veya itraconazol ile kombine kullanılır.

Yan Etki

- Kemik iliği depresyonu, bulantı kusma, diyare, toksik enterokolit tablosu görülür.

Azol Grubu Antifungaliler

- İtraconazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol, isavuconazol ve ketokonazolun sistemik kullanımı mevcuttur.

Etki Mekanizması

- Mantar hücrelerindeki bir CYP (P450) enzimi olan 14- α -sterol demetilaz (CYP) enzimini inhibe ederek sitoplazma membranı için gerekli ergosterol biosentezini baskılarlar. Ayrıca 14- α -metilsterol birikimine neden olarak mantar hücrelerinin büyümesini de inhibe ederler.

- Bazi azoller ise topikal kullanımda direkt mantar hücre membranında permeabilite artışı oluşturmalar.

- Amfoterin B ile kombine kullanılmazlar.

Klinik Kullanım

- Sistemik ve dermatofit mantar enfeksiyonu tedavisinde kullanılırlar.

Yan Etkiler

- Karaciğer enzimlerinde bozukluklar, hepatit ve gastrointestinal rahatsızlıklar bütün azol grubunda görülür.
- Sitokrom P450 enzimlerini değişik oranda inhibe ederek ilaçların plazma seviyelerinde artışa neden olabilmeler. Bu inhibisyonu en fazla ketokonazol, en az flukonazol oluşturmalar.

İlaçlar**Ketokonazol (oral / topikal)**

- Kullanımı sırasında CYP enzimlerini ve steroid sentezini baskılar. Antandrogeniktir. Cushing hastalığı tedavisinde ve puberte prekoks sendrom tedavisinde kullanılabılır.

İtrakonazol (oral-iv)

- Dekompanse hastalarda kalp yetmezliğine neden olabilir. Steroid sentezini baskılamaz.

Flukonazol (oral-parentral)

- SSS'ye yüksek oranda geçiş gösterir. Diğer azollerin tersine hepatik yolla değil renal yolla atılır.
- Hepatik mikrozomal enzimlerini en az inhibe eden ve ilaç etkileşimini en az oluşturan azol grubudur.

- Terapötik indeks en geniş azoldür.

Vorikonazol (oral – parentral)

- İnvasiv aspergillozis tedavisinde vorikonazol ilk tercihtir ve amfoterisin B'den daha etkilidir.

Posakonazol (oral)

- En geniş spektrumlu azoldür. Zigomikozis ve mukormikozise karşı en etkili azol grubu antifungaldir.

Isavuconazol (oral-iv)

- Ön ilaçtır. Esteraz enzimi tarafından aktiveştirilir.
- Yarı ömrü 100 saattir.

Ekinokandinler (iv)

- Kaspofungin, mikafungin, anidulafungin (en uzun)

- Kaspofungin: takrallimus mikafungin: sirolimus seviyesini artırabilir. Anidulafungin ilaç etkileşimine girmez.

Etki Mekanizması

- Mantar hücre duvarında **B(1-3) glukcan** sentezini baskılayarak antifungal etki gösterir.
- SSS'ye geçmezler.

- Amfoterisin B ve vorikonazole dirençli invaziv aspergillozis tedavisinde kaspofungin kullanılır.

Grisеоfulvin (oral)

- Grisеоfulvin oral kullanılır ve **keratin** içeren hücrelerde **depolanır**, bu nedenle **etkisi geç** başlar.

- Sag, deri ve tırnaklarda oluşan **dermatofit** enfeksiyonlarının sistemik tedavisinde kullanılan **fungustatik** ilaçtır.

Etki Mekanizması

- Mantar hücrelerinde mikrotübüler proteinlere bağlanarak mitoz iğciklerini ve mitozu **inhibe** eder.

Yan Etkiler

- Disülfiram benzeri reaksiyon

Terbinafin (oral - krem - sprey)

- Alilamin yapısındadır.

- Mantar hücrelerindeki **squalen epoksidaz** enzimini bloke ederek mantar için toksik olan squalen birikimine neden olur ve **ergosterol sentezini baskılar**.

- Keratinize dokularda griseofulvin benzeri depolanır. **Dermatofitlerden** özellikle tırnak **onikomikozis** tedavisinde **oral** kullanılır. Fungusit etkilidir.

- Gebelik kategorisi B'dir.

TOPİKAL KULLANILAN MANTAR İLAÇLARI

- **Azol grubu antifungaliler:** Milikonazol, Klotrimazol, Ketokonazol, Ekonazol, Terkonazol, Butokonazol, Tiookonazol, Oksikonazol, Sulikonazol, Sertakonazol.

- Milikonazol ve klotrimazol topikal olarak vulvovajinal kandidiazis tedavisinde kullanılır.

- **Nistatin:** Amfoterisin B benzeri etki ile **membranda portlar açar. Keratinize, kalınlaşmış deri ve tırnaklara** etkisizdir. Çok toksik olduğu için topikal kullanılır. **Dermatofit tedavisinde kullanılmaz. Sadece orofarengeal ve vajinal candidiazisin lokal tedavisinde kullanılır.**

- Haloprogin

- Tolnaftate

- Siklopiroks olamin

- **Terbinafin:** Krem formu tinea pedis, cruris ve onikomikoz tedavisinde kullanılır.

- **Naftifin:** Squalen 2, 3-epoksidaz enzimini inhibe ederek topikal mantarların tedavisinde fungusit etki sağlar. Kutanöz kandidiazis tedavisinde de kullanılır.

- **Butenafin:** Terbinafine benzer etki mekanizması ve spektrumu vardır.
- Undesilenik asid
- Benzoik asid - salisilik asid
- **Tavaborol:** oksabrol türevidir. Lözil-tRNA sentezi ve **protein sentezini baskılayarak** fungusit etki oluşturmaz. Onikomikoz tedavisinde topikal kullanılır.

Mantar hastalıklarının tedavisi			
Sistemik mantar tedavisi	ilaçlar	Yüzeyel mantar tedavisi	ilaçlar
Blastomikozis, SSS tutulumu var, hızlı ilerleyen	Amfoterisin B	Vulvovajinal Candidiazis	Oral: Flukonazol Topikal: Butokonazol, mikonazol, klotrimazol, nistatin
Blastomikozis, SSS tutulumu yok, yavaş ilerleyen	İtrakonazol		
Coccidioidomikozis (progresif)	Amfoterisin B, İtrakonazol, Flukonazol	Orofarengeal Candidiazis	Oral flukonazol, İtrakonazol Topikal: Nistatin, klotrimazol
Coccidioidomikozis (sessiz)	İtrakonazol, flukonazol		
Coccidioidomikozis (meningeal)	Flukonazol İntratekal Amfoterisin B		
Kandidiyazis (derin invaze)	Amfoterisin B Flukonazol Vorikonazol Kaspofungin Mikafungin Anidulafungin		
İnvaziv aspergillozis	Vorikonazol Amfoterisin B	Kutanöz Candidiazis	Topikal: Amfoterisin B, klotrimazol, mikonazol, ketokonazol, nistatin
Kriptokok neoformans menenjit (AIDS başlangıcı veya non-AIDS)	Amfoterisin B + flusitozin		
Kriptokok neoformans menenjit (AIDS'te idame)	Flukonazol		
Pulmoner / SSS tutulumu olmayan / AIDS'te hastalarda Histoplazmozis	İtrakonazol	Diğer yüzeyel mikozlar (ring form)	Sistemik: Terbinafin, griseofulvin, İtrakonazol
SSS histoplazmozisi	Amfoterisin B	Diğer yüzeyel mikozlar (ring form)	Topikal: Terbinafin, tolnaftat, butenafin, ciclopirox, mikonazol, klotrimazol, ketokonazol, oksikonazol, sulkonazol, sertakonazol, naftifin, sertakonazol, halopirigin, naftifin
Mukormikozis	Amfoterisin B		
Pseudallescheriazis	Vorikonazol, İtrakonazol		
Kutanöz Sporotrikozis	İtrakonazol		
Ekstrakutanöz Sporotrikozis	Amfoterisin B, İtrakonazol		
İmmün yetmezlikte profilaksi	Flukonazol, posakonazol, mikafungin		
İmmün yetmezlikte ampirik profilaksi	Amfoterisin B, kaspofungin, flukonazol		

METRONIDAZOL / TINIDAZOL / ORNIDAZOL

- Metronidazol **anaerob** bakteriler, anaerob protozoalara karşı etkin antibiyotiktir. Aerobiklere karşı etkili değildir. Tinidazol ve ornidazol türevleridir. Oral, iv, topikal ve intravajinal kullanımı mevcuttur.
- Metronidazolun oral biyoyararlanımı %99'dur. SSS'ye geçiş gösterir.

METRONIDAZOL / TINIDAZOL / ORNIDAZOL ÖZELLİKLERİ

Etki mekanizması

- Metronidazol **ön ilaçtır**. Nitro grubunun anaerob bakteriler tarafından redükatif aktivasyona uğraması sonucu **nitro radikal** anyonu oluşturur ve oluşan radikaller DNA hasarı yaratarak duyarlı mikroorganizmaları öldürür.

Klinik Kullanım

- **T. vaginalis tedavisi**
- **E. histolytica kökenli amibiyaz tedavisi**. Amibik kolit ve amibik karaciğer apsesi dahil.
- **Giardiazis tedavisi**
- **Pseudomembranoz enterokolit tedavisi**
- **Anaerob** ve mikroaerofilik bakterilerin tedavisi: Bacteriodes, Clostridium, Helicobacter enfeksiyonlarının tedavisi
- **Crohn hastalığında perianal fistül tedavisi**

Yan Etkiler

- **Disüfiram** benzeri reaksiyonlar
- Ürtiker, flushing, ellerde uyuşma, ağzda metalik tat
- Dilde kılınma (papilla hipertrofisi)
- Ataksi, ensefalopati

ANTİPROTOZOAL İLAÇLAR

AMİBİAZİS TEDAVİSİ

Metronidazol / Tinidazol / Ornidazol

- Ekstraluminal amibiyaz tedavisinde ilk tercihtir. Hem lümen hem de dokuya etkilidir.
- **Trofozoitlere etkili** iken **kistlere etkili** değildir.

Emetin / Dihidroemetin

- Dihidroemetin emetinin sentetik analogudur. Bu iki ilaç **E. histolytica'nın doku tipine** etkilidir.
- Amipe bağlı **karaciğer absesi** tedavisinde **metronidazolun toksik alternatifi**dir.
- **Klorokin**: Amipe bağlı **karaciğer absesi** tedavisinde kullanılabılır.

Diloksanit furoat

- Oral kullanılır. Asemptomatik enfekte hastaların tedavisinde kullanılır. Gebelikte kullanılmaz. **Lümene etkilidir**.

Paromomisin (oral)

- Bağışırakta emilimi olmayan aminoglikozittir. **Lümeni etkilidir.**

Iodoquinol (oral)

- Tiroid hastalığında, iyoda alerjik hastalarda ve renal hastalıklarda kullanılmaz. **Lümeni etkilidir.**

Amibiyaz Tedavi Protokolleri

- **Asemptomatik taşıyıcıların tedavisi: Sadece lümeni etkili ilaçlar kullanılır.** Bunlar; diloksanit furoat, iodoquinol, paromomisin'dir.

- **Hafif intestinal enfeksiyon tedavisi: Metronidazol veya tinidazol + lümeni etkili ilaçlar.** Tetrasiklin ve eritromisin de alternatif olarak lümeni etkili ilaçlara kombine olarak kullanılabilir.

- **Ciddi intestinal enfeksiyon tedavisi:** Hafif intestinal enfeksiyona tedavisine ek olarak dihidroemetin veya **emetin tedavisi** eklenir.

- **Hepatik apse tedavisi:** Metronidazol / tinidazol / klorokin / dihidroemetin / emetin + lümeni etkili ilaç

Antiprotozoal ilaçlar		
Protozoal etkenler	İlk seçenek ilaç	Alternatif ilaç
Giardia lamblia	Tinidazol - Metronidazol	Albendazol-furazolidon / Nitazoksanid
Leishmania	Sodyum stibogluconat	Meglumine-antimonat/pentamidin / amfoterisin B, paromomisin
Trichomonas	Metronidazol	Tinidazol
Pneumocystis jiroveci (P. carinii)	Trimetoprim-sulfametoksazol	Klindamisin+primakin, pentamidin (inhalasyon)/trimetoprim-dapson / spiramisin (gebe) / Atovakunon
Toxoplasma gondii	Primetamin+sulfadiazin+folinik asid Primetamin+klindamisin+folinik asid	Primetamin veya trimetoprim-sulfametoksazol ile azitromisin, klaritromisin, atovakunon, dapson kombine edilebilir. Spiramisin: Gebelikte kullanılır.
Trypanosoma brucei rhodesiense (Doğu Afrika tip) Erken evre	Suramin	Pentamidin
Trypanosoma brucei rhodesiense (Doğu Afrika tip) SSS tutulumu	Melarsoprol (SSS tutulumu-ileri evre)	Eflornitin
Trypanosoma brucei gambiense (Bati Afrika tip) (Erken evre)	Pentamidin (erken evre)	Suramin / eflornitin
Trypanosoma brucei gambiense (Bati Afrika tip) SSS tutulumu	Eflornitin (SSS tutulumu-ileri evre)	Melarsoprol, eflornitin-nifurtimoks

devamı →

Antiprotozoal ilaçlar (devamı)

Protozoal etkenler	İlk seçenek ilaç	Alternatif ilaç
Trypanosoma cruzi (Chagas hastalığı / Amerikan tripanozomiasisi)	Nifurtimoks	Benznidazol
Balantidium coli	Tetrasiklin	Metronidazol
Crptosporidiozis	AIDS hastalarında antiretroviral tedavi Nitazoksanid	Azitrromisin Paromomisin
Babesia	Klindamisin + kinin (şiddetli hastalık) Azitrromisin + Atovokuan (hafif-orta hastalık)	Primetamin + folinik asid
Isospora belli	Trimetoprim-sulfametoksazol	Primetamin + folinik asid
Microsporidia	Albendazol	Fumagillin
Cyclospora cayentanensis	Trimetoprim-sulfametoksazol	
Dientamoeba fragilis	İyodokinol	Tetrasiklin / Paromomisin

SITMA TEDAVİSİ

SITMA TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Malaria tedavisinde kullanılan ilaçlar						
Grup	İlaçlar	Sporozoit	Primer karaciğer tutulumu	Hipnozite	Aseksüel kan eritrositik evresi	Gametosit
1.	Artemisinin türevleri	-	-	-	+++++	+
1.	Klorokin	-	-	-	+	+/-
1.	Meflokin	-	-	-	+	-
1.	Kinin / Kinidin	-	-	-	+	+/-
1.	Primetamin	-	-	-	+	-
1.	Sulfodoksin	-	-	-	+	-
1.	Tetrasiklin	-	-	-	+	-
2.	Atovokuan / Proguanil	-	+	-	+	+/-
3.	Primakin	-	+	+	-	+

-: Etkisiz, +: Çok etkili, +/-: Az-orta etkili

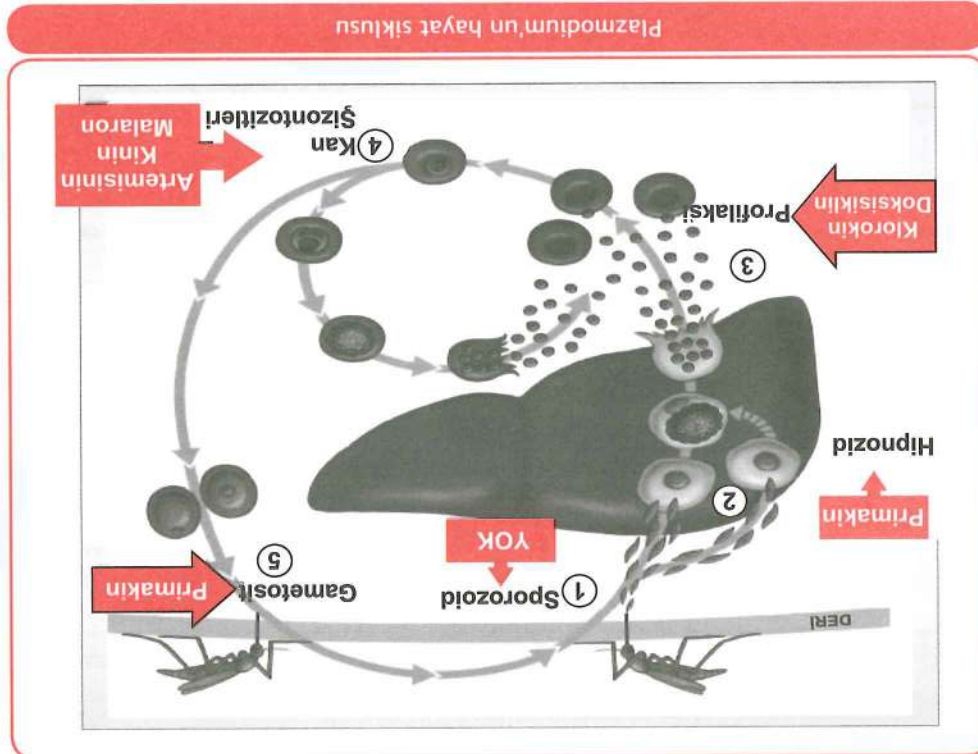
- Sıtma tedavisi dışında **sıtma profilaksisinde ve amibik karaciğer apse** tedavisinde kullanılır.
- **Van Etkiler: Retinopati** (gözde melanine sekestre olur), hipotansiyon, aritmi
- Gebelerde güvenlidir.

Klorokin

İLAÇLAR

İlaç	Etki mekanizması
Sulfadoksın / Dapson	Dihidropteroat sentaz inhibisyonu
Primetamin / Proguanil	Dihidrofolat reduktaz inhibisyonu Folik asid metabolizmasını antagonize ederler.
Klorokin, Kinin, Meflokin, Amodiaquin, Lumefantril	Plazmodyumun sindirim vakuolünde hemoglobine bağlanıp, hemoglobinin yıkım ürünü hem'in hemozine polimerizasyonunun inhibisyonu ve sonucunda serbest hem birikimine bağlı toksisite
Doksisisiklin / Klindamisin	Protein sentez inhibisyonu
Atovakvon	Parazitte mitokondriyel elektron transportunu bozarak ve ubiquinonun rejenerasyonunu engelleyerek etki oluşturur.
Artemisinin ve türevleri	Radikal oluşturarak etki gösterir. İlaçın peroksit bağının indirgenmiş hem-demir tarafından kesilmesi sonucu parazitte asidik yapıda sindirim vakuolu oluşurması da etki mekanizmaları arasındadır.

SITMA İLAÇLARININ ETKİ MEKANİZMALARI



Kinin/Kinidin

- **Falciparum malarya** tedavisinde özellikle ciddi vakalarda paranteral kullanılır. Malarya kemoprofilaksisinde genelde etkili olmasına karşın tercih edilmez.

Yan Etkiler

- **Ginkonizm tablosu:** baş dönmesi, kulak gınlaması, görme azalması

Artemisinin ve türevleri (Artesunat, artemether)

- İnsandaki **bütün Plasmodium** türevlerine karşı etkili kan parazitoidleridir.
- Artemisininin karşı direnç henüz gelişmemiştir. Kısa etkilere nedeniyle **akut tedavide etkilidirler, profilakside kullanılmazlar.**

Atovakuan

- Ubikinin analogudur, parazitte **mitokondrideki elektron transportunu bozarak** ve ubikininonun rejenerasyonunu engelleyerek etki oluşturur.
- Proguanil ile kombine falciparum malaryasının tedavi ve profilaksisinde kullanılır. **Dünya üzerinde tüm bölgelerde profilakside kullanılır (doksisisiklin gibi).**

Meflokin

- **Klorokine dirençli falciparum** profilaksi ve tedavisinde kullanılır. Psikoz ve epileptik nöbet oluşumuna neden olur.

Primakin

- **P. vivax ve P. ovale kür oluşturmamak** için eritrositik evreye etkili ilaçlar dışında, karakter **hipnozotlerine** de etkili primakin ve daha aktif ve yavaş metabolize olan türevleri **etakuin ve tafenoquin** tedavide eklenmelidir.

KEMOPROFILAKSİ İLAÇLARI

Malarya profilaksisinde kullanılan ilaçlar	
Klorokin	Dirençli olmayan P falciparum
*Atovakuan + proguanil (malaron)	Klorokinine dirençli P falciparum
*Doksisisiklin	Klorokinine dirençli P falciparum
Meflokin	Klorokinine dirençli P falciparum
Primakin	P vivaks ve P ovale enfeksiyonlarının terminal profilaksi

*: Dünya üzerindeki tüm coğrafi bölgelerde sıtma profilaksisinde kullanılırlar.

HAYATI TEHDİT EDEN P. FALCIPARUM SITMASININ TEDAVİSİ

- **Artemeter + Lumefantrin**
- **Artesunat + Amodiaquin / Meflokin / Sulfadoksın-Primetamin**
- **Atovakuan + Proguanil**
- Kinidin
- Doksisisiklin
- Klindamisin

SITMA TEDAVİSİNDE KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR

İlaçlar	Kullanım
Amodiaquin	Klorokine dirençli falciparum tedavisi
Doksisisiklin	Meflokin ve klorokine dirençli P. falciparum sitma profilaksisi Dünya üzerinde tüm bölgelerde profilakside kullanılır.
	Artemeter ile kombine klorokine dirençli P falciparum sitma tedavisi
Halofantrin / Lumefantrin	Klorokine dirençli P. falciparum tedavisinde kullanılır. Artım, konvülsiyon oluşturmaz.
Sulfadoksin - primetamin (fansidar)	Klorokine dirençli falciparum tedavisi, gebelikte önleyici tedavi. Direnç nedeniyle nadiren kullanılır.
Kлиндамisin	Sitma tedavisi profilaksisi. Gebe ve çocukta kullanılabılır.
Azitromisin	Sitma profilaksisi. Gebe ve çocukta kullanılabılır.
Meflokin	Klorokine dirençli falciparum tedavi ve profilaksisinde kullanılır. Psikoz ve epileptik nöbet oluşturmaz.
Pironaridin	Akridin baz yapısındadır. Artesunat ile kombine falciparum sitması tedavisinde kullanılır.

GEBELİKTE KULLANILABİLEN SITMA İLAÇLARI

- Klorokin / Hidrokisklorokin
- Kinin / Kinidin
- Meflokin
- Artemisinin ve türevleri
- Klindamisin
- Azitromisin / Spiramisin
- Sülfadoksin – primetamin
- Proguanil

ANTIHELMİNTİK İLAÇLAR

Helminthler nematodlar, trematodlar ve sestodlar olmak üzere 3 ana gruba ayrılırlar.

Helminthler	Nematodlar	Trematodlar	Sestodlar
• Ascaris lumbricoides • Trichuris trichiura • Necator americanus • Ancylostoma duodenale • Strongyloides stercoralis • (strongyloidiazis etkeni) • Enterobius vermicularis • Trichinella spiralis • Trichostrongylus • Ancylostoma caninum/brasiliense • Toxocara canis/cati	• Fasciolopsis buski • Fasciola hepatica • Heterophyes	• Schistosoma haematobium • Schistosoma mansoni • Schistosoma japonicum • Clonorchis sinensis • Paragonimus westermani • Fasciola hepatica • Fasciolopsis buski	• Taenia saginata • Taenia solium • Diphylobothrium latum • Hymenolepis nana • Echinococcus granulosus • Echinococcus multilocularis

NEMATOD TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- Mebendazol
- Albendazol
- Tiabendazol
- Piantel pamoat
- Piperazin
- Levamizol
- Tetraikloretilen

Nematod tedavisi	
Nematodlar	Tedavi
• Ascaris lumbricoides	Albendazol / Mebendazol / Piantel pamoat
• Trichuris trichiura	Albendazol / Mebendazol
• Necator americanus	Albendazol / Mebendazol / Piantel pamoat
• Ancylostoma duodenale	Albendazol / Mebendazol / Piantel pamoat
• Strongyloides stercoralis	Ivermektin
• Enterobius vermicularis	Mebendazol / Piantel pamoat
• Trichinella spiralis	Mebendazol / Albendazol / Steroid
• Trichostrongylus	Piantel pamoat / Mebendazol
• Angiostrongylus cantonensis	Tiabendazol
• Kutanöz larva migrans	Albendazol / Ivermektin
• Visseral larva migrans	Albendazol

Benzimidazol Grubu İlaçlar

Albendazol, mebendazol, tiabendazol

Etki Mekanizması:

- Helminlerdeki tübülünin polimerizasyonunu engelleyerek, **mikrotübül sentezini baskırlar.**
- Helminlerde mikrotübüller aracılığı ile oluşan glukoz geri alımı gibi fonksiyonları baskırlar.
- **Mitokondrial fumarat redüktaz enzimini inhibe ederler.**
- Oksidatif fosforilasyonda kenetlenmeyi inhibe ederler.

İlaçlar

Albendazol

- **Nematod ve sesto / (Echinococcus granulosus, sistiserkozis ve nörosistiserkozis) tedavisinde etkilidir.** Lipofiliktir, BOS'a, hıdatik kistlere ve tüm dokulara yaygın dağılım gösterir. Yağlı yiyecekler emilimini artırır, aktif metabolitine dönüşerek etki oluşturun.
- Pansitopeni ve karaciğer enzim yüksekliği gözlenebilir.

Mebendazol

- Enterobius vermicularis
- Ascaris lumbricoides
- Trichuris trichiura
- Necator americanus
- Ancylostoma duodenale
- Trichinosis

Agranülositozis ve karaciğer enzim yüksekliği gözlenir. **İki yaş altı çocuk, gebe ve sirozu olan hastalarda kullanılmaz.**

Tiabendazol

- **Kutanöz larva migrans** tedavisinde topikal olarak kullanılır.

Pirantel Pamoat

- Ascaris lumbricoides, Necator americanus ve diğer bazı nematodlarda kullanılır.

Etki mekanizması

- **Depolarizan nöromusküler bloker** ve kolinesteraz enzim inhibitörüdür. Parazite katyon kanallarını açarak nikotinergik reseptörlerin devamlı uyarılmasına bağlı **spastik felç** oluşturur.
- Gebelerde güvenlidir.

Piperazin

- **GABA A reseptör** agonisti etkisi ile klor kanallarını açarak **flask paralizi** yaratır. Gebelerde kullanılmaz.

Levamisol

- **Nikotin benzeri etki** ile nöromusküler kavşağı önce uyandır sonra felç eder (**spastik felç**). İmmünstimulan etkisi vardır. Kolon kanseri tedavisinde kullanılır.

Tribendimidin:

Nikotinergik reseptör agonistidir. Nematodlardan, A. lumbricoides, T. trichiura ve ayrıca trematodlardan C. sinensis tedavisinde kullanılır.

Spastik felç oluşturanlar	Flask felç oluşturanlar
• Pirantel pamoat • Levamisol • Prazikuantel • Tribendimidin	• Piperazin

Etki mekanizmaları, birbirinin tersi olanların birlikte kullanılması uygun değildir.

FİLYARAZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Filyarya tedavisi	Filyaryalar (doku nematodları)	Tedavi
	• Wuchereria bancrofti • Onchocerca • Dracunculus medinensis • Loa Loa • Brugia malayi	• Dietilkarbamazin / Doksisiklin • Ivermektin/ Doksisiklin • Metronidazol / mebendazol • Dietilkarbamazin • Dietilkarbamazin

Dietilkarbamazın Sırat

Etki mekanizması

- **Mikrofilaryaları immobilize edip, yüzey yapılarında değişiklik yaratır.**
- Helmintin arasidonik asid metabolizmasını bozar.

Klinik Kullanım

- Kandaki mikrofilaryaları hızla yok eder, lenfatiklerdeki parazitlere karşı etkisi sınırlıdır. **Wuchereria bancrofti, loa loa ve Brugia malayi**'de ilk tercih ilacıdır.

- **Strongiloidiazis** (Strongyloides stercoralis) ve **onkoserkazis** (Onchocerca volvulus) tedavisinde kullanılır. **Pediculus** enfestasyonunda **topikal** olarak kullanımı vardır. Aynı zamanda **akarlara** karşı **oral** yoldan kullanımı önerilmektedir.

Etki mekanizması

- **Glutamat ve GABA bağımlı klor** kanallarını açarak hiperpolarizasyon sonucu oluşan **paraliz** sonucunda paraziti inaktive eder.

Yan etki

- Onchocerca volvulus tedavisi sırasında filaryaların ölümü sonucu **MAZOTTI reaksiyonu** oluşabilir.
- **Mazotli reaksiyonu: Ates, somnolans, rash, hipotansiyon, lenfanjit ve bronkospazm** görülür. **Dietilkarbamazin, ivermektin ve suramin** kullanımı sonucu oluşabilir.

SESTOD TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Sestod tedavisi	
Sestodlar	Tedavi
• Taenia saginata	► Prazikuantel* / Niklozamid
• Taenia solium	► Prazikuantel / Niklozamid
• Diphyllibothrium latum	► Prazikuantel* / Niklozamid
• Hymenolepis nana	► Prazikuantel
• Echinococcus granulosus	► Albendazol
• Echinococcus multilocularis	► Albendazol
• Sistiserkozis	► Albendazol
* Tenia saginata ve diphyllibothrium latum tedavisinde prazikuantel birinci tercih, niklozamid ikinci tercih (Goodman and Gillman Workbook sayfa 541, 2016). (NOT: Mikrobiyoloji notlarına göre Tenia türlerinde, sistiserkozis olmadığı, seçilecek ilk tedavi olarak niklozamid; D.latum ve H.nana'da her iki; kist hidatik ve sistiserkozis ise prazikuantel veya albendazoldür.)	

Prazikuantel

- **Trematod** enfeksiyonlarında (özellikle Schistosoma) ve **sestod enfeksiyonlarının goğunda** kullanılır. Sistiserkozis tedavisinde albendazolün alternatiftir. Prazikuantel oküler sistiserkoziste kontrendikedir.

Etki mekanizması:

- Hücreye **kalsiyum girişi**ni arttırarak uzamış kas kasılmasına ve **spastik felce** neden olur ve parazitler tutunma yerlerinden koparak (mesane, karaciğer, bağırsak) atılırlar.

Niklozamid

- Sestod enfeksiyonlarında prazikuantele alternatifi olarak veya prazikuantelle birlikte kullanılır.

Etki mekanizması

- Parazitte **oksidatif inhibisyonu oluşturunca** veya ATP'az aktivitesini arttırarak yetişkin parazitleri hızla öldürür.
- **Taenia solium'a karşı etkili olmakla birlikte** parçalanmış parazitten çıkan yumurtalara karşı etkisizdir. Yumurtalar bağırsak lümeninde larvaya dönüşerek **sistiserkozis** denen tehlikeli **enfeksiyona dönüşebilir**. Bu nedenle laksatif ile kullanılır.

TREMATOD TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Trematod tedavisi	
Trematodlar	Tedavi
• Schistosoma haematobium	• Prazikuantel / Metrifonat
• Schistosoma mansoni	• Prazikuantel / Oksamnikiuin*
• Schistosoma japonicum	• Prazikuantel
• Clonorchis sinensis	• Prazikuantel
• Paragonimus westermani	• Prazikuantel
• Fasciola hepatica	• Trilabendazol / Bithionol
• Fasciolopsis buski	• Prazikuantel / Niklozamid
• Heterophyes heterophyes	• Prazikuantel / Niklozamid
• Paragonimus Westermani	• Prazikuantel / Bithionol
* Epilepsi oluşturur.	

Prazikuantel

Metrifonat

- Sadece Schistosoma haematobium'a etkili kolinesteraz inhibitörü organofosfattır.

Yan etkiler

- Asetilkolin birikimine bağlı kusma, diyare, terleme, bronkospazm görülebilir. Kas gevşeticilerle ve kolinesteraz etkisini artıran inspektislerle kullanılmaz.

Gebelerde kullanılmaz.

ANTİMİKOBAKTERİYEL İLAÇLAR

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN 1. SIRA İLAÇLAR

- Tüberküloz tedavisinde izoniazid, rifampin kombinasyonunu duyarlı bakterilerde 9 ayda %98 kür sağlar. Bu tedaviye **pirazinamid eklenmesi** etkinliği değiştirmeden **tedavi süresini 6 aya indirir.**
- Gebelerde **izoniazid + etambutol** kullanılabilir.

Antitüberküloz ilaçlar	
İlk aşama ilaçlar	İkinci aşama ilaçlar
• Izoniazid • Rifampin • Etambutol • Pirazinamid	• Amikasin / kanamisin / streptomisin • Aminosalisilik asid • Rifabutin • Rifapentin • Levofloksasin • Siprofloksasin • Etonamid • Sikloserin • Klofazimin • Kapreomisin

Tüberküloz ilaçlarının etki mekanizmaları

Hücre duvar sentezini baskılayanlar	Hücre membran sentezini baskılayan	Protein sentez inhibitörleri	RNA sentez inhibitörleri	DNA sentez inhibisyonu	Folat sentez inhibitörleri	Adenozin 5-trifosfat (ATP) sentaz inhibitörü
INH: Ağıl taşıyıcı protein redüktaz /InhA inhibisyonu ve beta ağıl taşıyıcı protein sentaz /KasA inhibisyonu Etionamid: Ağıl taşıyıcı protein redüktaz /InhA inhibisyonu. Sikloserin: Alanin rasemaz inhibitörü / D-alanin analogu Etambutol: Arabinozil transferaz inhibisyonu PA-824	Pirazinamid (yağ asidi sentaz 1 enzim inhibisyonu)	Amnoglikozidler (streptomisin, kanamisin, amikasin) Kaproemisin Linezolid Makrolidler: Sadece MAC ⁺ tedavisinde kullanılır.	Rifampisin Rifapentin Rifabutın (DNA bağimli RNA polimeraza bağlanarak etki oluşturlar)	Florokinolonlar (Moksifloksasin / DNA giraz inhibisyonu)	Amnosalisilik asid (PA5) (dihidropteroat sentaz /folP /P2 inhibisyonu)	Bedakuilin: Diğer tbc ilaçları arasında çapraz direnç gözlenmemiştir. Fegsele vücuttan atılır.
MAC ⁺ : Mycobacterium avium kompleks. MAC, M.intracellulare ve M. avium'dan oluşur.						

Izoniazid (INH)

- Yapisal olarak pridoksine benzer. Tüberküloz tedavisinde en etkili ilaçtır.

Klinik Kullanım

- Sadece tüberküloz tedavisinde ve profilaksisinde kullanılabılır. Mycobacterium avium kompleksine etkili değildir.

Farmakokinetik Özellikler

- SSS'ne serum konsantrasyonunun %20-100'u oranında geçer.
- Karaciğerdeki N-asetiltransferaz enzimi tarafından asetilasayona uğratılarak metabolize edilir. Önce faz 2 sonra faz 1'e girer.
- Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Etki Mekanizması

- INH tüberküloz basiline direkt toksik etkilidir fakat basil için katalaz peroksidad (katG) enzimi tarafından radikal oluşturarak toksik formuna dönüşür ve enol ağıl taşıyıcı protein redüktaz (InhA) ve KasA enzimlerini baskılayarak mikolik asit sentezini inhibe eder.

Yan Etkiler

- Hepatit: En yaygın majör yan etkidir.
- Periferik nöropati: Yavaş asetilleyiçi kişilerde görülür. Tedavide pridoksın verilir.
- SSS toksisitesi (psikoz, epileptik nöbet) gözlenebilir. Tedavide pridoksın verilir.
- Pridoksın eksikliğine bağlı anemi

Rifampin**Etki Mekanizması**

- Bakterilerde DNA bağimli RNA polimeraza bağlanarak RNA sentezini baskılar.
- **Alcığır kavitelelerinde ve apselerdeki** bakterilere karşıda etkilidir. SSS'ye inflamasyon varlığında yeterli kadar geçiş gösterir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği doz ayarlamaya gerek yoktur.

Klinik Kullanım

- Tüberküloz tedavisi
- **Lepra** tedavisi
- **Haemophilus influenzae** profilaksi
- **Stafilokoklara** bağlı osteomyelit ve endokardit tedavisi
- **Meningokok** taşıyıcılık tedavisi

Yan Etkiler

- **Kolestatik sarılık**-Hepatitis
- Miyalji, trombositopeni, anemi ile karakterize **grip benzeri** sendrom
- **İdrar, terde kavunıçi renklenme**
- **Sitokrom P450** indüksiyonuna bağlı ilaç etkileşimi

Etambutol

- Tüberküloz menenjitinde SSS'ye geçiş gösterir ve yüksek dozlarda kullanılır.

Yan Etkiler

- **Retinülber nörit**: Görme keskinliğinin azalması, cisimlerde **kırmızı, yeşil renklenme**
- **Hiperürisemi**, eklem ağrısı, konfüzyon, halüsinasyonlar. **Hepatotoksik** değildir.

Pirazinamid

- Ön ilaçtır. Santral Sinir Sistemine meningeal inflamasyonda yeterli oranda geçer. Makrofajlar tarafından uptake edilir ve ilizozomdaki bakterilere karşı etkinlik gösterir **(asid ortamda aktifleşir).**

Yan Etkiler

- Hepatit
- Hiperürisemi / GUT
- **Artraji**

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN 2. SIRA İLAÇLAR**Para aminosalisilik Asid (PAS)**

- Yapısı olarak p-aminobenzoik asite (PABA) ve sülfonamidlere benzer. **GIS'te rifampin absorpsiyonunu azaltıcı etkisi vardır. Dihidropteroat sentaz enzim inhibitörüdür.**
- Folat sentezinin antagonistidir.

Etionamide: Yapı olarak izoniazide benzer.

Kapreomisin: Aminoglikozidlere benzer etki spektrumunu ve yan etkisi vardır. Nefro ve ototoksiktir.

Sikloserin: Periferik nöropati, depresyon, epilepsi, psikotik reaksiyonlar oluşturur.

Fluorokinolonlar: Siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin

Linezolid / Sutezolid: Multi-drug rezistan tbc tedavisinde kullanılır.

Beta laktam Antibiyotikler

(Ertapenem, İmipenem, meropenem faropenem)

Rifabutın (Ansamisin) / Rifapentin: Yapısal olarak rifampine benzer.

Bedakulin

- Adenozin 5'-trifosfat (ATP) sentez inhibitörüdür. Diğer tüberküloz ilaçlarıyla gapraz direng göstermez. Hepatotoksik ve kardiyotoksiktir (QT uzaması). Bakterisit etkilidir.

Amikasin, kanamisin

Bisiklik Nitroimidazoller (Delaminid ve Pretomanid)

Pretomanid: Mikolik asid ve protein sentezini baskılar. Reaktif nitrojen ürünleri oluşturur.

Delaminid: Mikolik asid sentezini baskılar. Reaktif nitrojen ürünleri oluşturur.

Hepatotoksik tbc ilaçları	Nefrotoksik tbc ilaçları
Izoniazid	Streptomisin / Kanamisin / Amikasin
Rifampin	Rifampin
Pirazinamid	Kapreomisin
Etionamid	
PAS (aminosalisilik asid)	

ATIPİK MİKOBAKTERİLERE KARŞI ETKİLİ İLAÇLAR

Mikobakteri enfeksiyonlarının yaklaşık % 10'udur. M. Tüberküloz dışındaki mikobakteriler tarafından oluşturulur.

Tür	Oluşturduğu hastalık	Tedavi
M. avium kompleks	Akciğer hastalığı	Amikasin, azitromisin, klaritromisin, siprofloksasin, etambutol, rifabutın
M. marinum	Granülmatöz deri hastalığı	Klaritromisin, etambutol, rifampin, amikasin, doksisiklin, minosiklin
M. scrofulaceum	Çocuklarda servikal adenit	Makrolid antibiyotikler, amikasin, streptomisin, rifampin
M. ulcerans	Deri ülserleri	INH, rifampin, streptomisin, minosiklin

Atipik mikobakterilere karşı etkili ilaçlar

Lepre İlaçları

- Sulfonlar
- Dapsone (diaminodifenilsulfon)
- Rifampin
- Klofazimin
- Klaritromisin / Minosiklin
- Talidomid

Dapson: Oral kullanılır. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemoliz oluşturur. Kullanımı sırasında eritema nodosum ve methemoglobinemi oluşabilir.

Klofazimin: DNA'ya bağlanarak etki oluşturur. Retiküloendotelyal sistem ve deride depolanır. Deride ve idrarda kırmızıdan siyaha kadar renk değişimi oluşturur. Antiinflamatuar etkiler oluşturur.

Rifampin: Bakterisid etkisi en güçlü lepra ilacıdır.

Talidomid: Lepromatöz leprada oluşabilen eritema nodosum leprozum reaksiyonun tedavisinde steroid ile birlikte kullanılabılır.

SPOT BİLGİLER

- Hücre membranında bulunan ergosterole bağlanarak membran geçirgenliğini artıran antifungal ilaçlar... Amfoterisin B, Nistatin
- Amfoterisin-B, hangi mantarlara karşı etkisizdir... Dermatofit
- Amfoterisin B'nin endikasyonları... Antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen nötropenik ateş, aspergillozis, leishmania, immün sistemi baskılanmış hastalarda görülen sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisi

- Nefrotoksik etkili antifungal... Amfoterisin B
- Hipokalemi yapması nedeniyle dıital duyarlılığını artıran antifungal... Amfoterisin B

- Antibiyotik tedavisine cevap vermeyen nötropenik ateşte ampirik olarak hangisi kullanılır... Amfoterisin B, itrakonazol
- İlaç ateşi ve flebit yapabilen mantar ilacı... Amfoterisin B

- C. neoformans tedavisinde amfoterisin B ile kombine kullanılır... Flusitozin
- Sitozin deaminaz tarafından 5-Fluorasil olarak etkisi gösteren ve timidilat sentetazi inhibe eden antifungal... Flusitozin

- 14 alfa-demetilaz enzimini inhibe eden... Ketokonazol ve diğer imidazoller
- Sitokrom p450 enzimini inhibe eden... Ketokonazol ve diğer imidazoller

- Kronik mukokutanöz kandidiyazis tedavisinde ilk tercih... Itrakonazol
- Steroid hormon sentezini inhibe eden ve erkeklerde jinekoma, kadınlarda ise menstüel düzensizlik yapan antifungal... Ketokonazol
- Mikroozomal enzim inhibisyonu en az yapan ve renal yol ile atılan azol türü... Flukonazol
- Santral sinir sistemine geçebilen azol türü... Flukonazol

- Böbrek yoluyla atılan ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılabilen azol türü... Flukonazol

- Aspergilloz tedavisinde kullanılan ve sıklıkla görme bozukluğuna yol açan... Vorikonazol
- Aspergilloz tedavisinde ilk tercih olarak kullanılır... Vorikonazol

- Amfoterisin B ile birlikte kullanılmaması gereken... Ketokonazol ve diğer imidazoller
- En geniş spektrumlu, zigomikoz ve mukormikoz tedavisinde kullanılan azol... Posakonazol

- Glukan sentezini engelleyerek hücre duvarı sentezini bozan ve amfoterisin-B'ye yanıt vermeyen aspergilloz tedavisinde kullanılan... Kapsosfunjin
- Mikrotübül proteinlerine bağlanarak mitozu inhibe eden antifungal... Griseofulvin

- Sadece dermatofit tedavisinde oral olarak kullanılır... Griseofulvin
- Mikroozomal enzim inhibisyonu yapan ve disülfiram benzeri reaksiyon yapan antifungal... Griseofulvin

- Skualeen epoksidaz enzimini inhibe edip ergosterol sentezini bloke eden ve membranda skualeen birikimine neden olan; dermatofitlere karşı en güçlü ilaçlar... Terbinafin

- Nafitin
- Candida tedavisinde lokal olarak kullanılır, dermatofit de kullanılmayan... Nistatin
- Kutanöz sporotrikozis olgularında tercih edilen... Itrakonazol

- Ekstrakutanöz sporotrikozis tedavisinde tercih edilen... Amfoterisin B
- Mukormikozis tedavisinde tercih edilen... Amfoterisin B
- Anaerop mikroorganizmalarda indirgenirken radikal oluşturup kromozom kırıkları yapan... Metronidazol

- Sadece anaerop mikroorganizmalara etki gösteren... Metronidazol
- Trichomonas ve giardia'da ilk tercih olan... Metronidazol
- Dilde kılınma yapabilen... Metronidazol
- Litium toksisitesi, disülfiram benzeri reaksiyon ve periferik nöropati yapan amibisid... Metronidazol
- Psödomembranoz enterokolit tedavisinde hafif vakalarda ilk tercih... Metronidazol
- Psödomembranoz enterokolit (PSEK) tedavisinde en güçlü... Vankomisin ve Fidaksomisin
- Fidaksomisin... PSEK tedavisinde oral vankomisin kadar etkili, protein sentez inhibitörü
- Hepatik apse tedavisinde kullanılan amibisid... Klorokin
- En güçlü luminal etkili amibisid... Diloksanid
- Portörlerin tedavisinde kullanılan amibisid... Diloksanid furoat
- Güçlü direkt amibisid etkisi olan lümen etkili antibiyotik... Paramomisin
- Hem karaciğerde hem de lümende etkili olan amibisid... 5-nitroimidazololler (Metronidazol)
- Leishmania tedavisinde ilk tercih... Sodyum stiboglukonat (Amfoterisin B'de kullanılır Leishmanida)
- QT intervalinde uzama ve kimyasal pankreatite neden olan lajzmanisit... Sodyum stiboglukonat
- Pankreas β hücrelerine selektif toksisite gösterir ve irreversible DM oluşturan lajzmanisit... Pentamidin
- Pneumocystis carinii tedavisinde ilk tercih... Kotrimoksazol
- Balantidium coli tedavisinde ilk tercih... Tetrasiklin
- Ubikinin analogu olan... Atovakunon
- Toksoplazma gondii tedavisinde ilk tercih kombinasyon... Primetamin + sulfadiazin + folik asid
- Chagas hastalığı tedavisinde ilk tercih... Nifurtimoks
- Sıtmanın akut nöbetlerin tedavisinde kullanılan antimalaryal... Artemisin, Kinin, Klorokin
- Karaciğerdeki hipnozoitlere ve gametositlere etki gösteren antimalaryal... Primakin
- Kan ve primer karaciğer tutulumuna karşı etkili olan ilaç... Atovakunon, proguanil
- Bulasmayı önlemek için profilaksi amacıyla kullanılacak olan antimalaryaller... Klorokin,

- Klorokin etki mekanizması... Polimeraz enzimi inhibitörü
- Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (66PD) eksikliğinde en az hemoliz yapan antimalaryal... Klorokin
- Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde en fazla hemoliz ortaya çıkaran antimalaryal... Primakin
- Melaninde biriken ve retinopati yapabilen... Klorokin
- Ekstraoküler kaslarda felç yapabilen... Klorokin
- En hızlı etkili ve en potent antimalaryal... Artemisinin
- Serbest radikal oluşturan etki gösteren antimalaryal... Primakin, Artemisinin
- Kan sizantlarına etkili olan ve dihidrofolat redüktaz inhibitörü olan antimalaryal... Primetamin
- Analjezik, antiaritmik, antipiretik, nöromusküler blokör (kürar benzeri etki) ve oksitosik etkili antimalaryal... Kinin
- Ginkonizm ve trombositopeniye neden olan antimalaryal... Kinin
- Serebral malarya tedavisinde kullanılan ilaç... Halofantrin
- Plazmodium'un mitokondriyal elektron transportunu önleyen antimalaryal... Atovakunon
- Mikrotübül polimerizasyonunu inhibe eden antihelmintik ilaçlar... Mebendazol vb.
- Ascaris ve oksiyür tedavisinde en tercih edilen... Mebendazol ve pırantel pamoat
- Echinococcus granulosus ve multilocularis tedavisinde ilk tercih... Albendazol
- Parazitin gizgili kaslarda nikotinik reseptörlerde stimülasyon ortaya çıkartan ve spastik felç yapan... Pırantel pamoat
- Klor reseptör kanallarını aktive ederek spazm oluşturan ve Strongyloides stercoralis'te ilk tercih olan... İvermektin
- Onchocerca volvulus tedavisinde ilk tercih olarak kullanılan... İvermektin
- Wuchereria bancrofti, Brugia malayi ve Loa loa gibi mikrofiliarya oluşturan parazite karşı ilk tercih... Dietilkarbamazin
- Dracunculus medinensis enfeksiyonunda ilk tercih... Metronidazol
- Kalsiyum iyonu üzerinden spastik felç oluşturan... Prazikuantel

SORULAR

- Tüberküloid lepra tedavisinde kullanılan ilaçlar... Dapsone + Rifampin
- Lepromatöz lepra tedavisinde kullanılan ilaçlar... Dapsone + Rifampin + Klofazimin
- MAC tedavisinde ilk tercih edilecek olan... Klaritromisin, azitromisin

1. Aşağıdakilerden hangisi sistemik etki gösteren antifungal bir ilaçtır?
- Doğru cevap: A**
- A) Flukonazol
B) Nistatin
C) Klotrimazol
D) Mikonazol
E) Tiokonazol

2. Aşağıdaki antifungal ilaçlardan hangisi dermatofitler üzerinde etkili değildir?
- Doğru cevap: B**
- A) Griseofulvin
B) Nistatin
C) Mikonazol
D) Ketokonazol
E) Klotrimazol

3. Aşağıdaki antifungal ilaçlardan hangisi Candida enfeksiyonlarında kullanılmaz?
- Doğru cevap: D**
- A) İtrakonazol
B) Amfoterisin B
C) Kaspofungin
D) Griseofulvin
E) Nistatin

4. Onikomikozis tedavisinde kullanılan ve lösil-RNA sentez inhibitörü olan antifungal ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- Doğru cevap: E**
- A) Griseofulvin
B) Amfoterisin B
C) Posakonazol
D) Nistatin
E) Tavaborol

5. Mantar enfeksiyonu nedeniyle flusitozin tedavisi gören bir hasta, flusitozin, memeli hücrelerindeki hangi enzimin eksikliği nedeniyle selektif olarak mantar hücrelerine etki eder?
- Doğru cevap: C**
- A) Metiltiguanin-metiltransferaz
B) Timidilat sentaz
C) Sitozin deaminaz
D) Tirozin kinaz
E) Skualen epoksidaz

6. Aşağıdaki antifungal ilaç-etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?
- Doğru cevap: D**
- A) Mikafungin-Hücre duvar sentezini inhibe eder.
B) Ketokonazol-Hücre membranında ergosterol sentezini inhibe eder.
C) Amfoterisin B-Hücre membran permeabilitesini bozar.
D) Griseofulvin-Hücre çekirdeğinde DNA üretilmesini bozar.
E) Terbinafin-Hücre membranında ergosterol sentezini inhibe eder ve toksik skualen birikimine neden olur.

- Taenia solium - saginata ve Hymenolepis nana'da ilk tercih... Prazikuantel ve Niklozamid
- Asetilkolinde blokaj ortaya çıkartarak ve GABA'yı aktive ederek flask felç oluşturan... Piperazin
- Fumarat redüktaz enzimini inhibe eden ve immünstimülan etkili ilaç... Levamizol
- Spastik felç yapanlar... Pirantel pamoat, levamizol, prazikuantel
- Fasciola hepatica'ya en etkili olan... Bithionol
- En güçlü tüberküloz ilacı... İzoniazid
- Mikolik asid sentezini inhibe ederek bakterinin asite dirençli olma özelliğini ortadan kaldırarak... İzoniazid
- Pridoksin eksikliğine bağlı periferik nöropati oluşturan tüberküloz ilacı... İzoniazid
- En belirgin lupus tablosu oluşturan tüberküloz ilacı... İzoniazid
- Retrobulber nörit ve kırmızı ve yeşil renk için diskromatopsi oluşturan tüberküloz ilacı... Etambutol
- RNA polimeraz enzim inhibisyonu yapan... Rifampin
- Vücut sıvılarını portakal rengine boyayan ilaç... Rifampin
- Grip benzeri tablo oluşturanlar... Rifampin, interferonlar
- Kazeöz lezyonlarda en etkili olan... Rifampin
- Hücre içi bakterilere en iyi etki gösteren tüberküloz ilacı... Prazinamid
- Santral sinir sistemine en çok gegen tüberküloz ilaçları... Prazinamid, morfozinamid
- En az sekonder direnç gelişen ilaçlar... Etambutol, İzoniazid
- En gabuk direnç gelişen ilaç... Streptomisin
- Kaviter lezyonda en etkili tüberküloz ilacı... Streptomisin
- Gebelerde kullanılabilen ilaçlar... İzoniazid, Etambutol
- En teratojenik etkili tüberküloz ilacı... Etionamid
- Alanin rasemaz enzimini inhibe eden ve alanin antimezaboliti olan ilaç... Sikloserin
- Tüberküloz tedavisinde kullanılan, ATP sentaz inhibitörü ilaç... Bedaquilin
- Dapsone ve asedapsone etki mekanizması... Dihidropteroaat sentetaz inhibitörü
- Dapsone'un yan etkileri nelerdir... Eritema nodosum leprosum ve methemoglobinemi

7. Amfoterisin Bye dirençli aspergillozisinde ilk tercih olarak kullanılan antifungal hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Vorikonazol
 - B) Griseofulvin
 - C) Nistatin
 - D) İtrakonazol
 - E) Flukonazol

8. İnsanlarda *Echinococcus granulosus* enfeksiyonlarında cerrahi müdahaleye ek olarak adjuvan tedavide ilk tercih edilen ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Albendazol
 - B) Metrifonat
 - C) İvermektin
 - D) Piperazin
 - E) Dietilkarbamazin

9. Amip tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: D**
- A) Asemptomatik taşıyıcıların tedavisinde sadece lümeneye etkili ilaçlar kullanılır.
 - B) İodokülin lümendeki amipere etkilidir.
 - C) Ekstralümenal amip tedavisinde ilk tercih olan metronidazoldür.
 - D) Paromomisin doku trofozoitlerine etkilidir.
 - E) Metronidazol giardiazis ve trikomoniazis tedavisinde etkilidir.

10. Aşağıdakilerden hangisi *Trichomonas* tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ilaçtır?

- Doğru cevap: A**
- A) Metronidazol
 - B) Mebendazol
 - C) Albendazol
 - D) Tiabendazol
 - E) Prazikuantel

11. Şistosomiazis tedavisinde öncelikle seçilmesi gereken ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: B**
- A) Mebendazol
 - B) Prazikuantel
 - C) İvermektin
 - D) Niklozamid
 - E) Pirantel pamoat

12. Aşağıdaki antiprotozoal etkilli ilaçlardan hangisi tripanozomiyazisin tedavisinde kullanılmaz?

- Doğru cevap: D**
- A) Melarsoprol
 - B) Eflornitin
 - C) Benznidazol
 - D) Atovaquon
 - E) Nifurtimoks

13. Aşağıdaki ilaç ve endikasyon eşleştirmelerinden hangisi doğru değildir?

- Doğru cevap: E**
- A) Prazikuantel – Şistosomiazis
 - B) Albendazol – *Echinococcus granulosus*
 - C) Primetamin – Toksoplazmozis
 - D) Mebendazol – *Enterobius vermicularis*
 - E) Metronidazol – *P. aureginosa*

14. Psödomembranöz enterokolit tedavisinde hafif vakalarda ilk seçenek ilaç ve en etkili ilaç sırasıyla aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: C**
- A) Metronidazol-Klindamisin
 - B) Vankomisin-Metronidazol
 - C) Metronidazol-Vankomisin
 - D) Klindamisin-Linkomisin
 - E) Metronidazol-Linkomisin

15. Aşağıdaki antimalaryal ilaçlardan hangisi en hızlı ateşte azalma ve kandan parazit eradikasyonuna neden olur?

- Doğru cevap: A**
- A) Artemisinin
 - B) Meflokin
 - C) Primakin
 - D) Kinin
 - E) Hidroksiklorokin

16. Karaciğerde aktif metabolitine dönüştürülerek anti-paraziter etkisini gösteren ve yağlı yiyeceklerle alındığında emilimi artan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: E**
- A) İvermektin
 - B) Niklozamid
 - C) Prazikuantel
 - D) Levamisol
 - E) Albendazol

17. Etki mekanizması göz önünde bulundurduğunda, antihelmintik tedavide kullanılan pirantel pamoat aşağıdaki ilaçlardan hangisiyle birlikte kullanılmamalıdır?

- Doğru cevap: B**
- A) Mebendazol
 - B) Piperazin
 - C) Prazikuantel
 - D) Metrifonat
 - E) Niklozamid

18. Vüseral ve kutanöz leishmaniazis tedavisinde öncelikle tercih edilen ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Sodyum stiboglukonat
 - B) Metronidazol
 - C) Atovaquon
 - D) Paromomisin süfat
 - E) Primakin

19. P. carinii tedavisinde kullanılan ubikinin analogu ilaç hangisidir?

- Doğru cevap: C**
- A) Pentamidin
 - B) Ko-trimaksazol
 - C) Atovaquon
 - D) Klindamisin
 - E) Primakin

20. Aşağıdaki antihelmintik ilaçlardan hangisi *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale* enfestasyonlarının ve hidatik kist hastalığının tedavisinde kullanılır?

- Doğru cevap: D**
- A) Niklozamid
 - B) Prazikuantel
 - C) Metrifonat
 - D) Albendazol
 - E) Dietilkarbamazin

21. Pridoksine kimyasal olarak benzeyen buna bağlı olarak nörotoksiste gelişiren ve bu nedenle Vitamin B6 ile verilen antitüberküloz ajan aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) İzoniazid
 - B) Etambutol
 - C) Pirazinamid
 - D) Rifampin
 - E) Streptomisin

ANTİVİRAL İLAÇLAR

HERPES SİMPLEKS'E VE VARİSELLE ZOSTER ETKİLİ ANTİVİRALER

ASİKLOVİR

- Herpes simpleks 1,2 (HSV-1 ve HSV-2)'ye, varisella zoster'e (VZV) etkili antiviraldir. Daha az oranda Epstein-Barr, HHV-6 (human herpes virüs 6)'ya da etkilidir.

- Asiklovir, pensiklovir, viral timidin kinaz, gansiklovir ise UL97/protein kinaz fosforansferaz tarafından monofosfat türevlerine dönüştürülür ve aktiflesir. Sonra di ve tri fosfata dönüştürülür.
- Trifluridin ve sidofovirin aktiflesmesi ise konagin (insan) enzimleri tarafından katalizlenir önce difosfat türevine sonra da trifosfata dönüştürülür.
- Trifosfat viral DNA polimerazı inhibe ederek DNA sentezini baskılar.
- Foskarnet, viral ve insan kinazları tarafından aktifleştirilmeyen etki gösterir.

- Asiklovir (Oral, iv, topikal, oftalmik)
- Valasiklovir (Oral)
- Famsiklovir (Oral)
- Foskarnet (iv)

- Dokosanol (Topikal)
- Pensiklovir (Topikal)
- Trifluridin (Topikal)
- Idoksuridin (Topikal)

23. Tüberküloz tedavisi gören bir hasta, görme keskinliğinin azalması, kırmızı ve yeşil renkleri ayırt edememe gibi yan etkileri varsa aşağıdakilerden hangi ilacı kullanıyor olabilir?
- Doğru cevap: B**
- A) Streptomisin
B) Etambutol
C) Pirazinamid
D) Rifampin
E) Aminosalisilik asit

22. Antitüberküloz ajanlardan hangisi metadon kullanan hastalarda yoksunluk semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur?
- Doğru cevap: D**
- A) Etambutol
B) Streptomisin
C) Pirazinamid
D) Rifampin
E) Asetil salisilik asit

25. Aşağıdakilerden hangisi immün sistemi baskılamış hastalarda gelişen Mycobacterium avium kompleksine bağlı enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerden biri değildir?
- Doğru cevap: A**
- A) İzoniazid
B) Klaritromisin
C) Siprofloksasin
D) Amikasin
E) Rifabutin

24. Aşağıdakilerden hangisi immün sistemi baskılamış hastalarda gelişen Mycobacterium avium kompleksine bağlı enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerden biri değildir?
- Doğru cevap: A**
- A) İzoniazid
B) Klaritromisin
C) Siprofloksasin
D) Amikasin
E) Rifabutin

Asiklovir (dral, iv, topikal, oftalmik)	Ön ilaçtır, asiklovire dönüşür. Yan etkileri; ajitasyon, nötropeni ve trombosit mikroyanjyopati
Valasiklovir (dral)	Asiklik guanozin analogudur. Ön ilaçtır ve pensiklovire dönüşür. VZV ve HBV'ye karşı etkilidir.
Famsiklovir (dral)	Asiklovire dirençli HSV ve gansiklovire dirençli CMV, Varselle zoster virusa (VZV) karşı etkilidir. Kemik iliği depresyonuna neden olmayan bir antiviral ilaçtır.
Foskarnet (iv)	HSV'nin plazma membranına füzyonunu engeller. Alkol yapısındadır. HSV'yi direk inaktive etmez. Herpes labialis tedavisinde kullanılır.
Dokosanol (topikal)	Herpes labialis tedavisinde kullanılır.
Pensiklovir (topikal)	Herpes labialis
Trifluridin (topikal)	HSV-1 ve HSV-2'ye bağlı keratokonjunktivit ve rekürren epitelial keratit tedavisinde kullanılır.
Idoksuridin (topikal)	Konağın hücrelerinde trifosfat türevine dönüşerek etkinlik kazanır. Herpes simpleks keratit tedavisinde kullanılır.

Herpes simpleks tedavisinde kullanılan ilaçlar

Önemli özellikler

- **Renal disfonksiyon**
- **Tremor, deliryum, epileptik nöbet** gibi nörolojik yan etkiler

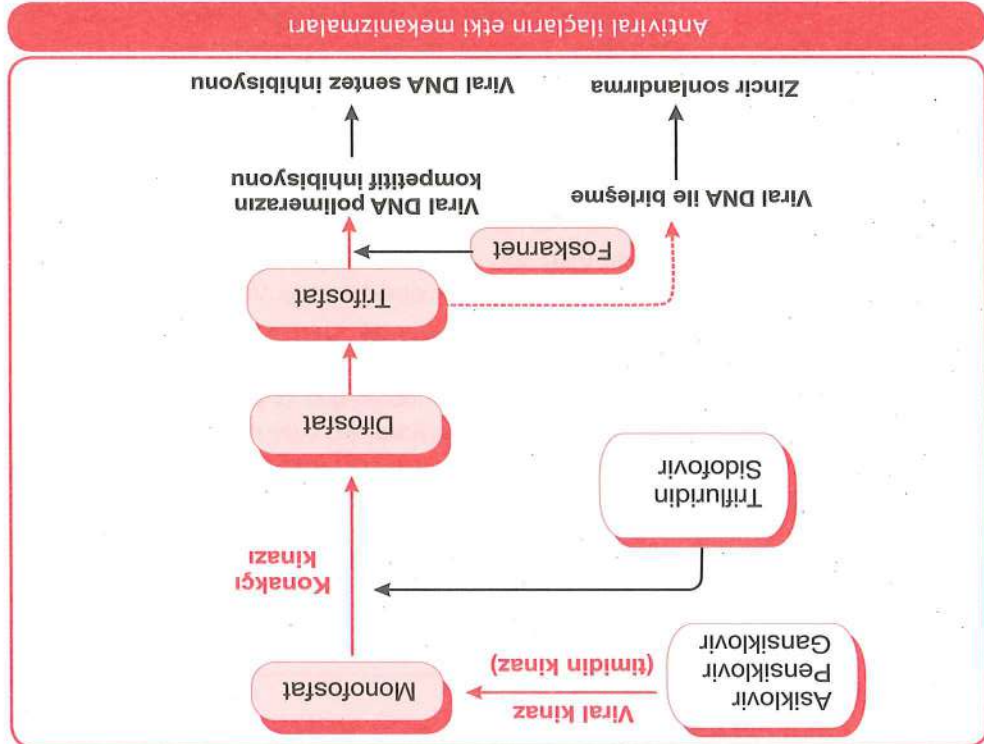
Yan Etkiler

- Asiklovir **SSS**'ye geçer. **Renal** yolla atılır.

Farmakokinetik Özellikler

- **Viral timidin kinaz** enzimi tarafından **önce monofosfat** şekline fosforillenir. Daha sonra konağın **(insan) enzimlerini**, **DNA polimeraz enzimini**, **DNA zincirinin uzamasını** ve **DNA** **dönüştürerek; DNA polimeraz enzimini**, **DNA zincirinin uzamasını** ve **DNA** **sentezini baskılar.**

Etki Mekanizması



SİTOMEGALOVİRUSA (CMV) ETKİLİ İLAÇLAR

Gansiklovir (Oral, iv, intraoküler implant)

Foskarnet (iv)

Sidofovir (iv)

Fomivirsen (İntravireal)

- CMV enfeksiyonu daha çok **immün sistemi baskılanmış** hastalarda, pnömöni, retinit, kolit, öze fajit ve SSS enfeksiyonu şeklinde görülür.

Gansiklovir (Oral, iv, intraoküler implant)

- **SSS'e geçer.** Virüse spesifik protein kinaz fosfotransferaz UL97 enzimi tarafından fosforillenerek aktifleşir ve takiben viral **DNA polimerazı inhibe eder.**
- Asiklovire göre **CMV aktivitesi 100 kat fazladır.** Ayrıca HSV ve VZV'ye karşı etkilidir.
- CMV retinitinde direkt intravireal kullanımı mevcuttur.

Yan etkileri

- **Nefrotoksiste, epileptik nöbetler, psikiyatrik bozukluklar, hepatoksiste,** diyare, konfüzyon ve miyelotoksiste görülür.

Valgansiklovir (Oral): Gansiklovirin ön ilacıdır.

Fomivirsen (İntravireal)

- Oligonükleotid yapıdadır. **CMV replikasyonunu baskılar** (antisense tedavi). Ayrıca virüsün hücrelere bağlanmasını da inhibe eder.
- CMV retinitinde intravireal olarak kullanılır.

Foskarnet (IV)

- Pirofosfat analogu geniş spektrumlu ilaçtır. **Kemikte aylarca kalabilir. SSS'ye ve** vitreusa iyi geçer.
- **İmmüünsüpresyon yapmaz.**

- **Fosforilasyonla aktifleşmeye ihtiyaç göstermez ve direkt etki ile DNA polimeraz, RNA polimeraz ve HIV revers transkriptaz** enzimini inhibe eder.

Klinik Kullanım

- **Asiklovire dirençli HSV ve VZV enfeksiyon** tedavisinde ve CMV retinit (intravireal), öze fajit ve kolit tedavisinde kullanılır.
- **Gansiklovire ve sidofovire dirençli CMV'ye** genelde etkilidir.

Yan Etkiler

- Tedavide hız kısıtlayıcı basamak **nefrotoksiste ve hipokalsemidir.**
- **Böbrek fonksiyon bozukluğu,** hipo veya hiper kalsemi, hipo veya hiperfosfatem, hipokalemi, hipomagnezemi, **SSS toksikasyonu (halüsinasyon, nöbet)** ve peniste ülserasyonlar görülebilir.

Sidofovir (iv)

- CMV, HSV1 ve HSV-2, VZV, EBV'ye karşı etkilidir. **Viral enzimlerden bağımsız olarak** difosfat türevine dönüşür. SSS'ye az geçer. CMV retinit tedavisinde kullanılır.
- **Primer doz kısıtlayıcı yan etkisi nefrotoksistedir.**

ANTİRETROVİRAL İLAÇLAR

- HIV tedavisinde kullanılan ilaçlar, reverse (ters) transkriptaz inhibitörleri, proteaz inhibitörleri, **integraz enzim inhibitörleri** ve fuzyon inhibitörleri olmak üzere 4 gruptur.

HIV tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçlar				
NRTI*	NNRTI**	Proteaz inhibitörleri	Giriş inhibitörleri	İntegraz inhibitörleri
Zidovudin	Nevirapin	Sakinavir	Maravirok	Raltegravir
Didanozin	Efavirenz	Indinavir	Enfuvirtid	Elvitegravir
Stavudin	Delavirdin	Ritonavir	Vicrivirok	
Zalcitabin	Etravirin	Nelfinavir	Ibalizumab	
Lamivudin	Rilpivirin	Amprenavir		
Abacavir		Lopinavir		
Tenofovir		Atazanavir		
Emtricitabin		Fosamprenavir		
Elvicitabin		Tipranavir		
Apricitabin		Darunavir		
Racivir				
* Nükleozid yapıda reverse transkriptaz inhibitörleri **Nonnükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri				

REVERS TRANSKRİPTAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Viral reverse transkriptaz (RNA bağımlı DNA polimeraz) enzimini bloke ederek **viral RNA'dan insan hücreesindeki DNA'ya eklenecek** **gıft iplikli DNA kopyası oluşmasını engeller**. Hücrede fosforilasyona uğrayarak aktifleşirler ve viral genomu inhibe ederler.
- Mitokondrial **DNA polimeraz-y** inhibisyonu ile toksisite (myopati, pankreatit, laktik asidoz, periferik nöropati) arasında **doğru orantı** vardır. **Emtricitabin, lamivudin ve tenofovir, DNA polimeraz-y'yi çok az inhibe ederler, toksisiteyi düşüktür.**
- İki ana gruba ayrılırlar: **Bunlar;**
 - Nükleozid yapıda** reverse transkriptaz inhibitörleri
 - Nonnükleozid reverse transkriptaz** inhibitörleri
- İki grubun genel yan etkileri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Revers transkriptaz inhibitörleri ve yan etkileri	
Nükleozid yapıda reverse transkriptaz inhibitörleri	Nükleozid yapıda revers transkriptaz inhibitörlerinin genel yan etkileri
- Zalcitabin - Tenofovir - Stavudin - Lamivudin - Emtricitabin - Didanozin - Abacavir - Zidovudin (AZT)	- SSS: Baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, nöropati - Kas ve Deri: Yorgunluk, miyalji-artralji, ateş, ürtiker, deri döküntüleri - Kan: Anemi, nötropeni, trombositopeni - Metabolik yan etkiler: Pankreatit, laktik asidoz, karaciğer hasarı, lipodistrofi - GİS: Bulantı kusma, diyare, karın ağrısı

Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri

Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri	Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerinin genel yan etkileri
• Nevirapin • Efavirenz • Delavirdin • Etravirin	• SSS: Baş ağrısı, bas dönmesi, uyku bozuklukları, depresyon • Deri: Ürtiker, deri döküntüleri • Kan: Anemi, nötropeni, trombositopeni • Metabolik yan etkiler: Bulantı, kusma, diyare, karn ağrısı

Nükleozid Yapıda Revers Transkriptaz Inhibitörleri

Klinik Kullanım:

Zidovudin (AZT): SSS'ye ve fetal dokulara geçiş gösterir.

- Gebelikte anneden göcüne HIV geçişini azaltır.

Didanozin

- En ciddi yan etkisi **pankreatit, periferik nöropati**, MI riski artışı ve retinal bozukluklardır.

Stavudin

- Timidin analogudur. **Periferik nöropati** oluşturur. **Pankreatit** ve laktik asidoz yapıcı etkisi vardır.

Lamivudin (oral)

- Oral olarak, HIV-2 ve Hepatit B tedavisinde kullanılır. **Nötropeni ve pankreatite** (gocuklarda), neden olabilir. **En az toksik** antiretroviral ilaçlardandır.

Abakavir

- **Guanozin analogudur.** Antiviral etki güçlü diğer nükleozid reverse transkriptaz inhibitörlerinden daha fazladır. Ölümcül olabilen **hipersensitivite** reaksiyonu oluşturur. **Miyokard infarktüsü riskini artırır.**

Emtricitabin (oral)

- **HIV-2 ve Hepatit B tedavisinde kullanılır.** Yan etkisi **en az olan antiretroviral ilaçtır. İlaç etkileşimi yoktur.** Propilen glisikol içerdiğinden, metronidazol ve disülfiram ile birlikte kullanılmaz.

Tenofovir (oral): Nükleotid analogudur. HIV-2 ve Hepatit B tedavisinde etkilidir.

Non-Nükleozid Revers Transkriptaz Inhibitörleri

- Sadece HIV-1 virüsüne karşı etkilidir. HIV-2'ye karşı etkili değildir.
- HIV-1 reverse transkriptazın allosterik inhibitörleridir.
- Etkilerine karşı hızlı tolerans gelişir.
- Aktifleşmek için fosforilasyona ihtiyaç göstermezler.

Nevirapin: Gebelikte, anneden bebeğe HIV geçişini engellemek için kullanılır. Deri döküntüleri ve Stevens-Johnson sendromu oluşturabilir.

Delavirdin: Eritema multiforme ve Stevens-Johnson sendromuna yol açabilir.

Teratofendir.

Efavirenz: Teratojenik etkilidir. SSS toksikasyonunu (amnezi, ajitasyon, depresyon, öfori) oluşturabilir.

Etravirin: Deri döküntüsü oluşturur.

Gebelikte kullanılabilen HIV ilaçları

Nükleozid yapıda revers transkriptaz inhibitörleri	1. Zidovudin (AZT), Lamivudin 2. Abakavir, Didanozin, Emtristabin
Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri	Nevirapin
Proteaz inhibitörleri	Indinavir, Lopinavir

PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ

- HIV'in gelişimini tamamlaması için, olgun virüs çekirdeğindeki protein zincirinde bulunan prekürsör proteinlerin (Gag-Pol) proteaz enzimi tarafından kesilmesi gereklidir.
- Proteaz inhibitörleri, viral aspartil proteaz enzimini inhibe ederek, immatür ve enfektif kabiliyeti olmayan viral partiküllerin oluşmasını sağlarlar. RTI'ların aksine hücre içinde aktifleşmeleri için fosforilasyona gerek yoktur.
- Sakinavir karaciğerde ileri derecede presistemik eliminasyona uğrar. SSS'ye en çok indinavir geçer.
- Ritonavir tek başına genelde kullanılmaz, lopinavir ile kombine kullanılır ve onun etkinliğini artırır.

- Amprenavir
- Atazanavir
- Fosamprenavir
- Indinavir
- Lopinavir

- Ritonavir
- Nelfinavir
- Sakinavir
- Tipranavir
- Darunavir

Yan Etkileri

- **Lipodistrofi:** Periferik ve fasyal dokularda incelme, santral yağ toplanması, dorsoservikal yağlanma, buffalo hörgücü görünümü
- **Cushingoid** görünüm, memelerde büyüme
- **Diyabet, glukoz intoleransı, LDL, trigliserid** artışı
- **Proteaz inhibitörleri genellikle mikrozomal enzim inhibisyonu yaparlar.**
- * **Lipodistrofi:** Nükleozid analogları ve **proteaz inhibitörlerinin (en çok oluşturanlar)** ortak yan etkisidir. Yağ dağılımının bozulması sonucunda gövdede yağ toplanması (**santral obezite**), **diyabet**, meme büyümesi, kolesterol metabolizma bozukluğu (dislipidemi) ile karakterizedir.

Amprenavir:

Sülfonamid alerjisi olanlarda kontrendikedir.

Atazanavir:

SSS'e geçer. **Lipodistrofi sendromuna** (santral obezite, diyabet) neden olmaz.

Fosamprenavir:

On ilaçtır, amprenavire dönüşür.

Lopinavir + Ritonavir:

- Ritonavir tek başına HIV enfeksiyonu tedavisinde nadiren kullanılır, anlamlı CYP (sitokrom P450) enzim inhibisyonu yaptığı için lopinavir, indinavir, amprenavir gibi ilaçların plazma düzeyini artırıcı bir yardımcı ilaç olarak kullanılır.

Indinavir:

- SSS'ye yüksek oranda geçer. **Hiperbilirubinemi ve nefrolitiazis** (ilacın kristallize olmasına bağlı) oluşur.

Nelfinavir: Gebelerde kullanılır.

Ritonavir: Enzim inhibitörünü (CYP) yaptığı için diğer ilaçlarla (lopinavir, indinavir, amprenavir) kombine kullanılır.

Tipranavir: Sülfonamid alerjisi olanlarda kullanılmaz. Serebral kanama oluşturmaz.

FÜZYON İNHİBİTÖRLERİ:

Enfuvirtid: Viral zarf proteinin **gp41 parçasına bağlanarak** virüsün hücreye girişi engelleyen füzyon inhibitörüdür.

Maravirok: HIV'in hücreye girişi sağlayan **CCR5 reseptörlerine bağlanarak** HIV virüsünün hücreye penetrasyonunu engeller. İnsan kemokin reseptörlerini hedef alan tek HIV ilacıdır. Diğer CCR5 antagonistleri **Vikriviroktur.**

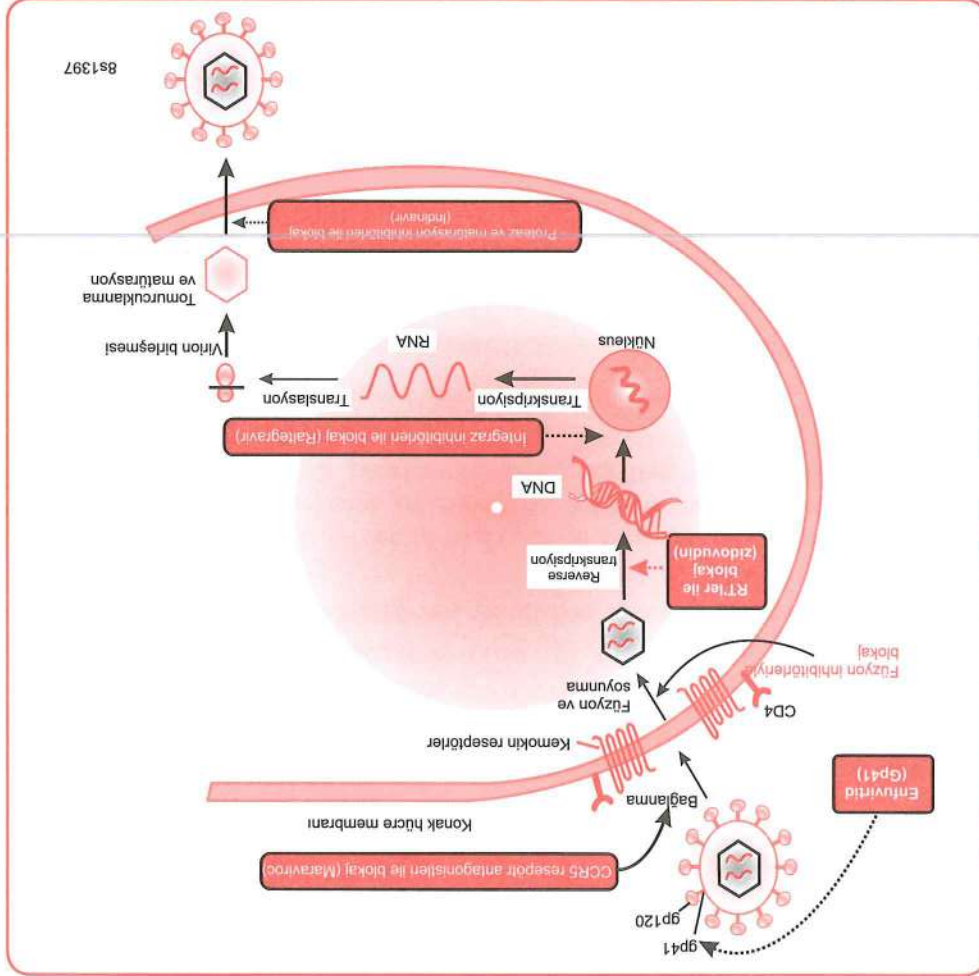
İNTEGRAZ İNHİBİTÖRLERİ:

Raltegravir/Dolutegravir/Elvitegravir

- HIV'in replikasyonunu sırasındaki DNA iplikçik transferi için gerekli olan **integraz enzimini inhibe eder. Elvitegravir** deneysel aşamada integras inhibitörüdür.

Dikkat: Cobicistat, booster etkili ilaç. HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan bazı ilaçların (elvitegravir vb.) metabolizmasını inhibe ederek etki gösterir. CYP3A4 ve bazı intestinal transporter proteinlerini baskılar.

MATURASYON İNHİBİTÖRÜ: Bevirimat



İlaç	Kullanım yolu	Özellik	Etki mekanizması	Etkilediği virüs
Amantadin	Oral	Antikolinerjik ve dopaminergik etkisi vardır.	Viral M2 proteinini blokları	İnfluenza A
Rimantadin	Oral / Şurup		Viral M2 proteinini blokları	İnfluenza A
Zanamivir	İnhalasyon / iv	Stalik asit yapısındadır.	Nöraminidaz inhibitörü	İnfluenza A / B
Oseltamivir	Oral	Stalik asit yapısındadır / ön ilaç	Nöraminidaz inhibitörü	İnfluenza A / B
Peramivir			Nöraminidaz inhibitörü	İnfluenza A / B
Ribavirin	İnhalasyon, oral, iv	Hemolitik anemi oluşturmaz.	Inozin-5'-fosfat dehidrogenaz inhibisyonu	İnfluenza A/B, Hepatit C, HIV-1, RSV

Amantadin / Rimantadin

- Virüsün M2 proton iyon kanalını **baskılayarak** infekte hücrelerde viral RNA'nın soyulmasını (uncoating) inhibe eder.
- M2 protein blokaı sonucunda ribonükleoprotein kompleksinin replikasyon aşamasındaki disosiasyonunu ve hemagütninasyonu baskılar.
- Sadece influenza A tip virüse karşı etkilidirler. Teratojeniktirler.
- **Amantadin SSS'e geçerken, rimantadin geçmez.**
- Profilaksizde etkilidirler, hastalık başladığında ise ağız ve sistemik enfeksiyonu azaltırlar.

Yan etkileri

- **SSS:** Uykusuzluk, sinirlilik, konsantrasyon zorluğu. Amantadin, dopaminergik ve antikolinerjik etkili olduğu için rimantadine göre daha fazla SSS yan etkisi oluşturmaz.

Zanamivir / Oseltamivir

- İnfluenza A ve B'ye etkilidir. Stalik asit yapısındadır. **Nöraminidaz enzimini bloke ederek virüsün hücre dışına çıkmasını engellerler.**
- Hem tedavi hem profilaksizde etkilidirler.

Peramivir / Laninamivir

- Yeni geliştirilen nöraminidaz inhibitörleridir.

Ribavirin

- İnozin-5'-fosfat dehidrogenaz enzimini bloke ederek, GTP ve nükleik asit sentezini baskılar.

Klinik Kullanım

- İnfluenza A ve B tedavisinde aerosol olarak kullanılır.
- Hepatit C tedavisinde oral ribavirin, interferon α ile kombine kullanılır.

HEPATİT TEDAVİSİ VE İNTERFERONLAR

- Hemoliz, anemi ve kemik iliği baskılanması yaratır. Teratojeniktir.

Yan Etkiler

- İnterferonlar antiviral etkili glikoproteindir. **Konağa (memeli türüne) özgüdür.** Virusa özgü değildir. RNA ve DNA virüslerini inhibe ederler ve geniş spektrumlu antiviraldirler.
- İnterferon preparatları polietilen glikol ile konjuge edildiğinde (pegylated IF) yarı ömürleri uzar.

Etki Mekanizmaları

- İnterferonlar **JAK-STAT** reseptör sistemini aktive ederek antiviral etkili proteinlerin sentezine yol açarlar. Kendileri hem direk etkiyle hem indirek etkiyle (immün sistemi sitotoksik T lenfositleri indükleyerek) antiviral etkiler oluşturmalar.

İnterferonların antiviral etki mekanizmaları	
Transkripsiyon inhibisyonu	Mx protein aktivasyonu ve mRNA sentezinde baskılanma oluşur.
Translasyon inhibisyonu	Metilaz, fosfodiesterez, 2'-5 oligoadenilat sentaz ve protein kinaz aktivasyonu sonucu oluşur.
Virüs matürasyonu ve post - translasyon inhibisyonu	Glikozil transferaz enzimini baskılayarak oluşur.

İnterferonların tedavide kullanımları	
İnterferon a: HBV, HCV, KML, hairy cell lösemi, malign melanom, Kaposi sarkomu, genital sığil (condyloma acuminatum) tedavisi	
İnterferon B: Multipl skleroz	
İnterferon Y (gama): Kronik granülomatöz hastalık	

Yan Etkiler

- Ates, titreme, malaise, miyalji (**grip benzeri tablo**), miyelosüpresyon.

Hepatit B tedavisi	
• Lamivudin	
• Tenofovir	
• Adefovir	
• Entekavir	
• Telbivudin	
• Klevudin	
• İnterferon alfa-2-b	

ANTİVİRAL ETKİLİ DİĞER İLAÇLAR

Pallivizumab: Respiratuvar Sinsial Virus (RSV)'ün F yüzey proteinine bağlanarak etki gösteren monoklonal antikorudur.

İmiquimod: Genital sigil (condyloma acuminatum), keratoz ve derhin bazal hücreli kanseri tedavisinde kullanılır. Mononükleer hücrelerden interferon alfa salınımını artırarak ve TLR7 reseptörlerini etkileyerek etkililir.

Hepatit C tedavisi			
NS5A inhibitörleri	NS5B RNA polimeraz inhibitörleri	NS3/4A proteaz inhibitörleri	Diğer ilaçlar
• Daclatasvir • Elbasvir • Ledipasvir • Ombitasvir • Velbatasvir • Pibrentasvir	• Dasabuvir • Sofosbuvir • Deleobuvir	• Grazoprevir • Paritaprevir • Simeprevir • Bosprevir • Telaprevir • Faldaprevir • Asunaprevir • Voksalaprevir • Gleaprevir	• Interferon alfa • Ribavirin
NS: Non structure (yapısal olmayan)			

SPOT BİLGİLER

- Trifostat türevine geçirilerek DNA polimeraz enzimini inhibe eden... Asiklovir vb.
- Asikloviri trifostat türevine çeviren enzim... Timidin kinaz
- Asiklovirin herpes virüsüne karşı etki gücü... HSV-1 > HSV-2 > VZV > Epstein Barr > CMV
- Herpes keratitinin tedavisinde lokal olarak kullanılan... İdoksuridin, trifluridin
- Viral membran ile sellüler membranın füzyonunu ve dolayısıyla virüsün hücre içine girmesini bloke eden... Dokosanol
- Alkol yapısındaki antiviral... Dokosanol
- CMV enfeksiyonlarında ilk tercih edilen... Gansiklovir
- CMV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan... Gansiklovir
- HIV'li hastalarda CMV retinitisi, progressif multifokal lökoensefalopati ve transplanti hastalarda adenovirüs tedavisinde kullanılan... Sidosifir
- Sitozin analogu olan... Sidofovir
- Multidrug rezistan CMV retinitinde intravitreal olarak kullanılan... Fomivirsen
- Gansiklovire dirençli CMV, asiklovire dirençli HSV enfeksiyonların tedavisinde... Foskarnet
- Kemik iliğini baskılamayan, fosforilasyonla aktifleşmeye ihtiyacı olmayan antiviral ilaç... Foskarnet

- Akut HIV enfeksiyonunun tedavisinde etkili olan, kronik HIV enfeksiyonlarında etkili olmayan ilaçlar... Revers transkriptaz inhibitörleri
- Aktive olmak için hücre içinde fosforillemeye ihtiyaç duyan antiviraller... Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri
- Nükleozid yapılı revers transkriptaz enzim inhibitörleri... Zidovudin, didanozin, lamivudin
- Kan beyin bariyerini en rahat geçen revers transkriptaz inhibitörleri... Zidovudin
- Laktik asidoz yapabilen antiviral... Zidovudin
- Doz bağımlı olarak, periferik nöropati ve pankreatit tablosu oluşturan antiviral... Didanozin
- Hepatit B virüsü ait DNA polimeraz enzimini inhibe eden, HIV tedavisinde de kullanılan... Lamivudin
- Non-nükleozid yapılı revers transkriptaz enzim inhibitörleri... Nevirapin, Delavirdin, Efavirenz
- AIDS'li annelerden doğan bebeklere enfeksiyonun bulaşmasını önlemek için kullanılan ilaçlar... Zidovudin, nevirapin
- HIV-2 ve Hepatit B tedavisinde kullanılan yan etkisi en az olan antiretroviral ilaç... Emtresitabin
- Hem akut hem de kronik HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar... HIV proteaz inhibitörleri
- HIV tedavisinde kullanılan aspartat proteaz enzim inhibitörleri... Sakinavir (-navir...)
- Santral adipozite ve diyabet tablosu oluşturan... Sakinavir (-navir...)
- Santral sinir sistemine en fazla geçen proteaz inhibitörü... Indinavir

SORULAR

1. Aşağıdaki antiviral ilaçlardan hangisi herpes virusuna karşı etkilidir?

- A) İdoksuridin
B) Amantadin
C) Ribavirin
D) Rimantadin
E) Zanamivir

Doğru cevap: A

2. Sitomegalovirus tedavisinde kullanılan antiviral ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Entekavir
B) Rimantadin
C) Ribavirin
D) Tenofavir
E) Gansiklovir

Doğru cevap: E

3. Primer doz kısıtlayıcı yan etkisi nefrotoksikite olan antiviral ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Famsiklovir
B) Pensiklovir
C) Sidofovir
D) Fomivirsen
E) Gansiklovir

Doğru cevap: C

4. Aşağıdaki antivirallerden hangisi aktifleşmesi için virüse özel UL97 protein kinaz fosfotransferaza ihtiyacı vardır?

- A) Sidofovir
B) Fomivirsen
C) Foskarnet
D) Trifluridin
E) Gansiklovir

Doğru cevap: E

5. Herpes simpleks keratitinin tedavisinde sadece topikal uygulanabilen antiviral ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Sidofovir
B) İdoksuridin
C) Foskarnet
D) Valosiklovir
E) Famsiklovir

Doğru cevap: B

6. Aşağıdaki antiviral ilaçların hangisinin aktifleşmesi için viral enzimler gerekli değildir?

- A) Asiklovir
B) Pensiklovir
C) Gansiklovir
D) Famsiklovir
E) Foskarnet

Doğru cevap: E

- Gp41 füzyon inhibitörü... Enfuvirtid
- CCR-5 inhibitörü anti-HIV ilaç... Maravirok
- CD-4 giriş inhibitörü anti - HIV ilaç...
- İbalizumab
- İntegröz enzimini inhibe ederek HIV virüsünün replikasyonunu engelleyen ilaç... Raltegravir, elvitegravir...
- Matürasyon inhibitörü anti - HIV ilaç... Bevirimat
- M2 matris proteinini üzerinden etki gösteren ve virüsün hücre içine penetrasyonunu ve soyunmasını engelleyen antiviral... Amantadin, Rimantadin
- Antikolinerjik ve dopaminergik etkisi bulunan... Amantadin
- Hem influenza A hem de B enfeksiyonlarının akut tedavisinde kullanılan sialik asid analogu nöraminidaz inhibitörleri... Osetamivir, Zanamivir
- Hem influenza A hem de B enfeksiyonlarının akut tedavisinde inhalasyon yoluyla kullanılan sialik asid analogu nöraminidaz inhibitörü... Zanamivir
- Kus gribi tedavisinde kullanılan... Osetamivir, Zanamivir
- Hem RNA hem DNA viruslarına etkili, geniş spektrumlu antiviral ilaç... Ribavirin
- Çocuklarda Respiratuar Sinsiyal Virus enfeksiyonlarının tedavisinde... Ribavirin
- Kronik aktif hepatit C'de ve Kirim Kongo Hemorajik Ateşi tedavisinde... Ribavirin
- Hepatit C tedavisinde... Bosprevir / Teleprevir (serin proteaz inhibitörü), İnterferon alfa, ribavirin, sofosbuvir (RNA bağimli RNA polimeraz inhibitörü)
- Lamivudin rezistan HBV enfeksiyonlarında kullanılan... Adefovir
- En geniş etki spektrumlu antiviral... İnterferon
- En fazla interferon üretimine yol açan... Reovirus
- İnterferonlar hangi reseptör üzerinden etki gösterir... JAK-STAT
- Hairy cell lösemi ve kronik hepatit B ve C tedavisinde kullanılan interferon... Alfa
- Multipl skleroz tedavisinde kullanılan interferon... İnterferon beta
- Kronik granülomatöz hastalık tedavisinde kullanılan interferon... İnterferon gama
- RSV'nin yüzey proteinine karşı gelişen monoklonal antikor... Palivizumab
- Genital sigili tedavisinde kullanılan immümodülatör ilaç... Imiquimod

7. Aşağıdaki antivirallerden hangisi, sitomegalovirus enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri değildir?

- A) Valgansiklovir
C) Pensiklovir
B) Gansiklovir
D) Sidofovir
E) Foskarnet

Doğru cevap: C

8. Aşağıdaki antiviral ilaçlardan hangisi nükleozid revers transkriptaz inhibitörüdür?

- A) Zidovudin
C) Vidarabin
B) Asiklovir
D) Trifluridin
E) Sidofovir

Doğru cevap: A

9. Aşağıdakilerden hangisi anti-HIV etkinlik gösteren nükleozid revers transkriptaz inhibitörü olan ilağların etki mekanizmasını en iyi tanımlar?

- A) Viral RNA'nın DNA'ya dönüşümünün engellenmesi
B) Viral DNA'nın RNA'ya dönüşümünün engellenmesi
C) Viral DNA'nın hücre genomuna inkorporasyonunun engellenmesi
D) Viral RNA yikiliminin artışı
E) Viral RNA'nın hücre RNA'sına inkorporasyonunun engellenmesi

Doğru cevap: A

10. Aşağıdaki antiviral ilağlardan hangisi insan influenza A ve B viruslarından her ikisine birden etkilidir?

- A) Asiklovir
B) Idoksuridin
C) Vidarabin
D) Amantadin
E) Oseltamivir

Doğru cevap: E

11. Amantadin hidroklorür aşağıdakilerden hangisinde kullanılır?

- A) Parainfluenza
B) İnfluenza A
C) Kuduz
D) Herpes
E) Su çiçeği

Doğru cevap: B

12. Genital kondilomata acuminate tedavisinde kullanılan antiviral ve immünomodülatör etkili ilağ aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Zanamivir
C) Imikvimod
B) Ribavirin
D) Lamivudin
E) Fomivirsen

Doğru cevap: C

13. Aşağıdakilerden hangisi AIDS tedavisinde kullanılan non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü ilağ değildir?

- A) Delavirdin
C) Efavirenz
B) Entekavir
D) Etravirin
E) Nevirapin

Doğru cevap: B

19.

Hepatit C tedavisinde kullanılan antiviral ilağ etki mekanizmaları eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?

- A) I ve II
B) I ve IV
C) II ve III
D) III ve IV
E) II, III ve IV

Doğru cevap: D

18. Konjenital kalp hastalığı olan iki yaş altı çocuklarda, respiratuar sınıyal virüs (RSV) profilaksisinde aşağıdakilerden hangisinin kullanılması diğerlerine göre daha uygundur?

- A) Natalizumab
B) Dupilumab
C) Reslizumab
D) Palivizumab
E) Brodalumab

Doğru cevap: D

17. Aşağıdaki antiretroviral ilağ ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- A) Delavirdin-Non nükleozid Revers Transkriptaz inhibitörü
B) Zidovudin-Nükleozid Revers Transkriptaz inhibitörü
C) Indinavir-Proteaz inhibitörü
D) Enfuvirtid-İntegraz inhibitörü
E) Maraviroc-CCR5 kemokin reseptör blokörü

Doğru cevap: D

16. Aşağıdakilerden hangisi endikasyonlarından biri değildir?

- A) HBV
B) HCV
C) HPV
D) Kaposi sarkomu
E) Multipl skleroz

Doğru cevap: E

15. Aşağıdakilerden hangisi hepatit B tedavisinde kullanılmaz?

- A) Lamivudin
C) Tenofovir
B) Ribavirin
D) INF-alfa
E) Adefovir

Doğru cevap: B

14. Aşağıdakilerden hangisi bir virüsün hücreye tutunma ve giriş aşamasına etki gösteren (füzyon inhibitörü) bir antiretroviral ilağdır?

- A) Zidovudin
C) Emtristabin
B) Enfuvirtid
D) Indinavir
E) Efavirenz

Doğru cevap: B

ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

Antineoplastiklerin hücre siklus spesifiteleri	
Döneme özgü olanlar	Döneme özgü olmayanlar
• Antitümör antibiyotik → Bleomisin G₂-M	• Alkilleyiciler ve sisplatin türevleri - Klorambusil - Siklofosfamid - Busulfan - Meklerotamin - Karmustin / Lomustin - Dakarbazin - Altretamin - Bendamustin - Metfolan - Temozolomid - Tiotepa - Sisplatin / Karboplatin / Oksaliplatin
• Mikrotübül inhibitörü (M fazı): - Iksabepilon / Eribulin	• Antitümör Antibiyotikler • Antiasiklin türevleri - Daunorubisin - Doksorubisin - Epirubisin - Idarubisin - Mitoksantron • Mitomisin • Daktinomisin
• Vinka alkaloidleri (M fazı) - Vinkristin / Vinorelbin / Vinblastin	
• Paklitaksel / Doketaksel / Cabazitaksel (M fazı)	
• Topozomera 1 inhibitörleri G₂-M (Kamptoteklinler) - Irinotekan / Topotekan	
• Topozomera 2 inhibitörleri (G₁-S fazları) - Etoposid / Teniposid	
• Antimetabolitler (S faza etkili) - Kapesitabin - Kladrabin - Sitarabin - Klorarabin - Fludarabin - 5-FU - 6-MP - Gemcitabin - Metotrekstat (aminopterin) / Pralatreksat - Nelarabin - 6 - Tioguanin	

Hücre siklusunun fazları:

- G₀ dinlenme fazı, G₁ DNA sentezi için gerekli hücresel komponentlerin sentez fazı, S: DNA genomunun replikasyon fazı, G₂ Mitoz için gerekli selüler komponentlerin sentez fazı, M: Mitoz fazı
- Hücre döneme özgü antineoplastikler G₀ (dinlenme fazı) dışındaki fazlara etkilidir.
- Hücre döneme özgü olmayan antineoplastikler hem döneme (G₁, G₂, S, M) hem de G₀ fazına etkilidir.

ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN DİRENÇ MEKANİZMALARI

- **p53** tümör supressör geninde fonksiyon kaybı
- **MDR1** (multidrug rezistans 1 geni) ekspresyon artışı sonucunda **P-glikoprotein** aktivitesinde artış ve sonucunda oluşan artmış ilaç **effüksü**
- DNA tamir enzimlerinde artış, glutatyon konjugasyon aktivitesinde artış
- Hücreye girişte baskılanma

ALKİLEYİCİLER

- **Ön ilaçlardır.** Etki gösterebilmek için önce **karbonyum** iyonu oluşumuna neden olurlar:
- Karbonyum iyonları yüksek oranda reaktiftir ve hücredeki elektron donörü olan amin, hidroksil veya sülfidril grupları ile kovalent bağ kullanılarak reaksiyona girerler ve **DNA** da zincirler arası ya da zincir içi **çapraz köprüler** oluştururlar.
- Özellikle DNA baz gıftlerinden **N-7 pozisyonundaki guanini** alkilleler ve **DNA hasarı** oluşturur: **Hücre içine geçişlerinin azalmasıyla etkilerine direnç gelişir.**
- Radyomimetik ilaçlardır.

Alkileyici Sınıflandırılması

Nitrojen mustard kökenli alkileyiciler	Nitrozoüre grubu alkileyiciler	Diğer alkileyiciler (alkileyici benzeri etki gösteren ilaçlar)
• Siklofosamid • Ifosfamid • Klorambusil • Meklerotamin • Estramustin • Bendamustin • Melfalan	• Karmustin • Lomustin • Semustin • Streptozosin	• Busulfan • Prokarbazin • Dakarbazin • Temozolimid • Altretamin • Platin analogları: • - Sisplatin • - Karboplatin • - Oksaliplatin

Alkileyicilerin genel yan etkileri

- Kemik iliği depresyonu
- Trombositopeni (en az siklofosamid oluşturur)
- Kanama
- Infertilite
- Alopesi
- İntestinal mukozaya toksisitesi
- Sekonder kanser oluşumu / Non-lenfositik lösemi: En çok prokarbazin, nitrozüreler, melfalan, en az siklofosamid
- Bulantı, kusma

Siklofosamid (Oral - iv)

- Ön ilaçtır. Stokron p450 enzimleri ile aktif metaboliklere dönüşür. Fosforamit mustard ve akrolein sitotoksik etkilerinden sorumlu metabolitlerdir.
- **Miyelosüpresif etkileri kısa sürer,** ilaç kesilince hızla sonlanır.
- **NHL, meme, over, neuroblastoma, Wegener granülomatozisi, romatoid artrit** ve nefrotik sendrom tedavisinde kullanılır.
- **Hemorajik sistit** oluşumuna neden olan metaboliti, **akroleindir.**
- Akroleinin etkisi hidrasyon ile **mesna** (merkapto etanesulfonat ve N-asetilsistein) tarafından nötralize edilerek azaltılır. Ayrıca mesane kanseri ve **uygunsuz ADH'a** neden olabilir.

Busulfan

- KML ve polistemi vera tedavisinde oral olarak kullanılır. Deri pigmentasyonu, adrenal yetmezlik, hepatik venooklüziv hastalık ve **pulmoner fibrozis** oluşturur.

Nitroüre türevi alkilleyiciler

- Karmustin
- Lomustin
- Semustin
- **Streptozosin**
- Proteinlerin lizin amino asidinin **karbamoylasyonuna neden olurlar. Lipofiliteeleri ve SSS'ye geçişleri fazladır. SSS tümörü tedavisinde (streptozosin hariç) kullanılırlar.**
- **Karmustin glioblastoma, streptozosin pankreas adacık tümörleri (insulinoma vb.) tedavisinde kullanılır.**
- **Streptozosin: Diyabetojenik etkiler oluşturur.**
- Nitroüreler streptozosin hariç yoğun ve uzun süreli myelosupresif etkiler oluşturmurlar. Nitroüreler mutajenik ve sekonder karisinojenik etkiye sahiptirler.

Platin analogları

- **Sisplatin / Karboplatin / Oksaliplatin**

Sisplatin

- Platinyum atomu içeren antineoplastiktir.
- Sisplatin akciğer kanseri, **genitüüriner kanserler**, özefagus, gastrik kanserler, baş-boyun kanseri ve kombinasyon tedavilerinde, **testis kanseri** tedavisinde kullanılır.
- Sisplatin kullanımı sırasında **miyelosüpresyon düşük oranda görülür. En fazla bulanti, kusma** yaratan antineoplastiktir.
- **Nefrotoksik, ototoksik** ve periferik sinirlerde sensoryel nöropati yapabilir. Sisplatin tedavisi öncesi furosemid ve iyi hidrasyon yapılmalıdır.
- **Hipomagnezemi** oluşturabilir.
- Nefrotoksitesini azaltmak için amifostin veya hidrasyon + manitol veya furosemid kullanılır.

Karboplatin

- Karboplatin sisplatininden daha çok miyelosüpresyon yapar. Renal ve GIS toksitesini ise sisplatininden daha az yapar.

Oksaliplatin

Nörotoksiktir. Metastatik ileri evre **kolorektal kanser** tedavisinde kullanılır.

Alkilleyici	Endikasyon	Önemli özellik
Meklerotamin	HL	Damar dışına çıkınca doku harabiyeti oluşturur.
Estramustin	Prostat ca	Östrojen içerir. Hem sitotoksik hem hormonal etkileri vardır. Mikrotübül fonksiyonlarını baskılar.
Melfalan	Multipl miyelom	Alopesiyi daha az oluşturur. Hepatotoksik, nefrotoksik etkileri nadirdir.
Klorambusil	KLL	
Tiotepa	Malign plevral efüzyon tedavisi	
Prokarbazin	HL, NHL	DNA zincirinde H_2O_2 oluşturarak kırılmalar yaratır. Non-selektif MAO enzim inhibisyonu oluşturur (serotonin sendromu, tiramin rxn reaksiyonuna neden olabilir). Disülfiram benzeri reaksiyon oluşturur.
Dakarbazin	HL	Dakarbazin metil karbonyum iyonu oluşturarak sitotoksik etkiler yaratır.
Temozolimid	Malign gliom tedavisi	
Altretamin (Heksametilmelamin)	Over kanseri	Sadece oral kullanım Periferik nöropati ve somnolans
HL: Hodking lenfoma NHL: Non-Hodking lenfoma KLL: Kronik lenfositik lösemi		

ANTİMETABOLİTLER

Folat analogu ilaçlar	Pürin analogu ilaçlar	Pirimidin analogu ilaçlar
• Metotreksat • (Aminopterin) • Pemetreksad • Pralatreksad • Raltitreksad • Lometreksol	• 6-Merkaptopurin • 6-Tioguanin • Fludarabin • Kladrabin • Pentostatin • Azatiopirin • Klofarabin • Nelarabin	• 5-Fluorouracil (5-FU) • Kapesitabin • 5-Fluorodeoksistürdin (Flokursuridin) • Sitidin Analogu • Sitarabin (Sitozin Arabinozid) • Gemtastabin • 5-Azasitidin • Desitabin

Folat Analogu Antineoplastikler

- **Metotreksat** (Oral, im, iv, intratekal):
Metotreksat **dihidrofolat redüktaz enzimini** (DHFL) baskılayarak, tetrahidrofolat oluşumunu engeller ve sonuçta timidilat sentaz, **DNA, RNA ve pürin** nükleotidlerin sentezini baskılar.
- Hücrenin **S fazına** etkili antifolat analogu antineoplastiktir. Pemetreksad ve pralatreksad, metotreksata benzer etkiler oluşturmaz.

Klinik kullanım

- ALL
- Koryokarsinom
- Dış gebelik

- Osteojenik sarkom
- Romatoid artrit
- Psöriyazis
- Crohn hastalığı
- Meme kanseri

Yan etkiler

- Kemik iliği depresyonu (lökopeni, trombositopeni)
- Diyare
- Mukozit / GIS epitel harabiyeti
- Pnömoni, akciğerde fibrozis, hepatik fibrozis
- Meningismus, epileptik nöbet, koma
- Nefrotoksikite
- Yan etkileri azaltmak için tedaviye folinik asid (lökovörin) veya glükarpidase eklenir:
- Lökovörin (5-formiltetrahidrofolat), metotreksat tarafından inhibe edilen dihidrofolat redüktaz enzimi basamağını atlayarak, folat havuzunu normal hücrelerde tamamlar ve toksisiteyi engeller.
- Glükarpidase rekombinan karboksipeptidaz olup metotreksatı parçalayarak etkisini azaltır. Lökovörin yüksek doz metotreksat kullanımda normal hücreleri sitotoksik etkiden korur.

	Mekanizma	Klinik kullanım	Toksiste
Pemetreksat	DHFL, timidilat sentez; pürin sentez inhibisyonu	Mezotelyoma	6-MP benzeri + el ayak sendromu Toksiste Tdv: Folinik asid (lökovörin) ve B ₁₂ vitamini eklemek

Pürin Analogu Antineoplastikler

- 6- Merkaptopürin
- 6-Tioguanin
- Fludarabin
- Kladrabin
- Pentostatin
- Azatioprin

Merkaptopürin (6-MP)

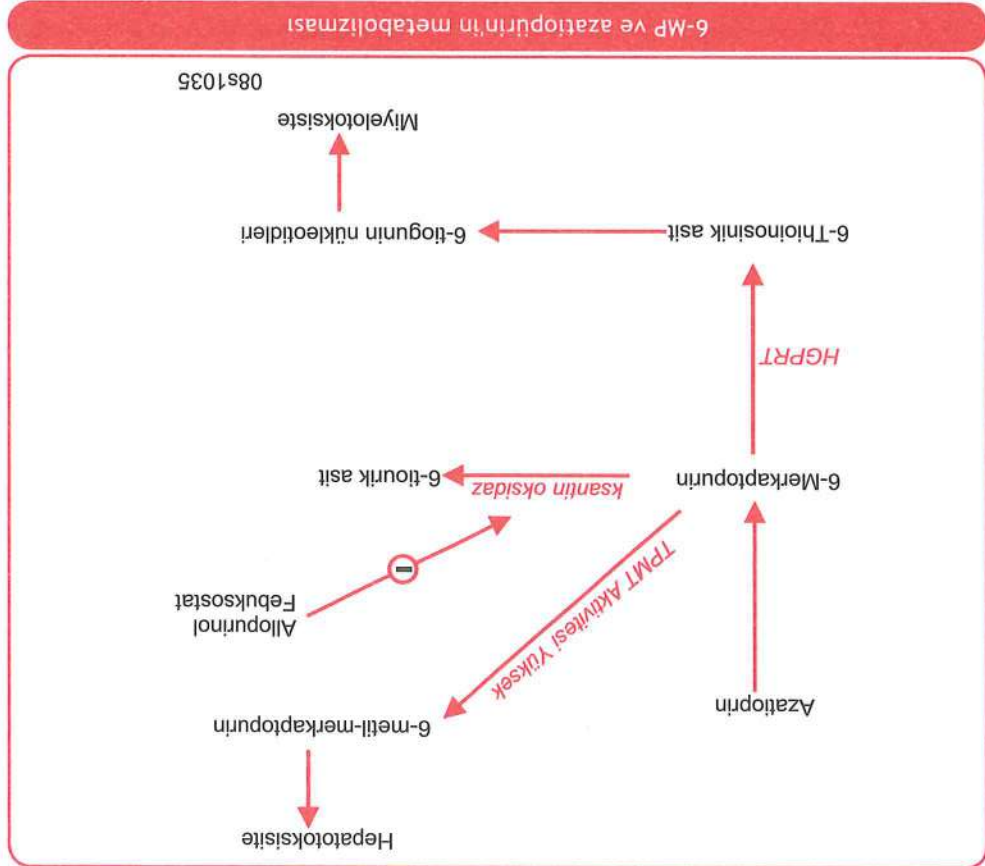
- 6-MP hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) enzimi tarafından aktif metaboliti 6-tioinosinik aside çevrilerek pürin nükleotid sentezi için gerekli enzimleri inhibe eder.
- Lesch Nyan gibi HGPRT enzim eksikliklerinde 6-MP'ye direng oluşur.
- 6-MP'yi ve azatiopürini yıkan enzim ksantin oksidazdır. Allopürinol ve febuksoat gut hastalığı tedavisinde kullanılan ksantin oksidaz inhibitörüdür ve 6-MP'nin ve azatiopürinin etkinliğini ve yan etkisini artırır.
- Allopürinol ve febuksoat ile 6-MP ve azatiopürini doz azaltmadan kullanmak kontrendikedir (doz ¼'üne azaltılır).

Pürin antagonistleri			
Ortak etki mekanizması	Ortak yan etkiler	Klinik kullanım	Özellikli mekanizma
Pürin antagonizması, glikoprotein DNA, RNA baskılanması	Miyelo süpresyon, immunosupresyon		Özellikli toksite / özellik
6- Merkaptopurin	AML, RA, SLE, Crohn		Hepatotoksiste
Azatioprin	RA, SLE, Crohn	6-MP'ye dönüşür	Hepatotoksiste Sadece immüünsüpresif kullanım
6- Tioguanin	ALL, AML		
Fludarabin	KLL, NHL	Ribonükleotid redüktaz ve DNA polimeraz inhibisyonu	Eklem ağrısı Bulantı, kusma
Kladribin	KLL, HL, HCL	Ribonükleotid redüktaz inhibisyonu	Bulantı, kusma
Pentostatin	HCL, T hücreli lenfoma, transplantasyon	Adenozin deaminaz (ADA) enzim inhibisyonu, hücrede adenozin birikimi	ADA eksikliğine benzer şiddetli immün yetmezlik Pulmoner toksiste
HCL: Hairy cell lösemi RA: Romatoid artrit			

- Çocukluk çağı lösemilerinin tedavisinde kullanılır.

Klinik kullanım

HGPRT: Hipoksantinguanin fosforibozil transferaz
TPMT: Tiopürinmetiltransferaz



Primidin Analogu Antineoplastikler

Fluoropirimidin Analogu İlaçlar

- 5-Fluorouracil (5-FU)
- 5-Fluorodeoksouridin (Flokouridin)
- 5-FU kolon ca ve bazı deri kanserlerinde, kapesitabin ise kolorektal kanser ve meme kanserinde kullanılır.

Sitidin Analogu İlaçlar

- Sitozin Arabinozid (Sitabin; ARA-C)
- Gemcitabine
- 5- Azasitidin
- Desitabin
- RNA ve DNA fonksiyonlarını baskılar.

5-Fluorouracil (5-FU) / Kapesitabin

- Kapesitabin 5-FU'ya dönüşerek etki oluşturur. 5-FU ise aktif metaboliti olan fluorodeoksouridin monofosfat'a çevrilerek timidilat sentezi ve sonucunda DNA sentezini inhibe eder.
- 5-FU kolon ca ve bazı deri kanserlerinde, kapesitabin ise kolorektal kanser ve meme kanserinde kullanılır.
- Dihidropirimidin dehidrogenaz 5-FU'yu metabolize eden enzimdir ve bu enzimin genetik polimorfizminde 5-FU toksisitesi oluşur.

Yan etkiler

- Oküler toksite (blefarit, blefarospazm)
- Deskuamasyonla giden el-ayak sendromu
- Diyare - mukozit, mukozal ülserasyon
- Kardiyotoksite - koroner spazm

Deoksisisitidin Analogu İlaçlar

Sitarabin

- DNA polimeraz α β enzimlerini inhibe eder. Hücrenin S fazına en etkili antimetabolittir.
- AML, ALL ve KML tedavisinde kullanılır.
- Serebellar ataksi, kemik iliği depresyonu oluşturabilir.

Gemcitabine

- Ribonükleotid redüktaz enzimini baskılar ve DNA sentezine engel olur.
- Pankreas kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde kullanılabılır.

SPOT BİLGİLER

- Döneme Özgü Olmayan Antineoplastikler...
- Alkilleiciler
- Döneme özgü antineoplastikler... Mikrotübül İnhibitörleri (M), Antimetabolitler (S), İrinotekan - Topotekan (G2-M)

- Mikrotübül inhibitörleri...

Taksanlar (Pakitaksel ve dosetaksel): Tubulin polimerizasyonunu stimüle eder

Vinca alkaloidleri (Vinkristin, Vinblastin...): Tubulin polimerizasyonunu inhibe ederler.

Estramustin

İksabepilon: Mikrotübül üzerindeki beta tubuline

- Alkilleiciler neye dönüşerek etki gösterir... Karbonyum iyonuna dönüşerek etki gösterir.
- Alkilleiciler etki mekanizması... DNA'da gapraz köprü oluşturur, Radyomimetik etki
- Metaboliti olan akrolein yüzünden hemorajik

Siklofosfamid... Siklofosfamid

Siklofosfamid bağli hemorajik sistit tedavisinde kullanılır... Mesna

- Nitrozüre grubu alkilleiciler, SSS tümör tedavisinde kullanılır... Karnustin, Lomustin
- Nitrozüre grubu alkilleiciler, insulinozom tedavisinde...

Streptozosin

SORULAR

- Genitüriner sistem solid tümör tedavisinde kullanılan, nefrotoksik olan, en fazla bulantı kusma yapan, myelosüpresyonu az yapan, hipomagnezemi oluşturan... Siplatin
- Alkilleici antineoplastiklerin yan etkilerini azaltmak için ne verilir... Amifostin
- Tüm alkilleiciler arasında en fazla kanserojen olan, DNA zincirinde H₂O₂ oluşturarak kırımlar yaratan, MAO inhibisyonu yapan... Prokarbazin
- Metil karbonyum türevine dönüşerek etki gösteren... Dakarbazin
- Pulmoner fibrozis yapanlar... Bleomisin, Busulfan, Metotreksat, Amiodaron
- Folat antimetaboliti olan, dihidrofolat redüktaz inhibitörü olan, ALL ve koryokarsinom tedavisinde kullanılan... Metotreksat
- Metotreksat yan etkileri... Pulmoner ve hepatik fibrozis, mukozit...
- Metotreksat yan etkisini azaltmak için ne verilir... Lökoferin (folinik asid) ve Glukarpidaz
- Ksantin oksidaz inhibitörleri ile hangi antineoplastik kullanmak kontrendikedir... Azotio
- Lesch nyan sendromunda etkisi azalan antineoplastik... Azotio
- Timidilat sentetazı inhibe eden, oküler toksite, el-ayak sendromu ve koroner vazospazm oluşturan antineoplastik... 5-Fluorasil
- 5-FU'yu metabolize eden ve genetik polimorfizmde 5-FU toksisitesi oluşturan antineoplastik... 5-Fluorasil

Doğru cevap: E

1. Hücre siklusundan bağımsız etki gösteren anti-kanser ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
A) Kapesitabin
B) Paklitaksel
C) İksabepilon
D) Etoposid
E) Karmustin
2. Kanser kemoterapisinde kullanılan alkilleici ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?
A) Siklofosamid ve klorambusil bu grup içindeki kemoterapötiklerdendir.
B) DNA'nın N7 pozisyonundaki guaninli alkilleler.
C) Nitrozo-üreter proteinlerin lizin amino asidinin karbamoylasyonuna neden olurlar.
D) Etkilerine direnç gelişiminde hücre geçişlerinin azalması önemlidir.
E) Meme ve over kanserinde etkisizdirler.

Doğru cevap: D

1. Aşağıdakilerden hangisi metotreksatin primer etki mekanizmasıdır?
A) Folik asid antagonisti olması
B) Pürin analogu olması
C) Pürin analogu olması
D) Guaninli alkillemesi
E) Hücre iskeletindeki mikrotübülleri hedef alması

Doğru cevap: A

10. Yukarıdaki antineoplastik-etki eşleştirmelerinden hangileri yanlıştır?
I. Klorambusil – DNA'da çarpaz köprüler oluşturma
II. Pentostatin – Pürin antagonizması
III. Mitoksantron – DNA'da interkalasyon oluşturma
IV. Mitomisin – Radikalier oluşturarak DNA hasarı
V. Etoposid – Topoizomerez I inhibisyonu

Doğru cevap: E

9. Aşağıdakilerden hangisi metotreksatin primer etki mekanizmasıdır?
A) Folik asid antagonisti olması
B) Pürin analogu olması
C) Pürin analogu olması
D) Guaninli alkillemesi
E) Hücre iskeletindeki mikrotübülleri hedef alması

Doğru cevap: D

8. Kemoterapide kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi sıklıkla akciğer toksisitesine yol açar?
A) Adriyamisin
B) Vinkristin
C) Melfalan
D) Busulfan
E) Karboplatin

Doğru cevap: B

7. Ototoksiste, nefrotoksiste gibi yan etkiler oluşturan klinik kullanımı sırasında kan magnezyum seviyesinin rutin ölçümü gereken antineoplastik aşağıdakilerden hangisidir?
A) Hidroksiküre
B) Siplatin
C) Asparaginaz
D) Siklofosamid
E) Busulfan

Doğru cevap: A

6. Güçlü immünoşüpresif etkisi nedeniyle Wegener granülomatoidi ve romatoid artirit tedavisinde kullanılan antikanser ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
A) Siklofosamid
B) Melfalan
C) Busulfan
D) Mekloreksat
E) Bendamustin

Doğru cevap: D

5. Aşağıdaki alkilleici antineoplastik ilaçlardan hangisinin myelosüpresif etki süresi en kısadır?
A) Melfalan
B) Klorambusil
C) Mekloreksat
D) Siklofosamid
E) Karmustin

Doğru cevap: D

4. Siklofosamid ürotoksitesitesinin antidotu aşağıdakilerden hangisidir?
A) Mitotan
B) Formestan
C) Aloe
D) Mesna
E) Senna

Doğru cevap: E

3. Yan etki olarak steril hemorajik sistit yapan antineoplastik aşağıdakilerden hangisidir?
A) Vinkristin
B) Adriyamisin
C) Bleomisin
D) 5-Fluorasil
E) Siklofosamid

11. Merkaptopürin (6-MP) yıkan enzimi inhibe ederek, 6-MP'nin etkisini artıran aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Koşşisin
B) Aspirin
C) Parasetamol
D) N-asetil sistein
E) Allopürinol

Doğru cevap: E

12. Metastatik kanser tedavisinde kullanılan ve pürimidin antagonisti olan antineoplastik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Kapesitabin
B) Kladrin
C) Fludarabin
D) Tioguanin
E) Merkaptopürin

Doğru cevap: A

13. Aşağıdaki anti-kanser ilaçlardan hangisinin temel etkisi pürimidin biyosentez yoluğı üzerinedir?

- A) Gemtabin
B) Inotekan
C) Pakitaksel
D) Vinblastin
E) Busülfan

Doğru cevap: A

14. HGPRT eksikliği olan Lesh Nyhan hastalığında etki göstermeyen, ALL ve KML tedavisinde kullanılan antimetabolit yapıdaki antineoplastik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Fluorouracil
B) Merkaptopürin
C) Metotrekasat
D) Karmustin
E) Streptozosine

Doğru cevap: B

15. Adenozin deaminaz inhibisyonu oluşturan anti-neoplastik aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Pentostatin
B) Romidapsin
C) Trabectedin
D) Pakitaksel
E) Pralatreksad

Doğru cevap: A

16. Aşağıdaki alkilleyici antineoplastiklerden hangisi DNA'yi metilasyona uğratarak, sentezi baskılar?

- A) Sisplatin
B) Dakarbazin
C) Karmustin
D) Siklofosfamid
E) Klorambusil

Doğru cevap: B

ANTİTÜMÖRAL ANTİBİYOTİKLER

Antrasiklin türevleri

Daktinomisin

Mitomisin

Bleomisin

- Antitümör etkili antibiyotikler DNA'ya bağlanıp baz gitterinin arasını açarak (interkalasyon yapmak) DNA zincirinde kesilmelere, hem DNA hem de RNA sentezinin baskılanmasına neden olurlar.
- Radyoterapi ile kombine kullanıldıklarında vücutta oluşan toksik etkiler çok yükseilir.

Antrasiklin Türevleri

- Doksorubisin
- Daunorubisin
- Epirubisin

- Idarubicin
- Aclarubicin
- Valrubicin
- Mitoxantron

Antirasiklin Etki Mekanizması

- **DNA interkalasyonu, topoisomeraaz II enzimini inhibisyonu ve radikal oluşturma** olarak kanser hücrelerinde sitotoksik etkilere sahiptir.
- Antasiklinlerin oluşturdugu radikaller kardiyotoksik etkilerinden sorumludur. Tedavide **deksrazoksan** kullanılır.

Antrasiklinlerin Ortak Yan Etkileri

- **Kardiyotoksikite** (KKY, aritmî, kardiyomiyopati)
- KI depresyonu
- Alopesi
- GIS bozuklukları
- Deskuamasyon (radasyon reaksiyonuna benzer)

Antrasiklinlerin klinik kullanım ve yan etkileri	
Klinik kullanım	Özellikli toksisite / özellik
Meme ca, sarkoma tdv (Ewing, osteosarkom, kapos), lenfoma tdv.	Damar dışına çıkarsa doku nekrozu
Daunorubisin	AML
Epirubisin	Meme ca
Idarubisin	AML
Valrubicin	Mesane ca (intravezikal)
Mitoksantron	NHL, meme ca, AML, multipl skleroz
	Sklera, idrar ve el tırnaklarında mavî renk

Daktinomisin (Aktinomisin D)

- **Antasiklin benzeri etki mekanizması vardır. Çocukluk çağıının kanserleri** (Ewing's sarkomu, Wilms, rabdomiyosarkom) ve trofoblastik hastalık tedavisinde kullanılır.
- **Kardiyotoksik değildir.**

Mitomisin

- **Aikilleyici** bir ilaç gibi davranarak DNA'da baz çiftleri arası çapraz köprüler oluşturur.
- Hipoksik tümörler etkilerine daha hassastır. **Anal** kanserlerin ve **intravezikal** olarak yüzeysel mesane ca tedavisinde kullanılır.
- Panstipoeni oluşturabilir.

Bleomisin

- Glukopeptid yapısında bir antibiyotiktir.
- **Demir** iyonunu gelasyona uğratarak, süperoksit ve hidroksi **radikali** oluşturarak DNA zicirinde kırılma yaratır.
- Hücre siklusunun **G2 fazına** etkilidir.

- Hodgkin, non hodgkin deri ve **testis** ca tedavisinde kullanılır.
- Renal yolla itrah edilir.

Yan Etki

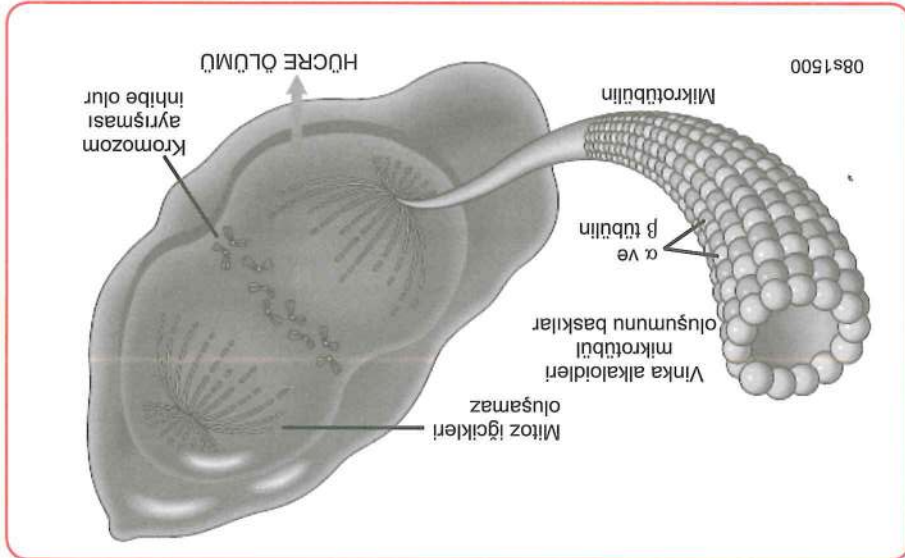
- **Pulmoner fibrozis, ciltte hiperpigmentasyon** (busulfan gibi), mukokutanöz deri reaksiyonları, alerji, oluşabilir.

BITKİSEL KÖKENLİ ANTİNEOPLASTİKLER

Vinka Alkaloidleri

- Vinkristin
- Vinblastin
- Vindesin
- Vinorelbin (semisentetik)

- Bölünen hücrelerde **metafaz (M)** aşamasında, mikrotübüller protein beta **tubuline bağlanarak, alfa tübülüne birlikte, mikrotübüllere polimerize olmasını engellerler**. Metafazda disfonksiyonel yapı oluşturarak kromozomal ayrışma ve hücre proliferasyonunu engellerler.



Vinka alkaloidlerinin etki mekanizması

Vinkristin

- **Çocukluk çağının kanserleri** (Ewing's sarkomu, Wilms, rabdomyosarkom, nöroblastom), ALL, Hodking ve multipl myeloma tedavisinde kullanılır.

Yan Etkiler

- **Nörotoksisite, paralizik ileus, kranial sinir felci, epilepsi, ataksi, otonom ve periferik nöropati, vokal kord paralizisi**, kas güçsüzlüğü ve sfinkter problemleri görülebilir.

- **Uygunsuz ADH** salınımı (Vinblastin > Vinkristin).

- **Kemik iliği depresyonu ve bulantı kusmayı çok az oluşturlar.**

Vinblastin

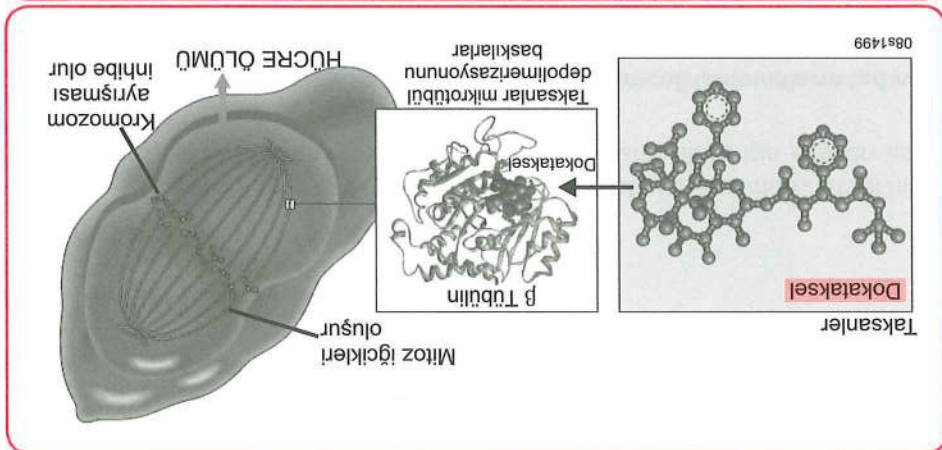
- Vinkristinden daha az nörotoksiktir, daha fazla KI depresyonu, uygunsuz ADH salınımı ve lökopeni oluşturmaz.

Vinorelbin

- Semisentetik vinka alkaloididir. Meme ve akciğer ca'da kullanılır. KI depresyonu ve **uygunsuz ADH salınımına** neden olur.

- Paklitaksel
- Doketaksel
- Cabazitaksel
- Hücrede beta tübülüne bağlanarak mikrotübül oluşumunu ve polimerizasyonunu stimüle ederek mitozu baskılarlar. Oluşan mikrotübüller GTP ve geçitli proteinleri içermeyiği için mitoz ve hücre bölünmesi durur.

Taksanler



Taksanlerin etki mekanizması

Paklitaksel / Doketaksel (semisentetik): Meme, over, akciğer kullanılır.

Cabazitaksel (semisentetik): Prostat ca tedavisinde kullanılır.

Ortak Yan Etkiler: Anafaksi, alerji, nörotoksiste ve miyelosüpresyondur.

Kamptoteksinler

- Irinotekan
- Topotekan
- Topozomerez I enzimini inhibe ederek kanserli hücrede DNA hasarı yaratır.

Topotekan: Küçük hücreli akciğer ca ve ileri evre over ca tedavisinde kullanılır. Kemik iliği (Kİ) depresyonu oluşturur.

Irinotekan: Metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılır. Kolinerjik sendrom (salya artışı, diyare, görme bozukluğu, bradikardi oluşturmaları) ve Kİ depresyonu oluşturmaları.

- Aktif metabolit **SN-38** topozomerez I enzimini 1000 kat güçlü baskılar. **Glukuronil transferaz aktivite bozukluklarında (Gilbert vb.)** irinotekan ve SN-38 birikimine bağlı toksisite (nötropeni, diyare) oluşabilir. Bu sebeple **Gilbert sendromlu bir kanser hastasında kullanılırken standart dozun azaltılması önerilir.**

Epipodofilotoksinler

- Etoposid
- Teniposid

Etoposid ve teniposid semisentetik podofilotoksin türevleridir. Hücrede **G₁ ve S fazında** etkilidirler. **DNA topozomerez II enzimini inhibe** ederek DNA hasarı yaratır.

Etoposid: Testis, akciğer kanseri, non hodking lenfoma tedavisinde kullanılır.

Teniposid: ALL tedavisinde kullanılır. Kİ depresyonu oluşturmaları.

MİKROTÜBÜL İNHİBİTÖRLERİ

Taksanlar: Cabazitaksel, dokataksel, paklitaksel

Vinka alkaloidleri: Vinkristin, vinblastin, vinorelbin, vindesin

Estramustin

İksabepilon: Mikrotübüllerin Beta – tübülün parçasına bağlanarak fonksiyonlarını baskılar. Metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılır.

Eribulin: Mikrotübül fonksiyonunu baskılayarak hücre siklusunu G2-M fazında bloke eder. Metastatik meme kanserinde kullanılır.

DiĞER ANTİNEOPLASTİKLER

L-Asparajinaz / Crisantaspase

- **L-Asparajini,** aspartik asid ve amonyaga **parçalayan enzimdir.** Tümör hücreleri, normal hücrelerin tersine asparajin sentezleyemedikleri için ekzojen asparajin seviyesinin azalması antitümör etkilere oluşturmaktadır.
- Çocuklardaki akut lenfositik lösemi ve **yüksek dereceli lenfomaların tedavisinde** kullanılırlar.
- Allerjik reaksiyonlar, **hemoraji, tromboz, hiperglisemi, kanama, pankreatit** ve mental depresyon oluşturmaktadır.

Hidroksiüre

- **Ribonükleotid difosfat redüktaz enzimini** inhibe ederek DNA sentezini baskılar.
- KML, AML, **polisitemi vera** ve esansiyel trombositozis tedavisinde faydalıdır.
- KI depresyonu, anemi ve diyare oluşturmaktadır.

Orak hücreli Anemi Tedavisine Kullanılan İlaçlar

- **Hidroksiüre:** Fetal hemoglobini arttırmak için verilir. Ribonükleotid redüktazı inhibe eder.
- **Pentoksifilin:** Kan akışkanlığını arttırmak için kullanılır.
- **Adrojen:** Eritropoez stimülasyonu için verilir.
- **L-glutamin:** Eritrositlerde oksidatif stres azaltır. Eritrosit-endotel adezyonunu inhibe eder

Enasidenib/İvosidenib: İzositrat dehidrogenaz 2 (IDH2) inhibisyonu yapan ilaçlardır. IDH2; AML hastalarında mutasyonu gözlenebilen spesifik bir genidir.

Değerli Meslektaşlarımız;

Bu eserin tüm hakları TUS-DATA A.Ş.'ye aittir. Yıllar boyunca verilen nice emek, zahmet, güncelleme teklif ve yayın harcamaları ile bugünkü haline gelmiştir.

Bu eserin yasal olmayan yollarla (fotoğraf, PDF, .vs.) edinilmesi iki açıdan dahi yasa ve etik dışıdır.

1. Teklif hukuku ve kanunlar açısından yasa ve cezaya tabidir.
2. Bütün inançlar açısından "yasa" ve "haram" dir. Kul hakkıdır ve TUSDATA ya da emeği geçen herhangi bir yazarımız, kul hakkını hiçbir şekilde helal etmeyeceğini ve bir çeşit "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayınınızın fayda etmemesini gönülden dilediklerini açıkça deklare etmektedir.

Bu esere geçtikten itibaren ihivacı olan öğrenci arkadaşlarımızın; şubelerimize yazılı başvurusu ve incelememiz durumunda, iyi niyetle ve cömertçe hediye etmeye hazır olduğumuzu da deklare ediyoruz. Mülkiyet hakkına tecavüz ne kadar çirkinse; mülkiyet haklarına saygı da o kadar asil bir duruştur.

TUSDATA

Modern farmakolojide hedef odaklı tedaviler - 1: BÜYÜME FAKTÖRÜ VE RESEPTÖR İNHİBİTÖRLERİ

Epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) inhibitörleri		
Oral küçük molekül EGFR kinaz inhibitörleri		
İlaç	Tedavi amacı	Klinik farmakoloji ve notlar
Erlotinib	• EGFR mutant (del exon 19;L858R) ileri evre KHDAK* (*non small cell Akciğer ca) ileri evre pankreas kanserinde gemistabin ile kombine	• Ciltte ras, stomatit, diyare, interstisyel akciğer hastalığı • CYP3A4 ile yıkılır • PPI ile kullanım bilyararalanımını azaltır
Gefitinib	• EGFR mutant (del exon 19;L858R) ileri evre KHDAK(*non small cell Akciğer ca	• PPI ile bilyararalanımı bozulmaz bunun dışında yan etkiler erlotinib ile benzer
Afatinib	• EGFR>HER2 irreversibl inhibitör • EGFR mutant (del exon 19;L858R) ileri evre KHDAK*	• Yan etkiler gefitinib ile benzer • Hepatotoksik olabilir • CYP3A4'den etkilenmez
Osimertinib	• Diğer EGFR kinaz inhibitörlerine dirençli ve T790M pozitif ileri evre KHDAK*	• Yan etkiler gefitinibe benzer ama daha azdır • QT'yi uzatabilir
İntravenöz monoklonal EGFR antikorları		
Setuksimab (kimerik insan/fare IgG1)	• KRA5 wild tip olan metastatik kolorektal kanserde kemoterapi ile kombine • Baş-boyun SCC'de *(skuamöz hücreli karinom) radyasyon veya sistlatin ile kombine	• Ciltte ras, diyare, interstisyel akciğer hastalığı • Nadir: infüzyon reaksiyonu, kardiyopulmoner arrest, hipomagnezemi
Panitumumab (insan IgG2)	• KRA5 wild tip olan metastatik kolorektal kanserde kemoterapi ile kombine	• Yan etkiler setuksimaba benzer
Nesitumumab (insan IgG1)	• Metastatik KHDAK*de kemoterapi ile kombine	• Yan etkiler setuksimaba benzer
İnsan epidermal büyüme faktör reseptör-2 (HER2) inhibitörleri		
Oral küçük molekül HER2 kinaz inhibitörleri (EGFR inhibisyonu da yaparlar)		
Lapatinib	• HER2 pozitif meme kanserinde kapasitabin ile kombine • HER2 pozitif hormon reseptör pozitif meme kanserinde letrozol ile kombine	• Ciltte ras, diyare • Kardiyotoksik (trastuzumabdan az), QT uzaması • CYP3A4 ile yıkılır
Neratinib	• EGFR ve HER2'nin irreversibl inhibitörü • HER2 pozitif meme kanserinde kemoterapiye ek	• Diyare majör yan etki 1/3 hastada grade 3-4 ciddi yan etki görülür
İntravenöz monoklonal HER2 inhibitörleri		
Trastuzumab (humanize IgG1)	• HER2 pozitif meme kanseri ve mide kanseri • Kemoterapi olarak taksan ile kombine edilmeli	• Konjestif kalp yetmezliği (<%5 LVEF azalma, <%1 semptomatik) doksorubisin ile kombinasyonda %20'ye kadar çıkarılır.
Pertuzumab (humanize IgG1)	• HER2 pozitif meme kanserinde trastuzumab ve taksan ile kombinasyon	• Trastuzumab ile farklı HER2 domainlerine etki eder ve diğer HER'ler ile dimerizasyonu önler
Platelet kaynaklı büyüme faktör reseptör (PDGFR) inhibitörleri		
Olratumab (insan IgG1)	• Yumuşak doku sarkomunda doksorubisin ile kombine	• Nötropeni, trombositopeni, aPTT artar, hipokalemi, hipofosfatemi

Modern farmakolojide hedef odaklı tedaviler - 2: HÜCRE İÇİ PROTEİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ

Mutant B-RAF kinaz inhibitörleri		
ilaç	Tedavi amacı	Klinik farmakoloji ve notlar
Vemurafenib	• BRAFV600E/K mutant melanom	• Kutanöz yan etkiler %60'a kadar görülür (SCC **(>20))
	• Wild tip BRAF melanomda etkisiz	• CYP3A4 ile yıkılır
Dabrafenib	• BRAFV600E/K mutant melanomda MEK inhibitörü trametinib ile kombine	• Hipertansiyon ve papillomayı içeren kutanöz yan etkiler
	• BRAFV600E mutant KHDAAK'de trametinib ile birlikte	• Cilt SCC ** (yaklaşık %10)
Cobimetinib	• BRAFV600E/K mutant melanom	• Kutanöz yan etkiler %60'a kadar görülür (SCC **(>20))
	• Wild tip BRAF melanomda etkisiz	• CYP3A4 ile yıkılır
Mitojen aktive edici protein kinaz inhibitörleri		
Trametinib	• Dabrafenib ile birlikte	• Kutanöz raş, akneiform dermatit, diyare çok sık, ciddi cilt reaksiyonu
	• BRAFV600E/K mutant melanomda ve BRAFV600E mutant KHDAAK'de	• Kardiyomyopati riski, hipertansiyon, kanama
Janus ilişkili protein kinaz (JAK) inhibitörleri		
Ruksolitinib	• Polisitemia vera	• Trombositopeni ve anemi çok sık
	• Miyelofibrozis	• CYP3A4 ile yıkılır
Siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörleri		
Palbosiklib	• İleri evre ER pozitif HER2 negatif meme kanseri	• Yaygın: nötropeni, lökopeni, infeksiyonlar, stomatit, anemi, trombositopeni, bulantı, diyare
Abemasiklib ve Ribosiklib	• Aromataz inhibitörü veya antiöstrojen (fulvestrant) ile kombine	• CYP3A4 ile hem yıkılır hem de bu enzim i inhibe eder
Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri		
Ibrutinib	• Mantle hücreli lenfoma, KLL, CLL, Waldenström makroglobulinemisi	• Nötropeni, trombositopeni, diyare, anemi, kas-iskelet ağrısı
		• Atriyal fibrilasyon (takip ve tedavi)
		• CYP3A4 ile yıkılır

devamı →

Modern farmakolojide hedef odaklı tedaviler - 2: HÜCRE İÇİ PROTEİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ (devamı)

İlaç	Tedavi amacı	Klinik farmakoloji ve notlar
BCR-ABL, PDGFR, KIT kinaz inhibitörleri		
Imatinib	Kronik faz KML, mukozal ve akral lenfnginöz melanom (KIT mutasyon pozitif), GIST (KIT mutasyon pozitif), KML	- GİS yan etkileri: diyare, bulantı, kusma - Sıvı retansiyonu, ödem, KKY - CYP3A4 ile yıkılır
Dasatinib	• Imatinib dirençli KML	- Yan etkileri: diyare, bulantı, kusma - Sıvı retansiyonu, ödem, pleval effüzyon
Nilotinib	• Imatinib dirençli KML	- Yan etkileri: diyare, bulantı, kusma, sıvı retansiyonu, ödem - QT'yi uzatabilir, iskenri dahil vasküler olaylara dikkat
Bosutinib	• Önceki basamak tedaviye dirençli KML	Diyare, bulantı, trombositopeni, kusma, raş
Ponatinib	• Dirençli KML ve Ph+ ALL	Major yan etkileri: tromboz, hepatotoksiste, pankreatit
Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) inhibitörleri		
Alectinib	- ALK kinaz füzyon genini içeren ileri evre KHDAA - Krizotinib ile progresse olan ALK kinaz füzyon genini içeren ileri evre KHDAA	- Yorğunluk, kabızlık, ödem, myali yaygın - Pnömoni, GİS ve hepatik toksiste, - Bradikardi ve uzamış QT
Sertinib, Krizotinib	• Alectinib ile aynı	• Alectinib ile aynı
PI3K (fosfotidil inozitol-4,5-bisfosfat 3 kinaz) inhibitörleri		
Idelalisib	- Relaps veya refrakter B hücre maligniteleri: KLL (rituksimab ile beraber verilir), FL, SLL - İlk basamakta endike değil	- Ciddi ve bazen ölümcül yan etkiler: hepatotoksiste, kolit, pnömoni, barsak perforasyonu, cilt toksiste - CYP3A4 ile yıkılır
mTOR inhibitörleri		
Temsirolimus	• Renal hücreli kanser	Yan etkileri: sıklıkla raş, mukozit, anemi, yorğunluk (%30-50), nadir lökopeni, trombositopeni, interstisyel akciğer hastalığı
Everolimus	- Renal hücreli kanser - İleri evre ER pozitif HER2 negatif meme kanserinde aromataz inhibitörleri ile kombine - PNET - İlerleyici iyi differansiyel non-fonksiyone nöroendokrin GIST	- Yan etkiler temsirolimus ile benzer - CYP3A4 ile yıkılır
Multikinaz inhibitörler		
Cabozantinib	- İleri evre renal hücreli kanser - MET gen değişimi olan akciğer adenokanseri	- Diyare, yorğunluk, bulantı, karın ağrısı - Hipertansiyon (kan basıncı takibi)
Vandetanib	Progresse lokal ileri medüller tiroid kanseri	- Diyare, kolit, raş - QT uzaması, Torsades des points, ani ölüm - CYP3A4 ile yıkılır

Modern farmakolojide hedef odaklı tedaviler - 3: Tümör anjiogenezi inhibitörleri

Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri

Bevacizumab (humanize IgG1)	• Metastatik kolorektal kanserde kemoterapi ile kombine (FOLFOX veya FOLFIRI ile birlikte) • KHDAK'de karboplatin ve paklitaksel ile kombine • Over kanserinde kemoterapi ile kombine • Renal hücreli kanserde interferon α ile kombine	• Hipertansiyon, kalp yetersizliği (kan basıncını takip ve tedavi et) • Geçikmiş yara iyileşmesi (elektif cerrahiden son dozdan sonra 1 ay ertele, cerrahiden sonra 1 ay tedavi verme) • Spontan GİS perforasyon
Ramucirumab (insan IgG1 ve VEGFR2)	• Metastatik kolorektal kanser, ileri evre mide adenokarsini, tedavi altında progresse KHDAK'de tek ajan veya kemoterapi ile kombine	• Hipertansiyon, diyare • Kanama, GİS perforasyon • Geçikmiş yara iyileşmesi
Aflibersept (VEGFR1/2'nin ekstrasellüler domaini ve insan IgG1 Fc parçasının füzyonu)	• Metastatik kolorektal kanserde kemoterapi ile kombine (FOLFOX veya FOLFIRI ile birlikte)	• Çözünmüş haldeki VEGF reseptör ligandlarını traptlar • Hipertansiyon, diyare
Ziv-Aflibersept	• Rekombinan füzyon proteini yapısında insan VEGFR1/2 IgG1 Metastatik kolorektal kanser tedavisi	

Hücre içi kinaz inhibisyonu ile anjiogenezi inhibe edenler

Sunitinib	• VEGFR2 ve multipl diğer kinaz inhibisyonu yapar • Metastatik renal hücreli kanser • İmatinib dirençli GIST • Pankreatik nöroendokrin tümör	• Anti-VEGF ile ortak yan etkiler: kanama, hipertansiyon, proteinüri (sık), tromboemboli, GİS perforasyon (nadir) • Anti-VEGF'den farklı yan etkiler: yorgunluk (%50-70), hipotiroidi (%40-60) yaygın olarak kemik iliği supresyonu ve diyare
Sorafenib	• Hepatosellüler karzinom • Metastatik renal hücreli karzinom (sunitinib ilk tercih)	• Vasküler yan etkiler sunitinib ile benzer • Yagın: yorgunluk, diyare, anoreksi, raş
Aksitinib	• VEGFR1-3 inhibisyonu • Önceden aldığı sistemik tedaviye yanıtız ileri evre renal hücreli kanser	• Anti-VEGF ile benzer yan etkiler: hipertansiyon, trombotik ve hemorajik olaylar, GİS perforasyon • CYP3A4/5 ile yıkılır
Lenvatinib	• VEGFR1-3, FGFR, PDGFR inhibisyonu • Rektürren veya metastatik differansiyel tiroid kanseri • Renal hücreli kanserde everolimus ile kombine	• Anti-VEGF ile benzer yan etkiler: hipertansiyon, trombotik ve hemorajik olaylar, GİS perforasyon • CYP3A4 ile yıkılır
Pazopanib	• VEGFR1-3, FGFR, KIT, PDGFR inhibisyonu • Önceden almış olduğu kemoterapi sonrasında ileri evre renal hücreli kanser ve ileri evre yumuşak doku sarkomu	• Anti-VEGF ile benzer yan etkiler: hipertansiyon, trombotik ve hemorajik olaylar, GİS perforasyon • CYP3A4 ile yıkılır
Regorafenib	• RET, VEGFR1, FGFR, TIE2, PDGFR, RAF1, BRAF, ABL inhibisyonu • Önceden aldığı kemoterapi ile birlikte anti-VEGF veya anti EGFR sonrası metastatik kolorektal kanser	• Major yan etkiler: hepatotoksiste, hipertansiyon, trombotik ve hemorajik olaylar, GİS perforasyonu ve yara iyileşme komplikasyonları • CYP3A4 ile yıkılır

Modern farmakolojide hedef odaklı tedaviler - 4: İmmün sisteme hedefleyen ilaçlar

İmmün checkpoint inhibitörleri	
İpilimumab (anti-CTLA-4 insan IgG1) Metastatik melanomda tek ajan veya nivolumab ile kombine (anti-PD1)	• Klinik çalışmalar devam ediyor
• Otoimmün inflamatuvar toksisite (hastaların çoğunda >%70) • Çok sık:cilt (kaşıntı, raş, vitiligo), GIS (diyare, kolit)	• İpilimumab ile aynı
Tremelimumab (anti-CTLA-4 insan IgG2)	• İpilimumab sonrası progresse ileri evre melanom • Önceden tedavi almış KHDAK ileri evre renal hücreli kanser • Relaps/refrakter Hodgkin lenfoma
• Yan etkiler:raş, yorgunluk, dispne, kas-iskelet ağrısı, iştah kaybı, öksürük, • İmmün aracıları ciddi yan etkiler	• İpilimumab sonrası progresse ileri evre melanom • Kemoterapi altında progresse ve PD-L1 ekspresye eden KHDAK • EGFR ve ALK wild tip KHDAK'de kemoterapi ile progresyona sonrası
Nivolumab (anti PD-1*** insan IgG4) ***: Programmed Cell Death- 1	• İpilimumab sonrası progresse ileri evre melanom • Önceden tedavi almış KHDAK ileri evre renal hücreli kanser • Relaps/refrakter Hodgkin lenfoma
• Yan etkiler:raş, yorgunluk, dispne, kas-iskelet ağrısı, iştah kaybı, öksürük, • İmmün aracıları ciddi yan etkiler	• İpilimumab sonrası progresse ileri evre melanom • Kemoterapi altında progresse ve PD-L1 ekspresye eden KHDAK • EGFR ve ALK wild tip KHDAK'de kemoterapi ile progresyona sonrası
Atezolizumab (anti PD-L1*** insan IgG1) ***: anti PD-ligand1	• Tedaviye dirençli KHDAK • Lokal ileri veya metastatik üroelyal kanser
• Yan etkiler:yorgunluk, iştah kaybı, dispne, kas-iskelet ağrısı, öksürük, bulantı, kabızlık • Üroelyal kanserli hastalarda idrar yolu enfeksiyonu • İmmün ilişkili: pnömoni, kolit, hepatit, nefrit vs.	• İpilimumab sonrası progresse ileri evre melanom • Önceden tedavi almış KHDAK ileri evre renal hücreli kanser • Relaps/refrakter Hodgkin lenfoma

Modern farmakolojide hedef odaklı tedaviler - 5:

Poly (ADP-Ribose) polimerase inhibitörleri

Olaparib, Niraparib, Rucaparib, PARP (poly (ADP-Ribose) polimerase inhibitörü)	3 veya daha fazla basamak tedavi almış BRCA mutant over kanserli hastalarda	- Yan etkiler: bulantı-kusma, iştah kaybı, kas ve eklem ağrısı, anemi, - CYP3A4 ile yikilir
--	---	--

BCL2 (anti-apoptotik protein) oral inhibitörü

Venetoklaks	17p delesyonu olan KLL (kötü prognosis)	- Nötropeni, trombositopeni, diyare, - Yemekte emilim 3-5 kat artar - CYP3A4 ile yikilir
-------------	---	--

Talidomid ve lenalidomid

Talidomid / Pomalidomid	- Yeni tanı myelom - Relaps veya refrakter önceden tedavi almış myelom	- Çok ciddi yan etki: sensöröyal nöropati - MM hücrelerini direkt öldürür. NF-κB, IL-6'yi baskılar. IL-2 ve IFN-γ'yı aktive eder.
-------------------------	---	--

Lenalidomide	- Multipl myelom - MD5 (5q delesyonu olan) - KLL	- Kemik iliği supresyonu ve lökopeni(%20 hastada), - Tümör lizis KLL'li bazı hastalarda görülür
--------------	--	--

Proteozom inhibitörleri

Bortezomib (1. Jenerasyon)	- Multipl myelomda başlangıç tedavisi veya relaps sonrası - Mantle hücreli lenfoma	Trombositopeni (%28), yorgunluk (%12), periferik nöropati (%12), Nötropeni
----------------------------	---	--

Carfilzomib / İksazomib (2. Jenerasyon)	- Multipl myeloma tedavisi - İksazomib 205 proteazom subunit beta tip 5'e bağlanır	- Hipertansiyon, pulmoner toksisite (Carfilzomib) - Periferik nöropati, diare (İksazomib)
---	---	--

Omacetaksin (2. Jenerasyon)	- KLL tedavisi - Elongasyonu durdurur, protein translasyonunu baskılar.	
-----------------------------	--	--

Hücre yüzey antijenlerini hedefleyen antikorlar

Rituksimab (kimetik mürin/insan IgG1 anti CD20)	- Non-hodgkin lenfoma - KLL - Romatolojik ve otoimmün hastalıklar (Multipl skleroz dahil)	- İnfüzyon ilişkili toksisite (ateş, raş ve dispne ile birlikte), B hücre azalması, - Tümör lizis sendromu riski - HBV ve JC polyoma virüs reaktivasyon riski artar
---	---	---

Ofatumumab (insan IgG1 anti CD20)	Tedavi yanıtız KLL	İmmüünsupresyon ve firsatçı enfeksiyonlar, myelosupresyon
-----------------------------------	--	---

Obinutuzumab (humanize IgG1 anti CD20)	Kemoterapi ile kombine edilerek KLL'de verilir	Sık yan etkiler: sitopeni, ateş, öksürük,
--	--	---

Alemtuzumab (humanize IgG1 anti CD52)	- KLL - Multipl skleroz	İnfüzyon ilişkili toksisite, T hücre azalması, pansitopeni ve myelosupresyon
---------------------------------------	--	--

Dinutuksumab (kimetik fare/insan anti GD2*)	Yüksek risk nöroblastom	- İnfüzyon reaksiyonu - Sinir hasarı
---	---	---

Daratumumab (insan IgG1 anti CD38)	Multipl myelomda lenalidomide veya bortezomib ile kombine	- İnfüzyon reaksiyonu - Periferik sensöröyal nöropati,
------------------------------------	---	---

Elotuzumab (humanize IgG1 anti CD319)(SLAMF7)	1-3 basamak sonrası multipl myelom	İnfüzyon reaksiyonu
---	--	---

Blinatumomab (bispesifik anti CD-19 ve anti CD-3)	Ph (-) relaps veya refrakter B hücreli prekürsör ALL	Sitokin salınım sendromu, nörolojik toksisite, nötropeni
---	--	--

* Gangliozid

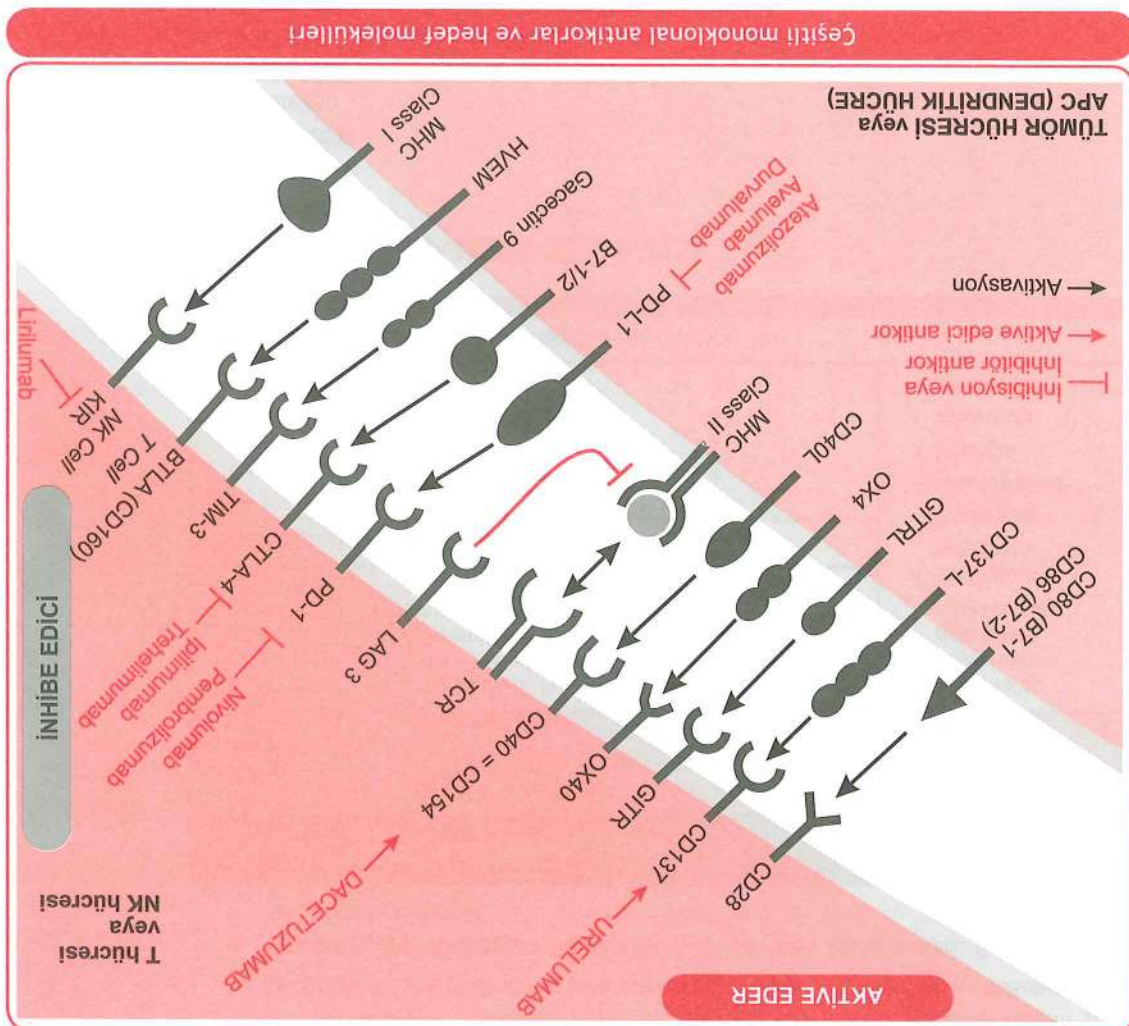
Avrupa Birliği ve ABD'de onay almış
Monoklonal antikorlar (2018)

Antikor	Hedef; antikor tipi	Tedavi amacı
Abiksımab	GP11b/IIIa; kimerik IgG1 Fab	Anjioplastide pıhtılaşmanın önlenmesi
Adalimumab	TNF; insan IgG1	Romatoid artrit
Ado-trastuzumab	HER2; humanize IgG1; immunkonjugat	Meme kanseri
Alemtuzumab	CD52; humanize IgG1	Multipl skleroz
Alirocumab	PCSK9; insan IgG1	Kolesterol düşürücü
Atezolizumab	PD-L1; humanize IgG1	Mesane kanseri
Avelumab	PD-L1; insan IgG1	Merkel hücreli karinom
Basiliksımab	Anti-CD25 (IL2R antagonist); kimerik IgG1	Böbrek transplant rejeksiyonu önleyici
Belimumab	BLy5; insan IgG1	Sistemik lupus eritematozis
Bezlotoksımab	Clostridium difficile toxin B; insan IgG1	Clostridium difficile infeksiyonu
Blinatumomab	CD19,CD3; mürin bispesifik tandem scFv	Akut lenfoblastik lösemi
Brentuksımab vedotin	CD30; kimerik IgG1; immunkonjugat	Hodgkin Lenfoma, sistemik anaplastik large cell lenfoma
Brodalumab	IL-17RA; insan IgG2	Plak psoriasis
Canakinumab	IL-1B; insan IgG1	Muckle-Wells sendromu
Catumaksomab	Epitelial hücre adezyon moleküllü (EPCAM) / CD3; sıçan/fare bispesifik mAb	Malign asit
Certolizumab pegol	TNF; humanize Fab, pegile	Crohn hastalığı
Cetuksımab	EGFR; kimerik IgG1	Kolorektal kanser
Daklizumab	Anti-CD25 (IL2R antagonist); humanize IgG1	Multipl skleroz
Daratumumab	CD38; insan IgG1	Multipl myelom
Denosumab	RANK-L; insan IgG2	Kemik kaybı
Dinutuksımab	GD2; kimerik IgG1	Nöroblastom
Dupilumab	IL-4Ra; insan IgG4	Egzema, eozinofili, astım
Durvalumab	PD-L1; insan IgG1	Uroelyal karinom
Ekulizumab	C5; humanize IgG2/4	Paroksizmal nokturnal hemoglobülinüri
Efaalizumab	CD11a; humanize IgG1	Psoriasis
Eliotuzumab	SLAMF7; humanize IgG1	Multipl myelom
Evolocumab	PCSK9; insan IgG2	Kolesterol düşürücü
Gemtuzumab ozogamisin	CD33; humanize IgG4	Akut Myeloid Lösemi
Golimumab	TNF; insan IgG1	Romatoid ve psöriatik artrit, ankilozan spondilit
Ibirtumomab tiuksetan	CD20; mürin IgG1	Non-hodgkin lenfoma
Idarusizumab	Dabigatran; humanize Fab	Dabigatran toksisitesi
Infliksımab	TNF; kimerik IgG1	Crohn hastalığı
Ipilimumab	CTLA-4; insan IgG1	Metastatik melanom

devamı →

Avrupa Birliği ve ABD'de onay Almış
Monoklonal antikorlar (2018) (devamı)

Antikor	Hedef; antikor tipi	Tedavi amacı
Iksekizumab	IL-17a; humanize IgG4	Psöriyazis
Mepolizumab	IL-5; hlg1	Ciddi eozinofilik astım
Muromonab-CD3	CD3; murin IgG2a	Böbrek transplant rejeksiyonu
Natalizumab	α 4 integrin; humanize IgG4	Multipl skleroz
Nesitumumab	EGFR; insan IgG1	Küçük hücre dışı akciğer kanseri
Nivolumab	PD1; insan IgG4	Melanom, küçük hücre dışı akciğer kanseri, renal hücreli karinom, küçük hücre dışı karinom
Obiltoxaksimab	Bacillus anthracis ekzotoksin koruyucu antijen; kimirik IgG1	Inhalasyon şarbonundan koruyucu
Obinutuzumab	CD20; humanize IgG1; glycoengineered	Kronik lenfositik lösemi
Okrelizumab	CD20; insan IgG1	Multipl skleroz
Ofatumumab	CD20; insan IgG1	Kronik lenfositik lösemi
Olaratumab	PDGFR; insan IgG1	Yumuşak doku sarkomu
Omalizumab	IgE; humanize IgG1	Astım
Palivizumab	RSV; humanize IgG1	Respiratuar sinisyal virüs enfeksiyonundan koruyucu
Panitumumab	EGFR; insan IgG2	Kolorektal kanser
Pembrolizumab	PD1; humanize IgG4	Melanom, küçük hücre dışı karinom
Pertuzumab	HER2; humanize IgG1	Meme kanseri
Ramucirumab	VEGFR2; insan IgG1	Mide kanseri
Ranibizumab	VEGF; humanize IgG1 Fab	Maküler dejenerasyon
Rakсібacumab*	B.anthraxis koruyucu antijen; insan IgG1	Inhalasyon şarbonundan koruyucu
Reslizumab	IL-5; humanize IgG4	Astım
Rituximab	CD20; kimirik IgG1	Non-hodgkin lenfoma
Sarilumab	IL-6R; insan IgG1	Romatoid artrit
Sekukinumab	IL-17a; insan IgG1	Psöriyazis
Siltuksimab	IL-6; kimirik IgG1	Castleman hastalığı
Tosituzumab	IL-6R; humanize IgG1	Romatoid artrit
Tositumomab-131	CD20; murin IgG2 α	Non-hodgkin lenfoma
Trastuzumab	HER2; hlg1	Meme kanseri
Ustekinumab	IL-12/23; insan IgG1	Psöriyazis
Vedolizumab	α 4 B7 integrin; humanize IgG1	Ülseratif kolit, crohn hastalığı



Diger Antineoplastikler

- **Aldeolsükün:** Rekombinan interlokün-2'dir. Renal tümör ve metastatik melonama tedavisinde kullanılır. Kapiller kaçış sendromuna neden olabilir.
- **Tretinoün:** Akut promyelositik lösemi tedavisinde kullanılan A vitamini'dir.
- **İnterferon- α :** KML, malign melanoma, hairy cell lösemi, kaposi sarkomu, renal kanse, lenfoma ve karisnoid sendrom tedavisinde kullanılır.
- **Arsenik Trioksid:** Akut promyelositik lösemi tedavisinde kullanılır.

Histon Deasetilaz Inhibitörleri:

Vorinostat / Romidepsin

- Histon fonksiyonunu etkileyen epigenetik modifikatörlere dir. T hücreli kutanöz lenfoma, myeloid lösemi, B ve T hücreli lenfoma tedavilerinde kullanılırlar. Panobinostat; Multipl myelom tedavisinde kullanılır.
- **Trabectedin:** Marine Tunicate adlı **deniz hayvanı** kökenli tek antineoplastiktir. DNA'da alkilleme yaparak etki gösterir. Pankreas, over, sarkoma ve miksoid liposarkom tedavilerinde kullanılır.
- **Mitotan:** DDT adlı insektiside yapı olarak benzer. **Adrenal korteks** tümörlerinin tedavisinde kullanılır.
- **Denilökin dift toks:** İnterlökin 2 ile difteri toksininin genetik rekombinasyonu dur. **Kutanöz T lenfoma** tedavisinde kullanılır.
- **Hedgehog Sinyal İletisi İnhibitörleri:** Vizmodegib, Sonidegib: Bazal hücreli kanser tedavisinde kullanılır.

- **Kanser Asıları:** Sipuleucel-T: Prostat kanseri, PAP'a karşı gelişmiş immün yanıt oluşturur. T- Vec (talimogen laherparepvec): Onkolitik herpes virüs, melanoma
- **Nonsteroidal Androjen Reseptör Antagonisti:** Enzalutamid: Prostat kanseri tedavisinde kullanılır.

Meme kanseri tedavisi					
Aromataz enzim inhibitörleri	SERM	Tam östrojen reseptör antagonisti	Her 2 Neu inhibitörleri	Kemoterapötikler	
Anastrozol	Tamoksifen	Fulvestrant	Lapatinib	• Antrasiklin: Doksorubisin, epirubisin, mitoksantron	• Kapestitabin
Fadrazol	Toremifen	Trastuzumab*	Pertuzumab	• Doketaksel / paklitaksel	• Kapestitabin
Letrozol				• İksabepilon	• Vinorelbin
Eksemestan				• Siklofosfamid	• Sisplatin
Aminoglutetimid				• İksabepilon	• Kapestitabin

* Trastuzumab; dispne ve kardiyotoksiksitele oluşturabilir.

KOLO-REKTAL KANSER TEDAVİSİ

- 5-FU
- Kapestitabin
- Oksaliplatin
- Irinotekan
- Anti-VEGF: Bevacizumab, Ramucirumab
- Anti-EGFR: Setuksimab, Panitumumab
- Tirozin kinaz inhibitörü: Regorafenib
- Rekombinan füzyon proteini yapısında anti VEGF: Ziv-Aflibercept
- TAS-102: Kolon kanseri tedavisinde kullanılan oral fluropirimidin analogudur.

METASTATİK MELANOMA TEDAVİSİ

- Oral BRAF serin threonin kinaz inhibitörü: Vemurafenib, dabrafenib Braf (V600E) mutasyonu olan metastatik melanomali hastalarda kullanılır.
- T hücre immün yanıt artırıcı: İpilimumab, CTLA-4 ile CD80/86 ilişkisini bozar.
- Mitojen-activated extracellular signal regulated kinase (MEK) inhibitörü: Trametinib, Cobimetinib
- Anti PD-1'ler: Nivolumab, Pembrolizumab
- Interferon-α
- Kanser aşısı: T- Vec

MULTİPL MİYELOM TEDAVİSİ

- Talidomid / lenalidomid / pomalidomid
- Proteozom inhibitörleri: Bortezomib / carfilzomib: Memeli hücrelerinde kimotripsin benzeri 26S proteazom aktivitesini baskılar ve hücre içi sinyal iletilisini baskılar.
- Anti CD38: Daratumumab
- Anti CD319 (SLAMF7): Elotuzumab
- Histon deasetilaz inhibitörü: Panobinostat
- Melfalan

HODGKIN LENFOMA TEDAVİSİ

- MOPP (meklorotamin, vinkristin, prokarbazin, prednizon)
- ABVD (doksorobisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) protokolü MOPP'a göre daha etkili ve daha az toksiktir.

NON-HODGKIN LENFOMA TEDAVİSİ

- CHOP (siklofosfamid, doksorobisin, vinkristin, prednizon + rituksimab)

KLL TEDAVİSİ

- Klorambusil, siklofosfamid, vinkristin, prednizon, doksorobisin, bendamustin
- **B lenfosit CD20 monoklonal antikorları:** Rituksimab, ofatumumab
- **Anti CD52:** Alemtuzumab (B hücreli KLL tedavisi)

KML TEDAVİSİ

- **Tirozininkinaz inhibitörleri:** İmatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib
- Busulfan, hidroksiüre, interferon alfa

ANTI-NEOPLASTİK AMAÇLA KULLANILAN MONOKLONAL ANTİKORLAR

Antineoplastik kullanıma bağlı toksisite tedavisi	
Antineoplastik / klinik	Antidot / tedavi
• Antrasiklinler (daunorubisin vb.) • Metotreksat • Siklofosfamid / Akrolein • Alkileyiciler / Sispatin • Ürik asid yükseliği • 5-FU toksisitesi	• Dekrazoksan • Folinik asid (lökovorin) • Mesna (2-merkaptoethanesulfonat) • Amifostin, Buthionin, Tiosülfat • Rasburicaz / Asetazolamid • Uridin (Vistonuridine)

KEMİK İLİÇİ DEPRESYONUNU AZ OLUŞTURAN ANTİNEOPLASTİKLER

- Vinkristin
- Sispatin
- Bleomisin
- L-Asparaginaz

TÜMÖR TANISINDA VE / VEYA TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİKORLAR (İZOTOP VE/ VEYA TOKSİNLERİ TÜMÖR HÜCRELERİNE TAŞIYAN MAB'LAR)

- **Arctumubab:** CEA antikorlu kolorektal kanser tanısında kullanılır.
- **Nofetumubab:** Küçük hücreli akciğer kanseri
- **Satumomab:** Kolon ve over kanser tanısı
- **Capromab pentedit:** Prostat ca takibinde kullanılır.

SPOT BİLGİLER

- **Antrasiklin türevi olan antineoplastikler kimler...** Daunorubisin, Dokсорubisin, Epirubisin, Idarubisin, Aclarubisin, Mitoksantron...
- **Antrasiklin türevlerinin etki mekanizması...** DNA'da interkalasyon, Topoizomeras 2 inhibitasyonu, Serbest oksijen radikali oluşumu
- **Antrasiklin türevlerinin yan etkisi...** Kardiyo toksisite
- **Antrasiklin türevlerinin yan etkisinin tedavisinde** ne kullanılır... Dekrazoksan
- **Alkilleysici gibi davranıp çapraz köprüler** oluşturan, mesane ca tedavisinde kullanılan antineoplastik... Mitomisin
- **Bleomisin etki mekanizması...** Serbest oksijen radikali oluşumu
- **Bleomisin yan etki...** Pulmoner fibrosis, ciltte hiperpigmentasyon (busulfan gibi)
- **Vinkristin yan etkileri...** Uygunsuz ABH ve nöropati oluşumu
- **Paklitaksel, Dosetaksel yan etki...** Alerji/ anafaksi
- **Topoizomeras 1'i inhibe eden antineoplastikler...** Irinotekan, Topotekan
- **Kolinerjik sendrom oluşturan, gılbent sendromunda toksisite gösteren...** Irinotekan
- **Etopozid, Tenipozid etki mekanizması...** Topoizomeras 2 inhibitasyonu
- **Epidermal Growth Faktör Reseptör İnhibitörleri (EGFR):** Gefitinib / Erlotinib / Setuksimab / Panitumumab
- **Gefitinib / Erlotinib:** Küçük hücreli olmayan akciğer ca
- **Setuksimab:** Metastatik kolon ca, bağ-boyun kanserleri tedavileri
- **Panitumumab:** Metastatik kolorektal kanser
- **HER2 / NEU İnhibitörleri:** Trastuzumab / Pertuzumab / Lapatinib Metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılırlar.
- **BCR-ABL Kinez İnhibitörleri:** Dasatinib / Nilotinib/ İmatinib / Bosutinib KML tedavisinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörleridir.
- **Dasatinib / Nilotinib/ İmatinib...** Sıvı retansiyonu, ayak bileği ve periorbital ödem, pleural efüzyon (dasatinib), konjestif kalp yetmezliği, diyare, QT uzaması (nilotinib) ve miyalji yan etkilerindenendir.
- **VEGF Antagonistleri:** Bevacizumab / Sunitinib / Sorafenib / Pazopanib

- **Bevacizumab:** Kolorektal, akciğer, meme, glioblastoma, non small akciğer kanseri ve renal kanser tedavisi, Bevacizumab ve türevi Ranibizumab makul dejenerasyon tedavisi
- **Sunitinib:** Metastatik renal kanser
- **Sorafenib:** Hepatosellüler karinsinoma tedavisi
- **Pazopanib:** İleri renal ca da oral tedavi
- **İmmün check point inhibitörleri...** İpilimumab, Tremelimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab
- **Vemurafenib / Dabrafenib:** Oral BRAF serin treonin kinaz inhibitörü. Braf (V600E) mutasyonu olan metastatik melanomali hastalarda kullanılır.
- **mTOR'u bloke eden antiproliferatif ilaçlar...** Sirolimus (rapamisin), everolimus
- **T hücrelerin antijenik ve mitojenik etkilere** verdikleri yanıtta değişikliğe yol açan, multiple myelom tedavisinde kullanılan ilaçlar... Talidomid / Lenalidomid
- **Anti-CD20 monoklonal antikorlar:** Rituksimab / İbrutinomab / Tositumomab / Ofatumumab
- **Anti-CD52:** Alemtuzumab, KLL tedavisi
- **Anti-CD33:** Gemtuzumab, AML tedavisi
- **Aldesteron:** Rekombinan interlökin-2'dir. Renal tümör ve metastatik melanoma tedavisinde kullanılır. Kapiller sızınıtı sendromuna neden olur.
- **T-hücreyi büyüme hormonu adı verilen ve T-lenfositlerin proliferasyonunu artırıp, IL-2 üretiminde artışa yol açan...** Aldosteron
- **Tretinoin:** Akut promyelositik lösemi tedavisinde kullanılan A vitamini
- **İnterferon-α:** KML, malign melanoma, hairy cell lösemi, kaposi sarkomu, renal kanser, lenfoma ve karinsinoid sendrom tedavisinde kullanılır.
- **Arsenik Trioksid:** Akut promyelositik lösemi tedavisinde kullanılır.
- **Histon Deasetilaz İnhibitörleri:** Vorinostat / Romidepsin
- **Histon fonksiyonunu etkileyen epigenetik modifikatörlerdir.** T hücreli kutanöz lenfoma, myeloid lösemi, B ve T hücreli lenfoma tedavisinde kullanılırlar.
- **Trabectedin:** MarineTunicate adı deniz hayvanı kökenli tek antineoplastiktir. Pankreas, over, sarkoma ve miksoid liposarkom tedavilerinde kullanılır.
- **Mitotan:** DD T adlı insektiside yapı olarak benzer. Adrenal korteks tümörlerinin tedavisinde kullanılır.
- **Denilekin diftiks:** İnterlökin 2 ile difteri toksininin genetik rekombinasyonu. Kutanöz T lenfoma tedavisinde kullanılır.
- **Crizotinib:** Mezenkimal epitelyal tranzisyon faktör (c-MET) tirozin kinaz ve anaplastik lenfoma kinazın ATP kompetitif oral inhibitörüdür. Lokal yayılmış veya ileri veya metastatik non-small akciğer kanseri tedavisinde kullanılır.

SORULAR

1. Aşağıdaki ilaç ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi doğru değildir?

- A) Vinkristin – Hücre içi mikrotübül sayısını azaltır.
B) Daunorubisin – Nükleik asit ile etkileşim oluşturur.
C) Bleomisin – Serbest oksijen radikali oluşturur.
D) Irinotekan – DNA topozomerez I inhibisyonu yapar.
E) 5-Fluorourasil – Timidilat sentetazı aktive eder.

Doğru cevap: E

2. Aşağıdaki anti-neoplastik ilaç yan etki eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- A) Siklofosfamid – Sekonder mesane kanseri gelişimi riskinde artış
B) Busulfan – Pulmoner fibrozis
C) Vinkristin – Şiddetli kemik iliği depresyonu
D) L-Asparaginaz – Kanama
E) Irinotekan – Diyare

Doğru cevap: C

8. Aşağıdakilerden hangisi akut lenfoblastik lösemi tedavisinde intravenöz olarak kullanılır?

- A) Busulfan
B) Flurourasil
C) Klorambusil
D) Mekloreteamin
E) Asparaginaz

Doğru cevap: E

Doğru cevap: A

- A) Hücre iskeletindeki mikrotübüllerin polimerizasyonunun inhibisyonu ile mitozun engellenmesi
B) DNA'daki guaninlerin alkilenmesi sonucu DNA sentezinin engellenmesi
C) Pürin antagonisti gibi davranarak DNA sentezinin engellenmesi
D) Pirimidin antagonisti gibi davranarak DNA sentezinin engellenmesi
E) Hücre zarına bağlanarak hücre bütünlüğünün bozulması

Doğru cevap: E

- A) Bleomisin
B) Siklofosfamid
C) Metotreksat
D) Sitozin arabinozid
E) Vinkristin
6. Hodgkin hastalığı için kemoterapi alan bir hastanın 4. kürü sırasında el ve ayaklarda uyuşma, yanma, karıncalanma meydana geliyor. Bu semptomlara yol açan ilaç aşağıdakilerden hangisi olabilir?

Doğru cevap: E

- A) Metotreksat
B) 6-merkaptopürin
C) Sitabin
D) Aktinomisin D
E) Vinblastin
5. Mikrotübül formasyonunu bozan mitoz zehiri olarak da bilinen anti-neoplastik aşağıdakilerden hangisidir?

Doğru cevap: D

- A) Vinkristin
B) Endoksan
C) Metotreksat
D) Adriamisin
E) Prokarbazin
4. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi birikici dozlarda kardiyotoksiktir?

Doğru cevap: A

- A) Sisplatin – öncesinde hidrasyon ve furosemid
B) 5-Fluorourasil – öncesinde pentostatın
C) Daunorubisin – eş zamanlı mesane
D) Siklofosfamid – öncesinde hidrasyon ve idrarin alkalileştirilmesi
E) Metotreksat – eş zamanlı deksrazoksan
3. Anti-neoplastik ilaçların neden olabileceği toksisiteyi azaltmak amacı ile tedavinin değişik aşamalarında kullanılan ajan ve ilgili anti-neoplastik ilaç eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?

- Omecetaksin mepesuksinat: Protein sentezinde elongasyonu durduran alkaloiddir. Yetişkinlerde KML tedavisinde, tirozin kinaz inhibitörlerine direnç varsa kullanılır.
• Vismodegib: Yetişkinlerde bazal kanser tedavisinde kullanılan hedgehog sinyal pathway inhibitörüdür. SMO reseptör antagonizmasını ve GLI transkripsiyon faktörlerini inhibe eder.
• Regorafenib: Tirozin kinaz inhibitörü, kolon ca tedavisinde
• Ziv-aflibersept: Füzyon proteini yapısında anti-VEGF, kolon ca tedavisinde
• Bortezomib / Carfilzomib: Proteazom inhibitörü, multipl myelom tedavisinde
• Kemik iliğini az basılayan anti-neoplastikler... Vinkristin, Sisplatin, Bleomisin, L-Asparaginaz
• Kaltsinörin inhibitörleri ilaçlar... Siklosporin, takrolimus
• Anti-inflamatuar etkisi olan anti-neoplastikler... Siklofosfamid, azatioprin, metotreksat, klorambusil
• T-lenfositlerden IL-2 gibi sitokinlerin üretimini inhibe eden... Siklosporin, takrolimus, mürmonab
• T-lenfositler yüzeyinde CD3 (veya OKT3) reseptörlerini bloke eden... Mürmonab
• CD25 reseptör (anti IL2) antikor... Daklizumab, Basiliksimab
• a4 integrin (adhezyon moleküllü) antikor ve multipl sklerozda kullanılan... Natalizumab
• Kolon kanseri tedavisinde 5-FU ile birlikte kullanılan, antihelmintik, immunstimülan ilaç... Levamisol

9. Antasiklinlerle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Antikanser etki gösteren antibiyotiklerdir.

B) DNA ve RNA sentezini etkilemezler.

C) Serbest radikal oluşumunu artırarak kardiyotoksik etki gösterirler.

D) Daunorubisin ve idarubisin genellikle akut lösemilerde etkilidir.

E) Doksorubisin ve epirubisin meme kanseri gibi solid tümörlerde daha etkilidir.

Doğru cevap: B

10. Glukuronik asid konjugasyon kapasitesinin azalmış olduğu bilinen Gilbert sendromlu bir kanser hastasında aşağıdaki kemoterapötik ilaçlardan hangisi kullanılırken standart dozun azaltılması önerilir?

A) 5-florourasil

B) Siklofosfamid

C) Busulfan

D) Paklitaksel

E) Irinotekan

Doğru cevap: E

11. Topoizomerez 2 enzimini inhibe ederek etki göstermeyen antineoplastik aşağıdakilerden hangisidir?

A) Irinotekan

B) Etopozid

C) Tenipozid

D) Idarubisin

E) Daunorubisin

Doğru cevap: A

12. Aşağıdaki farmakolojik ajanlardan hangisi meme kanser tedavisinde kullanılan ve östrojen reseptör antagonist olan bir ajandır?

A) Flutamid

B) Leuprolid

C) Aminoglutetimid

D) Tamoksifen

E) Androjen

Doğru cevap: D

13. Aşağıdakilerden hangisi anti-kanser etkinliğini tirozin kinaz enzimini inhibe ederek göstermez?

A) Imatinib

B) Gefitinib

C) Erlotinib

D) Bortezomib

E) Dasatinib

Doğru cevap: D

14. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, tirozin kinaz enzimini doğrudan inhibe ederek antikansejen etkinlik gösterir?

A) Asparaginaz

B) Cetuksimab

C) Gemsitabin

D) Erlotinib

E) Gemtuzumab

Doğru cevap: E

15. Makular dejenerasyonun engellemek amacıyla kullanılan vasküler endotelial growth faktör (VEGF) reseptör antagonist aşağıdakilerden hangisidir?

A) Infliximab

B) Gemtuzumab

C) Ranibizumab

D) Setuksimab

E) Adalimumab

Doğru cevap: C

16. Aşağıdaki antikanser ilaçlardan hangisi anjiyogenez inhibe ederek etki gösteren vasküler endotelial büyüme faktörü A antikorudur?

A) Bevasizumab

B) Setuksimab

C) Panitumumab

D) Trastuzumab

E) Rituksimab

Doğru cevap: A

17. Aşağıdaki antineoplastiklerden hangisinin etki mekanizması tümör dokusunda yeni damar oluşumunu baskılamak değildir?

A) Nesitumumab

B) Regorafenib

C) Ziv-aflibercept

D) Ramucirumab

E) Bevacizumab

Doğru cevap: A

18. Aşağıdaki antikanser ilaçlardan hangisi, etkisini epidermal büyüme faktörü reseptörlerini inhibe ederek göstermez?

A) Imatinib

B) Setuksimab

C) Erlotinib

D) Panitumumab

E) Gefitinib

Doğru cevap: A

19. Aşağıdaki antikanser ilaçlardan hangisi, histon deasetilaz enzimini inhibe ederek etki gösterir?

A) Vorinostat

B) Trelinoin

C) Mitomisin

D) Etopozid

E) Doksorubisin

Doğru cevap: A

20. Malign melanoma tedavisinde kullanılan BRAF kinaz inhibitörü ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Siklofosfamid

B) Crizotinib

C) Omecektaksin mepesüksinat

D) Vismodegib

E) Vemurafenib

Doğru cevap: E

21. Bağırsıklık sisteminde CD4 ve CD8 tiplerindeki T hücrelerinin CTLA-4 yüzey antijenlerine bağlanarak sitotoksik T hücre immün yanıtını artıran ve metastatik melanom tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bosutinib

B) Ipilimumab

C) Karfilzomib

D) Panitumumab

E) Ziv-aflibercept

Doğru cevap: B

22. Ekuizumab aşağıdaki hastalıklardan hangisinin tedavisinde kullanılır?

A) Paroksizmal nokturnal hemogloblinüri

B) Orak hücreli anemi

C) Polisitemia vera

D) Sideroblastik anemi

E) Kronik demir eksikliği anemisi

Doğru cevap: A

23. Metastatik kolon kanseri tanısı almış 60 yaşındaki hastada KRAS mutasyon analizi sonucunda doğal tip (wild type) saptanıyor.

Bu sonuca göre, kemoterapiyle birlikte aşağıdaki hedefe yönelik tedavi ajanlarından hangisinin verilmesi diğerlerine göre daha uygundur?

- Doğru cevap: D**
- A) Karfuzomib
 - B) Trastuzumab
 - C) Aksitinib
 - D) Setuksimab
 - E) Rituksimab

24. IL-12 ve IL-23 sitokinlerine bağlanarak etki gösteren ve psöriazis tedavisinde kullanılan monoklonal antikor aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Ustekinumab
 - B) Vedolizumab
 - C) Ranizumab
 - D) Palivizumab
 - E) Omalizumab

25. ALL tedavisinde kullanılan ilaç - hedefi eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: C**
- A) Vinkristin – mikrotübül
 - B) L asparajinaz – asparagin
 - C) Merkaptopürin – pirimidin analogu
 - D) Blinatumomab – CD3, CD19
 - E) Ponatinib – BCR/ABL

26. KLL tedavisinde kullanılan ilaç – etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: E**
- A) Fludrabın – pürin analogu
 - B) İbrutinib – BTK inhibitörü
 - C) Venetoklaks – BCL2 inhibitörü
 - D) İdelasilib – PI3K inhibitörü
 - E) Alemtuzumab – anti CD20

27. KML tedavisinde kullanılan ilaç – etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: A**
- A) Ponatinib – JAK kinaz inhibitörü
 - B) İmatinib – BCR/ABL kinaz inhibitörü
 - C) Omacetaksin – translokasyon inhibitörü
 - D) Busulfan – alkilleyici kemoterapötik
 - E) Hidroksüre – ribonükleotid difosfat redüktaz inhibitörü

28. Aşağıdakilerden hangisi HER2 pozitif meme kanseri tedavisinde oral kullanılabilen HER2 kinaz ve EGFR inhibitörüdür?

- Doğru cevap: A**
- A) Lapatinib
 - B) Pertuzumab
 - C) Trastuzumab
 - D) Palbosiklib
 - E) Olaparib

29. Antineoplastik ilaçlardan hangisi T lenfositlerde CD3'e ve B lenfositlerde CD19 a bağlanan bispesifik antikorudur?

- Doğru cevap: C**
- A) Aksitinib
 - B) İpilimumab
 - C) Blinatumomab
 - D) Atezolimumab
 - E) Avelumab

Değerli Meslektaşlarımız:

Bu eserin tüm hakları TUS-DATA A.Ş.'ye aittir. Yollar boyunca verilen nice emek, zahmet, güncelleme telif ve yayın harcamaları ile bugünkü haline gelmiştir.

Bu eserin yasal olmayan yollarla (fotokopi, PDF., vs.) edinilmesi iki açıdan daha yasak ve ahak dışıdır.

1. Telif hakkı ve kanunlar açısından yasak ve cezaya tabidir.

2. Bütün inançlar açısından "yasak" ve "haram" dir. Kul hakkıdır ve TUSDATA ya da emeği geçen herhangi bir yazarımız, kul hakkını hiçbir şekilde helal etmeyeceğini ve bir çeşit "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayımızın fayda etmemesini gönlünden cilediklerini açıkça ifade etmektedir.

Bu esere geçerken ihtiyacı olan öğrenci arkadaşlarımızın şubelerimize yazılı başvurması ve incelememiz durumunda, iyi niyetle ve cömertçe hediyeye hazırladığımızı da deklare ediyoruz.

Mülkiyet hakkına tecavüz ne kadar gikirse, mülkiyet hakkına saygı da o kadar asil bir duruştur.

TUSDATA

İMMÜNOSÜPRESİF İLAÇLAR

- Glukokortikoidler
- Kalsinörin İnhibitörleri
- Antiproliferatif / Antimetabolik İlaçlar
- Biyolojik Ajanlar (Antikorlar)

Düşük doz prednizon, kalsinörin inhibitörleri, pürin metabolizma inhibitörleri ve sirolimus; akut rejeksiyonu önlemek amacıyla kullanılırlar. Bu ilaçlar T-lenfositler üzerine fazla etkili olmadıkları için, olumsuz akut rejeksiyonda veya kronik rejeksiyonun önlenmesinde etkili değildir. Olumsuz rejeksiyonun tedavisinde T-hücrelerine etkili ilaçlar kullanılır. Bunlar; yüksek doz steroid, poliklonal antilenfosit antikorlar ve muromonab'dır.

GLUKOKORTIKOİDLER

Asıl etkileri **sellüler immünite** üzerinedir, hümmoral immüniteye etkileri minimumdur.

- T-lenfosit aktivasyonu ve T-lenfositlerin IL salgılamasını (IL-1, 2 ve 6), dolayısıyla hümmesel immün yanıtın başlamasını engellerler.
- B-lenfositlerin antikor oluşturma yeteneğini inhibe ederler.
- Makrofa ve lökositlerin fagositoz yeteneğini azaltırlar. Bu hücrelerin lizozomlarını stabilize ederler.
- Dolajımdaki lenfosit düzeyini azaltırlar ve lenfatik dokuyu küçültürler (lenfolitik etki). Kompleman aktivasyonunu inhibe ederler.

KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ (SİKLOSPORİN, TAKROLİMUS)

- Bu ilaçlar immünofilinlere bağlanırlar ve kalsinörinle etkileşerek, onun fosfataz aktivitesini inhibe ederler. Bunun sonucunda nükleer faktörler nükleusa hareket edemezler ve böylelikle IL-2 gibi sitokinler sentezlenemezler.

Siklosporin → Siklofilin
Takrolimus → FKBP-12

- Oral ve i.v. olarak kullanılır. Plazmada lipoproteine (LDL ve HDL) bağlanarak taşınır.
- **Siklofilin** proteinlerine bağlanarak bir kompleks oluşturur. Bu kompleksde **kalsinörine** bağlanarak; T-lenfosit fonksiyonlarını ve T-lenfositlerden **IL-2** gibi sitokinlerin **üretimini** **inhibe** eder.
- T-süpresör hücreleri üzerine etkisizdir.
- Solid organ **transplantasyonunda** kullanılır.

Olgun T-lenfositler üzerinde etkisizdir. Bu nedenle gelişmiş red reaksiyonu tedavi etmez, fakat gelişimini **inhibe** eder.

- Spesifik tedavilere yanıt almayan **Behçet üretili, psöriyazis, atopik dermatit ve romatoid artrit** tedavisinde kullanılır.

Yan Etkileri

- En sık görülen yan etkisi **nefrotoksistedir**.
- Hipertansiyon
- Kan glukoz ve total kolesterol düzeyini (siklosporin gibi) **yükseltir**.
- **Gingiva hipertrofi**
- **Hipertrikozis** / hirsutizm
- PRL salınımını artırır, jinekomasti

Takrolimus (FK-506)

Bir makrolid antibiyotiktir.

- FK506-binding protein-12 (FKBP-12) proteinine bağlanarak bir kompleks oluşturur. Bu kompleksde **kalsinörine bağlanarak** kalsinörin fosfataz aktivitesini **inhibe** eder. Sonuçta T-hücre aktivasyonu ve dolayısıyla **IL-2 gibi sitokinlerin üretimi** **inhibe** olur.
- Özellikle karaciğer gibi solid organ transplantasyonunda kullanılır (siklosporin gibi).
- Pankreas β hücrelerine selektif toksisitesi vardır ve **hiperglisemi (= DM)** oluşturabilir.
- **Nefrotoksiktir** (siklosporin ile birlikte kullanılmamalıdır).
- Tüm immün süpresif ilaçlar gibi sekonder tümör gelişim insidansında artışa yol açabilir.

ANTIROLIFERATİF / ANTİMETABOLİK İLAÇLAR

Siklosporin (Rapamisin) / Everolimus / Temsirolimus

- Siklosporin (rapamisin) ve everolimus FK506 immünofilinlere bağlanarak, hücre proliferasyonunda önemli bir sinyal mekanizması olan **mTOR (moleküler/memeli target of rapamisin)**'u bloke ederler.
- mTOR blokajı sonucunda interlökinler tarafından yönlendirilen **T ve B hücre proliferasyonları** **inhibe** olur. **İmmünglobulin üretimi** **baskılanır**.
- Oral olarak kullanılır. Bazı dermatolojik hastalıklarda topikal olarak kullanılır. Üveoretinit tedavisinde siklosporin ile kombine kullanılır. Siklosporin içeren koroner stentlerde restenozun azaldığı gösterilmiştir. Everolimus bir siklosporin türevidir.

Yan etkileri

- Miyelosupresyon (özellikle trombositopeni)
- Hepatotoksisite
- Diyare
- Hipertirgilsideremi
- Baş ağrısı

ANTİNEOPLASTİKLER

- İmmün reaksiyonlarda rol oynayan lenfosit, makrofaq ve lökositlerin yapımını inhibe ederler.
- Organ transplant rejeksiyonlarının önlenmesinde kullanılırlar.

İmmünesupresan etkisi olan antineoplastikler	
Siklofosamid	Antineoplastikler içinde immünesupresan etkisi en güçlü olanıdır. B-lenfositler üzerinde daha etkilidir. Ciddi SLE ve diğer vaskülitlerin tedavisinde kullanılır.
Azatioprin	Oral kullanılır. Vücutta 6-Merkaptopürine dönüşür. T-lenfositler üzerine daha etkilidir.
Metotreksat	T hücrelerin replikasyonunu ve fonksiyonunu inhibe eder. Tedavide refrakter psöriyaziste etkilidir.
Klorambusil	KLL tedavisinde kullanılan alkilleiyici ajandır.

BİYolojik AJANLAR (ANTİKORLAR)

Antimosit Globulin

- T-lenfosit yüzeyindeki, CD2 – 3 – 4 – 8 – 11a – 18 – 25 – 44 – 45'e ve HLA-I ve II moleküllerine bağlanır. Böylelikle sirküle T lenfosit sayısı azalır ve fonksiyonları inhibe olur.
- **Sadece akut transplant rejeksiyonunda** kullanılır.

Muromonab (Orthoclone OKT3)

- Fare monoklonal antikorudur.
- **T-lenfositler düzeyinde bulunup antijen tanınmasını sağlayan CD3 (veya OKT3) reseptörlerine bağlanır ve bu reseptörleri bloke eder.** IL-2 gibi sitokinlerin üretiminde belirgin azalma oluşturmaz.
- Steroid dirençli rejeksiyonlarda kullanılır.
- **Akut organ transplant rejeksiyonunda** kullanılır.

FTY720 (FINGOLİMOD)

- **Sfingozin 1-fosfat** reseptör agonistidir (modülatörü). **Lenfositlerin**, lenfatik sistemden **kana resirküle olmalarını engeller**. Böylelikle transplanta T hücre saldırmalarını azaltır. **T veya B hücre fonksiyonlarını etkilemez**. Multipl skleroz da kullanılır.

- Aritmi, bradikardi ve QT uzaması oluşturmaz. kalp yetmezliği ve aritmi olan hastalarda kullanılmaz.

MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Dimefil Fumarat

- **Fumarik asid esteridir.** Nükleer faktör'yi (NFR-2) baskılayarak nöronlarda demiyelinizasyon ve inflamasyon oluşumunu baskılar.

Glartamer Asetat (sc)

- Dört amino asidin (L-glutamik asid, L- lizin, L-Tirozin, L-Tirozin) kombinasyonundan oluşan polipeptittir. **Supresör T lenfositleri aktive ederek**, immün sistemin miyelin antijenlerine karşı olan yanıtını baskılar.

Fingolimod

Alemtuzumab

- Anti CD-52 monoklonal antikorudur. KLL tedavisinde de kullanılır.

Natalizumab

- **Natalizumab (anti integrin antikor $\alpha 4 \beta 1, 7$). Crohn'da da verilir.** Progresif Multifokal Lökensefaloopatiyi tetikleyebilir.

Digesteri

- Mitoksantron
- Siklofosfamid
- Azatiopurin
- Glukokortikoidler
- Takrolimus
- İnterferon beta
- Teriflunomid
- Ocrelizumab (anti-CD20)
- Fampiridin: Aksolarda potasyum kanal blokajı yapar. Yürüme hızını artırır.

İmmün Modölatör Amaçla Kullanılan Diğer İlaçlar

Arctumumab: Anti CEA + technetium 99m; Gastrointestinal karzinoma tedavisinde kullanılır.

Capromab pendetid: PSA'ya karşı geliştirilmiş fare monoklonal antikorudur. Prostat kanserinin yaygınlığını belirlemek için kullanılır.

Ibritumomab tiuksetan: AnttCD20 + yitrium 890 Y monoklonal antikorudur. Folliküler B hücreli lenfoma tedavisinde kullanılır.

Siltuksimab: IL-6 antagonistidir, castleman hastalığı tedavisinde kullanılır.

Pegademaz: ADA eksikliği tedavisinde kullanılan sigır kaynaklı enzimdir ve pegademaz ADA gen modifiye edilmiş lenfositler birliktedir kullanılabılır.

Psöriazis tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Trapotik Etkinlik (%)	Etki mekanizması
Ustekinumab*	67-76	IL-12 ve IL-23'ün p40 subünitine bağlanan insan monoklonal antikorudur. IL-12 ve IL-23'ün reseptörlerine bağlanmalarını engeller.
İksekizumab/ Secukinumab (Brodalumab)	75-87	IL-17 antagonistleri
Alefacept	30	T lenfosit üzerindeki CD2 bölgesine bağlanarak, lenfosit fonksiyonu ile ilgili antijen (LFA-3) ile T lenfosit ilişkisini baskılar
Efalizumab	35	Anti-CD11 (CD11 / LFA-1 etkileşimini inhibe eder = Anti-LFA1). Böylelikle LFA1 - ICAM (interselellüler adhezyon molekülü) etkileşimi ve T hücre adhezyon ve aktivasyonu engellenir.
Etanercept*	47	Anti TNF-α
Adalimumab*	53	Anti TNF-α
İnfliksimumab*	76-80	Anti TNF-α
Golimumab/ Sertolizumab		Anti TNF-α. Sadece psöriatik arttrit tedavisinde kullanılırlar.
Actretin/ Tazaroten		Aromatik retinoid
Apremilast		Oral PDE4 inhibitörüdür. TNF-alfa ve IL-23'ü baskılar.
Tofacitinib		Oral Jak inhibitörüdür. Romatoid arttrit ve psöriazis tedavisinde kullanılır.
Kalsipotrien		Sentetik D3 vitamini

* Gebe kadınlarda yapılan yeterli sayıda çalışmada artmış fetal oran gözlenmemiştir.

İMMÜNSTİMÜLAN İLAÇLAR

LEVAMİZOL

- T ve B-lenfosit, makrofaj ve lökositleri direkt olarak stimüle eder.
- T lenfositleri, B lenfositlere göre daha fazla stimüle ettiği için; hücrel immünite üzerinde, hücrel immüniteye göre daha fazla etkilidir.
- Stage C kolon kanserinde 5-FU ile kombine olarak kullanılır.
- Romatoid arttrit tedavisinde faydalıdır.

TALIDOMİD / LENALİDOMİD / POMALİDOMİD

- T hücrelerin antijenik ve mitojenik etkilerine verdikleri yanıtta değişiklikçi yol açar. Eritema nodosum leprosum ve multiple myelomda kullanılır.

Androjenik alopesi tedavisi	• Minoxidil, • Dutasterid • Spironolakton
Yüzde asırı kıllanma tedavisi	• Eflornitin
Kirpiklerde hipotrikoz tedavisi	• Bimatoprost
Hiperpigmentasyon tedavisi	• Hidrokuinon (melanin üretiminden sorumlu enzim tirozinaz inhibitörüdür) • Azeleik asit (tirozinaz inhibitörü) • Mekuinol (tirozinaz inhibitörü) • Monobenzone • Glükolik asit
Akne ve Rosacea* tedavisi	• Azeleik asit* • Benzoyil peroksit • Klindamisin* • Dapsone • Eritromisin* • Metronidazol* • Sülfasetamit ± sülfür* • Topikal retinoidler (tretinoin, Adapalen, Tazaroten, Bekсарoten) • Sistemik retinoidler (izotretinoin, Etretinat, Aklretin, Bexarotene)
Atopik dermatit tedavisi	• Apremilast (Oral PED4 inhibitörüdür, TNF-alfa ve IL-23'ü baskılar) • Dupilumab (IL-4 ve IL-13'ü baskılar)
Genital sigil tedavisi	• Imiquimod (toll like 7 reseptör uyarak alfa üretimini artırır. • 5-Fluorourasil • Podofilum/podofilops (mikrotübül inhibisyonu) • Sinekatkinler
Hiperkeratik deri hastalığı tedavisi	• Alfa-hidroksi asitler • Glükolik asit • Laktik asit • Salisilik asit • Üre • Sülfür • Propilen glükol • Retinoidler
Bit (Lice) tedavisi	• Benzil alkol • Ivermektin • Lindan • Malatyon • Permetrin • Spinosad
Uyuz tedavisi	• Ivermektin • Lindan • Permetrin • Krotamiton • Sülfür

SPOT BİLGİLER

Kalsinörin inhibitörleri ilaçlar... Siklosporin, takrolimus

mTOR'u bloke eden antiproliferatif ilaçlar... Sirolimus (rapamisin), everolimus

Antineoplastik etki olan antineoplastikler... Siklofosfamid, azatioprin, metotreksat, klorambusil

T-lenfositlerden IL-2 gibi sitokinlerin üretimini inhibe eden... Siklosporin, takrolimus, muromonab

T-lenfositler yüzeyinde CD3 (veya OKT3) reseptörlerini bloke eden... Muromonab

CD25 reseptör (anti IL2) antikor... Daklizumab, Basiliksımab

a4 integrin (adhezyon moleküllü) antikoru ve multipl sklerozda kullanılan... Natalizumab

Psöriyazis tedavisinde kullanılan il-17 antagonistleri... İkszekizumab/Secukinumab / Brodalumab

Kolon kanseri tedavisinde 5-FU ile birlikte kullanılan, antihelmintik, immünstimulan ilaç... Levamizol

T-hücre büyüme hormonu adı verilen ve T-lenfositlerin proliferasyonunu artırıp, IL-2 üretiminde artışa yol açan... Aldeslekin

T hücrelerin antijenik ve mitojenik etkilere verdikleri yanıtta değişikliğe yol açan, multiple myelom tedavisinde kullanılan ilaçlar... Talidomid / Lenalidomid

SORULAR

1. Aşağıdaki immünosüpresif ajanlardan hangisi kalsineurin bağımı fosfataz inhibisyonuna neden olur?

- Doğru cevap: D**
- A) Glukokortikoid
B) Muromonab-CD3
C) Azatioprin
D) Takrolimus
E) Milkofenolat mofetil

2. Aşağıdakilerden hangisi IL-2 reseptör antikorudur ve bu reseptörlerin aracılık yaptığı T lenfosit aktivasyonunu engelleyerek immünosüpresif etki gösterir?

- Doğru cevap: E**
- A) Dekasmetazon
B) Talidomid
C) Metotreksat
D) Siklosporin
E) Daklizumab

3. Spesifik tedaviye cevap alınamayan Behçet üvelli, psöriyazis, atopik dermatit ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan ve nefrotoksik etki olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: D**
- A) Paramomisin
B) Metotreksat
C) Siklofosfamid
D) Siklosporin
E) Klorambusil

5. Karaciğer nakli sonrası siklosporin kullanan hastada, siklosporin yan etkisi nedeniyle kesilmiştir. Siklosporin tedavisinin sonlandırılmasına neden olan temel yan etki aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Nefrotoksikite
B) P-glikoprotein aktivitesinde artış
C) Tremor
D) Hipertansiyon
E) Hiperlipidemi

6. FK-binding proteine (FK bağlayıcı proteine / FKBP) bağlanarak kalsinörin aktivitesini baskılamadan, mTOR'u bloke ederek etki oluşturan immünosüpresan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: B**
- A) Siklosporin
B) Everolimus
C) Takrolimus
D) Leflunomid
E) Muromonab

7. İnozin monofosfat dehidrogenaz enzimini baskılayarak immünosüpresan etki oluşturan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Milkofenolat mofetil
B) Everolimus
C) Takrolimus
D) Azatioprin
E) Siklosporin

8. Aşağıdakilerden hangisi T-hücreli reseptör kompleksinin antijen tanınmasını bloke ederek immünosüpresyon yapar?

- Doğru cevap: C**
- A) Glukokortikoidler
B) Takrolimus
C) Muromonab-CD3
D) Basiliksımab
E) Sirolimus

9. Oral yoldan etkili, pirimidin sentez inhibitörü, sitotoksik ve antitrombatik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: B**
- A) Fludarabin
 - B) Leflunomid
 - C) Azatioprin
 - D) Merkaptopürin
 - E) Pentostatin

10. T lenfosit üzerindeki CD2 bölgesine bağlanarak LFA-3 (lenfosit fonksiyonu ile ilgili antijen) ile CD2 arasındaki etkileşimi inhibe eden ve psöriyazis tedavisinde kullanılan monoklonal antikor aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Alefacept
 - B) Ranibizumab
 - C) Efalizumab
 - D) Golimumab
 - E) Sertolizumab

11. Multiple skleroz ve inflamatuvar bağırak hastalığı tedavisinde kullanılan anti alfa-4 integrin monoklonal antikor hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Natalizumab
 - B) Becavizumab
 - C) Ranibizumab
 - D) Basiliximab
 - E) Trastuzumab

12. Aşağıdakilerden hangisi nonhodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan CD20 monoklonal antikorlardan biri değildir?

- Doğru cevap: E**
- A) Rituksimab
 - B) Ofatumumab
 - C) Ibrutinomab
 - D) Tositumomab
 - E) Abatacept

14. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi immünstimulan etki için kullanılan antihelmintik ilaçtır?

- Doğru cevap: A**
- A) Levamisol
 - B) Mikofenolat mofetil
 - C) Sirolimus
 - D) Prednizolon
 - E) Azatioprin

15. T hücreli büyüme hormonu adı verilen ve T-lenfositlerinin proliferasyonunu artırıp, IL-2 üretiminde artışa yol açan immünstimulan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: B**
- A) Levamisol
 - B) Aldeslekin
 - C) Timozin
 - D) Talidomid
 - E) Filgastim

16. Multiple myelom ve eritema nodosum leprozum tedavisinde kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: B**
- A) Siklofosfamid
 - B) Talidomid
 - C) Metotreksat
 - D) Rituksimab
 - E) Bevacizumab

Değerli Meslektaşlarımız:

Bu eserin tüm hakları TUS-DATA A.Ş.'ye aittir. Yıllar boyunca verilen nice emek, zahmet, güncelleme telif ve yayın harcamaları ile bugünkü haline gelmiştir.

Bu eserin yasal olmayan yollarla (fotokopi, PDF., vs.) edinilmesi iki açıdan daha yasal ve etik dışıdır.

1. Telif hakkı ve kanunlar açısından yasal ve cezaya tabidir.

2. Bütün insanları ağırsından "yasak" ve "haram" dir. Kull hakkıdır ve TUSDATA ya da emeği geçen herhangi bir yazarımız, kull hakkını hiçbir şekilde helal etmeyeceğini ve bir geşit "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayının yayınımlarını yayda etmemesini gönülden dilediklerini açıkça deklare etmektedir.

Bu esere geçerken ihtiyacı olan öğrenci arkadaşlarımızın; şubelerimize yazılı başvurusu ve incelememiz durumunda, iyi niyetle ve cömertçe hediyeye hazır olduğumuzu da deklare ediyoruz.

Mülkiyet haklarına tecavüz ne kadar gikirse, mülkiyet haklarına saygı da o kadar asil bir duruştur.

TUSDATA

KULLANILAN İLAÇLAR

- olarak kabul edilir.

ANTASİDLER

- Midedeki hidroklorik asidi nötralizə edən ilaqlardır.

azaltılmaz, tam tersine artırılır.

Antasit ilaçlar iki gruba ayrılır:

Sistemik etkililer

SİSTEMİK ETKİSİ OLMAYAN ANTASİD İLAÇLAR

Alüminyum Bileşikleri

- Mide-bağırsak düz kaslarını gevşettiği için **konstipasyon** oluşur.

hiperfosfateminin düzeltilmesinde de kullanılabılırler (özellikle alüminyum

hidroksid).

- Böbrek yetmezlikli hastalarda absorpsiyona uğrayan alüminyum **osteoporozis**, **ensefalopati** ve **proksimal kaslarda miyopatiye** neden olur.

Magnezyum Bileşikleri

- Antasit etkisine ek olarak **laksatif** olarak da kullanılır.
- Yüksek dozda **diyare** oluşturabilir. Bu nedenle alüminyum ve kalsiyum bileşikleri ile birlikte kullanılır.
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda **hipermagnezemi** ve buna bağlı **SSS depresyonu** oluşturabilir.
- Magnezyum karbonat; diğer magnezyum bileşiklerinden farklı olarak CO_2 oluşturur. Dolayısıyla dispeptik şikayetlere neden olur.

Kalsiyum Bileşikleri

- Asit nötralize etme kapasitesi yüksektir.
- **En fazla rebound asid salınımına yol açan antasiddir.**
- Alüminyum tuzları gibi **konstipasyon** yapar.
- Hiperkalsemi, metabolik alkaloz ve hiperkalsiyüri oluşturabilir.
- **Sodyum bikarbonat, süt ürünleri ve $CaCO_3$ içeren antasitlerin bir arada yüksek dozda kullanılması sonucunda alkaloz, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliğiyle** karakterize **süt-alkali sendromu (milk-alkali sendromu)** görülebilir.

SİSTEMİK ETKİLİ ANTASİD İLAÇLAR

Sodyum Bikarbonat

- **Etkisi en gabuk başlayan, fakat kısa süren antasiddir.**
- **Böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyonda** kullanımı **kontrendikedir.**

H2 RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Preperatlar: Simebidin, Ranitidin, Famotidin, Nizatidin

- Pariyetal hücre reseptörlerinde **kompetitif inhibisyon** yaparlar.
- Hem bazal hem de yemekte ile uyarmış asid salıverilmesini bloke ederler.
- **Asid baskılayıcı etkilerine hızlı tolerans gelişir.**

Simebidin

- Kısa etki sürelidir.
- **Anti-androjenik** etkilidir. Dihidrotestosteron reseptör blokajı ortaya çıkartır.
- **Sitokrom p450 enzim inhibisyonuna** neden olur. **Karaciğer kanlanmasını azaltır.**
- **Hepatotoksiktir.** **Östrojen metabolizmasını yavaşlatır**, **prolaktin seviyelerini** artırır. Kronik kullanımda erkeklerde **jinekomasti**, **impotans** ve kadınlarda **galaktore** oluşumuna neden olur.

Famotidin

- **En güçlü ve en uzun etki sürelidir.**

Nizatidin

- **Biyoyararlanımı en fazla olanıdır.**

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLER (PPI)

Preperatlar: Omeprazol, Lansoprazol, Deklansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol (en uzun), Esomeprazol, Tenatoprazol

- **Asid saliverilmesini en güçlü inhibe eden ilaçlardır** (her tip asid saliverilmesinde en güçlü blokaj). Gerek bazal gerekse stimüle asid salgısını inhibe ederler. Gastrin salınımını artırırlar. Pepsini etkilemezler.
- Bazik yapılı **ön-ilaçtır ve asid ortamda** (mide paryetal hücre kanallikülleri) aktif formlarına dönüşürler. **İyon tuzluğu mekanizması** ile etki ortaya çıkartırlar.
- Midenin paryetal hücrelerinde yerleşmiş olan H-K-ATPaz enzimini (proton pompası) **irreversibl** bloke ederler.
- Etkisi irrevesibl olduğu için asid salgısının tekrar başlayabilmesi, ancak yeni pompa molekülü sentezi ile mümkündür. Bu nedenle bu ilaçların **yarı ömürleri kısa olmasına (0.5-2 saat) rağmen etki süreleri oldukça uzundur (24-72 saat)**.
- Proton pompa inhibitörlerinin asid salınımını baskılayıcı etkisine **tolerans gelişmez**.
- Sit-p450 (CYP) enzimlerini genelde inhibe ederler.
- Gıdalar biyoyararlanımlarını azaltır. **Sabah aç karna** alınmaları önerilir.
- Mide ülserine etkinliği, duodenum ülserinden ve Zollinger-Ellison sendromundakinden daha düşüktür.
- **Reflü özefajit** tedavisinde, **proton pompa inhibitörleri** en etkili ilaçlardır.

Yan etkiler

- Mide pH'sını ileri derecede yükseltir. **Midede bakteri kolonizasyonu oluşur.** Mide suyunda bakteri sayısı ve nitrit konsantrasyonu artar (kansejenlik etki).
- **B12 ve folik asid eksikliği yaratabilirler.** Demir eksikliği anemisi yaratabilirler. Asid azaltıcı etkilerinden dolayı demir tuzları, kalsiyum ketokonazol ve ampisilin biyoyararlanımı etkilenebilir.
- Osteoporoz oluşumu
- Hipergastrinemi ve sonucunda oluşabilen gastrointestinal tümörler
- **Omeprazol**
- **En fazla ilağ etkileşimine giren PPI'dir.** Mikrozomal enzimlerde hem inhibisyon hem de indüksiyon yapar. Özellikle bir ön ilağ olan klopidoğrelinin aktif metabolitine dönüşmesini engeller.

Lansoprazol

- Yarılanma ömrü omeprazolden daha uzundur.

Rabeprazol

- Yarı ömrü en uzun olan proton pompası inhibitörüdür(rabeprazol>pantoprazo).

Pantoprazol

- **Rabeprozol ile birlikte ilağ etkileşimine girme ihtimali en düşük olanıdır.**

PPI'ların Endikasyonları

- Gastrik ve duodenal ülserler
- Zollinger-Ellison sendromu (Gastrinoma)
- Gastroözefajial reflü hastalığı, özefajit, düşük dereceli Barrett
- NSAİİ ilişkili gastrik ülser
- H. pylori eradikasyonu

H. pylori eradikasyon tedavisi

- Tedavi süresi: 14 gün
- Kombinasyon alternatifleri
- Üçlü tedavi: Proton pompa inhibitörü + Klaritromisin + Metronidazol / Amoksisilin
- Dörtlü tedavi: Proton pompa inhibitörü + Metronidazol + Bizmut + Tetrasiklin
- Diğer seçenek: H2 blokör + Bizmut + Metronidazol + Tetrasiklin

- Asid sekresyonu üzerine baskılayıcı bir etkisi yoktur.
- **Ülser yüzeyinde** bulunan protein ve **fibrinojen tabaka ile kompleks oluşturup** ülseri önler. Olusan bu tabaka asid, pepsin ve safra asidlerini geçirmez.
- Mide ve duodenum ülseri tedavisinde kullanilir.
- Ortamin **asidliği azaltır**, **sukralfatın etkinliği de önemli oranda azalır**. Bu nedenle proton pompa inhibitörleri ile birlikte verilmez. En uygunu **aç karnına** almaktır.
- En sık yan etkisi konstipasyondur. Sukralfat mide asiditesini baskılamadığı için yoğun bakım hastalarında nozokomiyal pnömoni riskini, PPI ve H₂ reseptör blokerlerinin tersine arttırmaz.

Mizoprostol

- **PGET türevidir.**
- Asid salgısını azaltır, mukus ve bikarbonat salgılanmasını artırır. NSAİT'lere bağlı ülserojenik etkileri önlemek için kullanilir.
- **Diyaire** gelişimine yol açar.

Kolloidal bismut bileşikleri

(bismut subsalisat, bismut subşirac potasyum)

- Asid sekresyonu üzerine bir etkisi yoktur.
- **Ülserin yüzeyindeki** proteinli eksuda ile birleşerek, bismut proteinnattan olusan yapışkan bir **korumucu tabaka** meydana getirirler.
- Mide mukozasında sitoprotektif etki ortaya çıkartan prastoglandinlerin sentezini stimüle ederler.
- Ag karnına alınmamalıdır. Antasidlerle birlikte kullanılmamalıdır.
- **Bakterisid etkisi de vardır. Bu nedenle H. pylori eradikasyonunda da kullanılırlar.**
- **Feceste ve dilde koyu renk oluşturalırlar.**

Sodyum karbenoksolon

- Mukus sentezini ve vizkozitesini artırarak ülser nedbeleşmesini hızlandırır.
- **Aldesteron benzeri etki ile hipertansiyon** ortaya çıkartabilir.

Rebapimid

- Prostaglandin sentezini arttırıp, serbest oksijen radikalilerine karşı koruyucudur.

GASTROİNTESTİNAL MOTİLİTEYİ UYARAN İLAÇLAR (PROKİNETİKLER)

Alt özefagus sfinkter basıncını artırır, mide boşalmasını kolaylaştırır, ince bağırsak motor fonksiyonlarını uyandırır ve özellikle **gastroözefajial reflüde**, postoperatif **ileusta** ve intestinal psödo-obstrüksiyonlarda yararlıdır.

Prokinetik ilaçlar

İlaç	Mekanizma	Klinik kullanımı	Yan etki / özellik
Metoklopramid	D2 ve 5HT-3 reseptör antagonistizması	Refliü	*EPYE (tardif diskinezi, Parkinson vb.)
	5HT-4 reseptör agonizması	Gastroparezi tedavisi (Diyabetik, vagotomiye bağlı vb.)	Prolaktin artışı (galaktore, jinekomasti, impotans)
	Kolinergik duyarlılık artışı	Antiemetik etki	
	D2 reseptör antagonistizması	Postpartum laktasyon stimülasyonu (domperidon)	
Eritromisin, Kamisinol**	Motilin reseptör agonizması	Diyabetik gastroparezi	Kolestatik sarılık
Lubiproston	Tip 2 klor kanal aktivatörü	İrritabl bağırsak sendromunda konstipasyon tedavisi	
Alvimopan / Metilnaltekson / Naloksefol (Naltrekson türevleri)	Opiyat periferik mü (µ) reseptör antagonistizması	Opioid tarafından indüklenen konstipasyon	
Dekspanthenol	Bağırsakta ACh sentez stimülasyonu	Postoperatif ileus	Nefes darlığı
Sisaprid	5-HT-4 rsp. agonizması	Refliü, konstipasyon, gastroparezi tedavisi	Aritmî
Prucaloprid	5-HT-4 rsp. agonizması	Konstipasyon tedavisi	
Tegaserod	5-HT-4 rsp. agonizması	İrritabl bağırsak sendromunda konstipasyon tedavisi	Aritmî/Uzun QT
Velusetrag, Naronaprid**	5-HT-4 rsp. agonizması	Motilité arttırıcılar	
Linaclohid / Plekanatid	İntestinal enterositlerde bulunan Guanilat Siklaz C reseptör agonizması ve transmembran konduktans kanal aktivasyonu	Konstipasyon tedavisi	
	Muskarinik agonist	Refliü tedavisi	
Betanekol		Gastroparezi tedavisi	
Neostigmin	Kolinesteraz inhibitörü	Akut kolonik psödo-obstrüksiyon tedavisi	
Dexlaxiglumide	Kolesistokin A tip reseptörü (CCK-A reseptörü) antagonist	Gastroparezi ve irritabl bağırsak sendromunda konstipasyon tedavisi	
Sinkalid	Kolesistokin C terminalinden oluşan oktapetit	Safra kesesi ve pankreası stimüle etmek için ve baryum transportunu hızlandırmak için kullanılır.	
Asotamid	Presinaptik M2 antagonistidir. Asetilkolin sekresyonunu arttırır.	Postprandiyal distress sendrom tedavisinde kullanılır.	
Relamorelin	Ghrelin reseptör agonistidir.	Prokinetik etki oluşturur.	

*: Domperidon 555'e geçmediği için nöropsikiyatrik ve ekstrapiramidal yan etkileri nadiren yapar.
 **: Deneysel

İvakaftor/Lumakaftor: Klor transportunda önemli rol oynayan, Kistik Fibrozis Transmembran İletici Düzenleyici (CFTR) protein aktivatörüdür ve kistik fibrozis tedavisinde oral olarak kullanılır.



Antiemetik ilaçlar	
*5-HT-3 reseptör antagonistleri	Ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron (uzun QT oluşturur), palonosetron (en uzun etkili), ramosetron
Antipsikotik ilaçlar ve türevleri (dopamin 2 reseptör antagonistleri)	Proklorperazin, klorpromazin, flufenazin, droperidol, haloperidol, trimeetobenzamid, perfenazin, benzküinamid
Dopamin 2 reseptör antagonistleri	Dompriidon, metoklopramid
Steroid preperatları	Deksametazon
*Nörokinin-1 reseptör antagonist	Aprepitant (Oral) / Fosaprepitant (iv) / Rolapitant / Netupitant (palonosetron ile kombine kullanılır)
Kanabinoidler (CB-1 reseptör agonistleri)	Nabilon, dronabinol (aynı zamanda HIV'li hastalardaki anoreksi tedavisinde de kullanılırlar)
**Antihistaminikler (H1 reseptör antagonistizması)	Dimenhidrinat, difenhidramin, meklizin, siklizin, hidrokizin
**Antikolinergik ilaçlar (muskaritik reseptör antagonistizması)	Skopolamin
Benzodiazepinler	Lorazepam, oksazepam
Fosforatlı karbohidrat solüsyonları	
Piridoksin	
Olanzapin	Dopamin D1-4 ve 5-HT2 reseptör blokörü, steroid ve 5-HT3 antagonistlerle kombine kullanılır.
*: Dekametazon ile kombinasyonları en etkili antiemetik ilaç kombinasyonudur.	
**: Vestibüler sistem etkiledikleri için aynı zamanda hareket hastalığı tedavisinde de kullanılırlar.	

EMETİK İLAÇLAR

İpeka şurubu

- Kusturucu etkisi içinde bulunan emetinin mide mukozasını tahrişine bağlıdır. Bu nedenle emetik etkisi nöroleptik ilaçlarla (DA antagonist) tam olarak önlenemez.

Apomorfine

- Emetik etkisini; KTZ'deki dopaminerjik reseptörleri direkt olarak uyarak gösterir.

LAKSATİF İLAÇLAR

- Feğesin yumuşamasını sağlayan ilaçlara laksatifler denir. Purgatifler ise feğesin sulu halde istem dışı olarak atılmasını sağlarlar.

Laksatif ilaçlar		
İlaç	Mekanizma	Yan etki / özellik
Stimulan Laksatifler: Hint yağı (castor oil), risiloneik asid) Antrakinin türevleri (Aloe, senna, kaskara) Bisakodil Fenofitalerin Sodyum Pikosülfat	Bağırsak Duvar Stimülasyonu / İritasyonu	Katartik sendrom (bağırsaklarda myenterik pleksus tahribatı) Kolonda kahverengi pigmentasyon (melanozis koli): Aloe, senna, kaskara Üterin düz kaslarını kasabildiklerinden gebelerde kontrendikedir. Yatalak hastalarda uzun dönem kullanılır. Sodyum Pikosülfat, difenilmetan türevidir. Sadece kolonoskopide kullanılır ve karşinojenik olabilir.
Kepek Psyllium Agar Metilselüloz Kalsiyum polikarbofil Gliserin, vazelin	Kitle oluşturuç, hacim artırıcılar	Laksatif bağmınlığına en az yol açan laksatiflerdir. Metilselüloz ve polikarbofil antidiyareik olarak da kullanılır.
Doküsat Mineral oil Poloksamer	Nemlendiriciler, feğesi yumuşatanlar, yüzey gerilimini düşürenler	ADEK vitamin eksikliği Mineral oil: Aspirasyon sonucu lipid pnömone
Magnezyum bileşikleri Sodyum fosfat Laktuloz		En hızlı etki oluşturan laksatif-purgatiflerdir. Laktuloz: Hepatik ensefalopati tedavisi
Sorbitol Polietilen glisikol (PEG)*	Osmotik Etkililer	Sodyum fosfat: Böbrek yetmezliği, aritmi, nefrokalsinozis Sorbitol, laktuloz: Gaz, şişkinlik

*PEG: Gaz ve kramp oluşumuna neden olmaz. Sadece bağırsak içeriğinin atılmasını sağlar. Sıvı elektrolit dengesizliğine neden olmaz.

ANTİDİYAREİK İLAÇLAR

Opioid agonistler (Difenoksilat, Loperamid)

- En gabuk ve en güçlü etki yapan antidiyareik ilaçlardır.

Kodein

- Paregorik (morfin iğeri)

- **Rasekadoril (asetorfan)**: On ilaçtır, dipeptit tiorfana dönüşerek, enkefalin yıkılımından sorumlu Enkefalinaz enzimini (NEP, EC3.4.24.11) inhibe eder. SSS'e geczmez. GIS'de enkefalinler mü opioid reseptör üzerindeki etkisini artırır. Akut diyare tedavisinde kullanılır.
- **Eluksadolün**: Mü ve kappa reseptör agonistidir, delta reseptörlerinin ise antagonistidir. İrritabl bağırsak hastalığında (İBS) diyare tedavisinde kullanılır. Oral aktif opioid.

Diger antidiyareik ilaçlar:

- **Telotristat Etil**: Karşinoid sendromda diyare tedavisinde kullanılır. Triptofan hidroksilaz enzimini baskılayarak serotonin sentezini baskılar.
- **Berberin**: Diare tedavisinde kullanılır. Antibakteriyel ve antiparazitik etkisi vardır.
- **Rifaksimin**: İrritabl bağırsak hastalığında (İBS) diyare tedavisinde kullanılan antibiyotik.
- **Alosetron/Silasetron**: İrritabl bağırsak hastalığında (İBS) diyare tedavisinde kullanılan 5-HT₃ reseptör antagonistleridir.

Bizmut Subsalisilat

- Turist diyaresinde kullanılır.

Safra tuzu bağlayan reçineler

(Kolestiramin / Kolestipol / Kolesevelam)

- Aşırı safra asitlerinin yol açtığı diyarede kullanılırlar.

Oktreoid / Lantreoid

- Kemoterapi, HIV enfeksiyonları, diyabet, karşinoid sendrom ve VIPoma'ya bağlı diyare tedavisinde kullanılırlar.

Klofelemer

- Bağırsakta Kistik Fibrozis Transmembran İleti Düzenleyici (CFTR) kanal inhibitörüdür. Antiviral ilaca bağlı diyare tedavisinde kullanılır.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI (ÜLSERATİF KOLİT VE CROHN HASTALIĞI) TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR



- **Aminosasitler:** 5-ASA (Mesalamın), Sulfasalazin, Olsalazin, Balsalazin
- **Glukokortikoidler:** Budesonid
- **İmmünsupresifler:** Azotioprin, Merkaptopurin, Metotreksat, Siklofosfamid, Takrolimus, Mikofenolat mofetil
- **Biyojik Cevap Modifiye Ediciler:** İnfliksımab, Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Natalizumab, Vedolizumab
- **Antibiyotikler:** Metronidazol, Siprofloksasin, Klaritromisin
- **Probiyotikler:** Kolon florasını düzenlemek için kullanılır.
- **Gebelikte tercih edilenler (B grubu olan güvenli ilaçlar):** Mesalamın & Glukokortikoidler
- **Destek Tedavisi:** Replasman tedavisi olarak: Demir, Folik asid, Vitamin B12 verilmelidir.

İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMUNUN (İBS) TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

İrritabl bağırsak hastalığında kullanılan antimuskarinik ilaçlar:

- Disiklomin
- Hyoscamin
- Glkoprolat
- Metskopolamin
- Simeptopyum / Acotamid

İBS tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar:

- **Serotonin 5-HT4 agonistleri (Tegaserod):** Konstipasyon tedavisinde kullanılır.
- **Klor kanal aktivatörleri (Lubiproston):** Konstipasyon tedavisinde kullanılır.
- **Alosetron/Silasetron:** İrritabl bağırsak hastalığında (İBS) diyare tedavisinde kullanılan 5-HT3 reseptör antagonistleridir.
- **Rifaksimin:** İrritabl bağırsak hastalığında (İBS) diyare tedavisinde kullanılan antibiyotik.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI TEDAVİSİNDE KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR

- **Simetikon:** Gaz tedavisi
- **Ursodeoksikolik asit:** Safra kesesi taşı tedavisi
- **Obeticholic asid:** Primer biliyer siroz tedavisi. Kenodeoksikolatın (doğal safra asidi) sentetik türevidir.
- **Tedoglutid:** Kısa bağırsak sendromu tedavisinde kullanılan, glukagon benzeri peptit 2 analogudur. Mukoza epitelini stimüle ederek, sıvı absorpsiyonunu artırır.

SPOT BİLGİLER

- **Parietal hücreden asid salınımını artıranlar:** Asetilkolin (M1 ve M3), Gastrin (CCKB), Histamin (H2)
- **Parietal hücreden asid salınımını azaltanlar:** Somatostatin (5T reseptörleri), PGI ve PGE (EP3 reseptörü)
- **Lokal etkili antasidler...** Alüminyum, kalsiyum, magnezyum
- **Sistemik etkili antasidler...** Sodyum tuzları
- **Uzun süre kullanıldığında hipofosfatemi yapabilen ilaçlar...** Alüminyum tuzları
- **Kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki renal osteodistrofiye bağlı hiperfosfateminin düzeltilmesinde de kullanılabilen ilaçlar...** Alüminyum tuzları

- **Alüminyumlu antasidler...** Böbrek yetmezlikli hastalarda absorpsiyona uğrayan alüminyum miyopatiye neden olur.
- **En fazla geçirmeye neden olan magnezyum bileşiği...** Magnezyum karbonat
- **Kabızlık yapan antasidler...** Kalsiyum ve alüminyum tuzları
- **Diyare yapan antasid...** Magnezyum tuzları
- **Antasid ilaçlar içerisinde en sık rebound gastrin salıverilmesine yol açanlar...** Kalsiyum tuzları
- **Etkisi en gabuk başlayan, fakat kısa süreli antasid...** Sodyum bikarbonat
- **Anti-androjenik ve östrojenik etki gösteren histamin H2 reseptör blokörü...** Simetidin
- **Sitokrom p450 enzim inhibisyonu yapan histamin H2 reseptör blokörü...** Simetidin

SORULAR

1. Peptik ülser tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi mide asid salgısını inhibe etmez?
A) Antikolinergikler
B) Antasitler
C) Proton pompası inhibitörleri
D) H2 reseptör blokörleri
E) Prostaglandinler
 2. Yukarıdaki peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlardan hangileri cAMP düzeylerini azaltarak etki gösterir?
A) I ve II
C) II ve IV
B) I ve III
D) III ve IV
E) Hepsi
- Düğüru cevap: B
- Düğüru cevap: B

- En uzun etkili ve en güçlü histamin H2 reseptör blokörü... Famotidin
- Asid saliverilmesini en güçlü bloke eden ilaçlar... Proton pompası inhibitörleri
- Proton pompası inhibitörlerinin etki mekanizması... H⁺-K⁺ ATP az inhibitörü
- Refü özefajit tedavisinde en etkili ilaçlar hangileridir... Proton pompası inhibitörleri
- İlaç etkileşimine grime ihtimali en düşük olan PPI... Pantoprazol
- Ülser tedavisinde kullanılabilen antibakteriyel (H.pylori eradikasyonu) ilaçlar... Tetrasiklin, metronidazol, amoksisilin, klaritromisin
- Mukoza koruyucu ülser ilaçları... Sükralfat, Bizmut bileşikleri, misoprostol, rebapimid, sodyum karbenaesolon
- H.pylori üzerine bakterisid etki gösteren... Kolloidal bizmut bileşikleri
- Turist diyaresinin profaksi ve tedavisinde kullanılan... Bizmut subsalisilat
- Prostoglandin E1 türevi olan... Mizoprostol
- Hipertansiyona yol açabilen antidişer ilaç... Sodyum karbenaesolon
- Guaniilat Siklaz C Agonisti: Linaclohid... Bağirsakta fibrozis transmembran konduktans kanallarını aktive eder, intestinal sıvı sekresyonunu ve bağirsak peristaltizmini artırır.
- Metilnatrekson ve Alvimopan... Periferik reseptörlerini antagonist ederler, konstipasyon tedavisinde kullanılırlar
- Lupipreston... Tip2 klor kanal aktivatörü, prokinetik ilaç
- Deksosiglumide: Kolesistokin CCK-A reseptör blokörü, prokinetik ilaç
- Vestibüler sistemin uyandırılmasına bağlı olarak gelişen taşıt tutmalarının önlenmesi için kullanılan Antiemetik etki en güçlü olan nöroleptikler... Piperazin türevleri
- Antiemetik olarak en sık kullanılan nöroleptik... Proklorperazin
- Dopamin blokörü oldukları için hiperprolaktinemi oluşturmaması ve bu nedenle meme kanserlerinin tedavisinde sırasında oluşan kusmalara karşı kullanılmaması gereken antiemetik... Metoklopramid
- Kemoterapi ile indüklenen bulantı ve kusmanın tedavisinde kullanılan NK1 reseptör antagonist... Aprepitant, fosaprepitant
- Kemoterapinin indüklediği emezis tedavisinde kullanılan CB-1 (kanabinoid) reseptör agonisti sentetik esrar preparatı... Dronabinol, Nabillon
- Diğer antiemetiklere cevap vermeyen ve antineoplastik ilaçlara bağlı gelişen emeziste kullanılan... Dekametazon

3. Hem antiasit hem laksatif özelliği olan aşağıdakilerden

- Doğru cevap: B**
- A) Alüminyum hidroksit
B) Magnezyum sülfat
C) Sodyum bikarbonat
D) Kalsiyum bikarbonat
E) Sodyum karbenksolon

4. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin asit sekresyonunu baskılayıcı etkisi en kuvvetlidir ve anti asit etkisine

- Doğru cevap: E**
- A) Ranitidin
B) Magnezyum hidroksit
C) Koloidal bizmut bileşikleri
D) Sükralfat
E) Lansoprazol

5. Proton pompa inhibitörlerinin yarılma ömürlerinin kısa (0,5-2 saat) olmasına karşın etki sürelerinin daha uzun (24-48 saat) olmasının asıl nedeni aşağıdakilerden

- Doğru cevap: E**
- A) Zayıf baz niteliği taşımaları
B) On-ilağ yapısında olmaları
C) İyon tuzları fenomenleri
D) Farmasötik şekilleri
E) Pompanın irreversible inaktivasyonu

6. Aşağıdakilerden hangisi proton pompa inhibitörleri (PPI) için yanlıştır?

- Doğru cevap: E**
- A) Her tip asid salınımında en güçlü blokaj yapan ilaçlardır.
B) Midenin parietal hücrelerindeki H-K ATP az enzimini (proton pompası) irreversible bloke ederler.
C) Asid ortamda aktif formlarına dönüşürler.
D) Gastrin salınımını artırır.
E) İlağ etkileşimine en az giren PPI Omeprazoldür.

7. Kabızlık tedavisinde kullanılan serotonin 5 HT4 reseptörlerinin potent agonisti olan prokinetik ajan aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Prucaloprid
B) Kazantrolol
C) Lubiprostan
D) Dokuzat sodyum
E) Fenofalein

8. Aşağıdakilerden hangisi antiemetik ilaçların etkilerine aracılık eden reseptörlerden biri değildir?

- Doğru cevap: D**
- A) Histamin H1
B) Muskarnik M1
C) P madde NK1
D) Dopamin D1
E) Serotonin 5-HT3

9. Aşağıdakilerden hangisi, metoklopramidin antiemetik ve prokinetik etki mekanizmalarından biri değildir?

- Doğru cevap: B**
- A) Serotonin 5-HT3 reseptör antagonizması
B) Histamin H1 reseptör antagonizması
C) Dopamin D2 reseptör antagonizması
D) Düz kasta muskarnik reseptör sensitizasyonu
E) Serotonin 5-HT4 agonizması

10. HIV enfeksiyonlu hastalarda ciddi kilo kaybı ile ilişkili anoreksi tedavisinde ve kanser hastalarında kemoterapiye bağlı bulantı-kusma tedavisinde kullanılan kanabinoid türevi ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: D**
- A) Deoksikortikosteron
B) Ondansetron
C) Lizerjik asid dietilamid
D) Dronabinol
E) Metilendoksimetamfetamin

11. Kanser kemoterapisine bağlı kusmaların tedavisinde diğerlerine göre daha etkili olan ilaç kombinasyonu aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: E**
- A) Domperidon + Apomorfine
B) Trimetobenzamid + Skopolamin
C) Dimenhidrinat + Proklorperazin
D) Metoklopramid + Meklizin
E) Ondansetron + Deksametazon

12. Kitle oluşturan laksatif etki gösteren ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: E**
- A) Aloe
B) Senna
C) Kaskara sagra
D) Gliserin
E) Metilselüloz

13. Diyaretik olarak kullanılan bir antrokinon türevi olan glükozid aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: B**
- A) Dokuzatlar
B) Kaskara sagra
C) Bisakodil
D) Hint yağı
E) Magnezyum tuzları

14. Laksatif ilaçların etki mekanizmasıyla ilgili hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: E**
- A) Sodyum pikosülfat; irritasyon ve stimülasyon oluşturan
B) Kalsiyum polikarbofilli; kitle oluşturun ve hacim artıran
C) Dokusat; nemlendirici ve yüzey gerilimini düşüren
D) Polietilen glikol; ozmotik etki oluşturan
E) Laktiloz; lubrikan kayganlık oluşturan

15. Kronik konstipasyon tedavisinde kullanılabilen guanilat siklaz C agonisti ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: B**
- A) Metaklopramid
B) Linaclohid
C) Prucaloprid
D) Metilnaltrekson
E) Lubiprostan

16. Aşağıdaki prokinetik ilaç ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?

- Doğru cevap: B**
- A) Betanekol – Nikotinik reseptör agonisti
B) Eritromisin – Motilin reseptör agonisti
C) Domperidon – Dopamin reseptör agonisti
D) Sisaprid – Serotonin 5-HT3 reseptör antagonist
E) Metoklopramid – Muskarnik reseptör agonisti

17. Bağırsak epitelindeki klorür kanallarını aktive ederek etki gösteren ve konstipasyonla seyreden irritabl bağırsak sendromu tedavisinde kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

Dogru cevap: E

18. Antiemetik ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

yanlıştır?

A) Ondansetron, kemoterapidən önce verildiğinde ilk 24 saat içineki bulantı ve kusmanın önlenmesinde yararlıdır.

B) Dekametazon kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın önlenmesinde yetersizdir.

C) Granisetron, postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde yararlıdır.

D) Skopolamin, taşıt tutmasına bağlı bulantı ve kusmanın önlenmesinde yararlıdır.

E) Metoklopramid, uzun süre veya yüksek dozda kullanıldığında harekete bozukluklarına neden olabilir.

Doğru cevap: B

19. Meme ca nederiyi Kemoterapi alan 40 yasinda bayan hasta kronik olarak bulanti ve kusmasi nederiyile ilag kullaniliyor. Hastada hafta boyunca yeni baslayan istem disigi agiz gaptirma, yuz zuz bunusluma ve dillin agiz disina sarkmasi gibi bulgular ortaya cikmistir.

etkilerinden?

A) Granisetron
B) Difenhidramin
C) Deksametazon
D) Metoklopramid

Doğru cevap: D

20. Anyotik deterjan özelliğiyle feçesin yüzey gerilimini azaltan, feçes kütlesine bağırsak suyu ve yağların nüfuz etmesini sağlayarak dışkıyı yumuşatan laksatif aşağıdakilerden hangisidir?

Doğru cevap: B

21. Sıddetli irrtabl bağırsak sendromunda diyare tedavisinde kullanılan serotonin 5-HT₃ reseptör antagonist ilağ asğıdakilerden hangısıdır?

Doğru cevap: E

Doğru cevap: C

A) Psyllium
B) Metilselüloz
C) Polietilenglikol
D) Sorbitol
E) Laktuloz

Bu hastanın tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisinin kullanılması en uygundur?

Doğru cevap: C

24. Aşağıdakilerden hangisi antiemetik ilaçların etki mekanizmalarıyla ilişkili değildir?

mekanizmalarıla ilgili degildir?

- A) Serotonin-5-HT₃ reseptörlerinin bloke edilmesi
- B) Nörokinin NK1 reseptörlerinin bloke edilmesi
- C) Histamin H1 reseptörlerinin bloke edilmesi
- D) Kanabinoid CB1 reseptörlerinin uyarılması
- E) Dopamin D2 reseptörlerinin uyarılması

Doğru cevap: E

25. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi gastrointestinal düz kasları motilin reseptörünü stimüle ederek bağırsak hareketliliğini artırır?

Doğru cevap: A

26. Yetişkinlerde konstipasyonla seyreden irritabl kolon sendromunun tedavisinde kullanılabilen, guanillil siklaz aktivasyonu yaparak konstipasyon yakınlmalarını azaltan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

Doğru cevap: B

A) Aprepitant
B) Linaklotid
C) Alosetron
D) Loperamid
E) Laktulose

SOLUNUM SİSTEMİ İLAÇLARI



ASTIM TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar temelde 2 gruptur:

1. Bronkodilatörler
2. Antiinflamatuvar ilaçlar

Bronkodilatörler	Antiinflamatuvar ilaçlar
• Beta2-adrenoreseptör agonistleri • Metilksanantinler • Muskarrinik reseptör antagonistleri • Lökotrien reseptör antagonistleri • 5-lipooksijenaz inhibitörü (Zileuton) • Magnezium	• Glukokortikoidler • Metilksanantinler

BETA-2 SELEKTİF AGONİSTLER

- **Kısa etkili** beta-2 agonistler, akut ciddi astım atağının tedavisinde kullanılırlar. İnhalasyon yoluyla kullanılmaları iv kullanımlarına göre daha kolay güvenli ve en az iv kullanım kadar etkilidir.
- **Uzun etkili** beta-2 agonistler, astım ve KOAH tedavisinde kullanılırlar. Akut astım atağında tercih edilmezler. Astım tedavisinde mutlaka kortikosteroidlerle kombine kullanılırlar.
- **Ultra uzun etkili** özellikle KOAH tedavisinde tercih edilirler:

Astım ve KOAH tedavisinde kullanılan beta2 reseptör agonistleri	
Kısa etkili (nöbetler sırasında kullanılır)	
Astım ve KOAH tedavisi	• Albuterol (Salbutamol) (inh/nebul/oral) • Levalbuterol (inh/nebul) • Pirbuterol (inh) • Metaproterenol (inh) • Fenoterol (inh) • Tulobuterol (inh) • Rimiterol (inh) • Terbutalin (inh/oral/s.c/iv)
	Uzun etkili (profilaksi amacıyla uygulanır)
Akut astım atağında kullanılmazlar. Astım ve KOAH tedavisi	• Formoterol / Arformoterol (inh) • Salmeterol (inh) (parşiyel agonist)
Ultra uzun etkili (profilaksi amacıyla uygulanır)	
KOAH tedavisi	• Indakaterol • Bambuterol • Olodaterol • Vilanterol

- Beta₂ selektif agonistlerin kullanımını sırasında bronkoprotektif etkilerine **gelişirken astımlı hastalarda** bronkodilatör etkilerine tolerans genelde gelişmez. Bunun nedeni; ADR β 2 ekspresyon artışı ve beta reseptör sayısının akciğerde fazla olmasıdır.
- **Glukokortikoidler** ile kombine kullanımları **tolerans** gelişimini **geciktirir**.

Etki mekanizmaları

- Bronş düz kaslarında bulunan **beta2-adrenenjik reseptörleri** uyarak **G_s-adenililsiklaz-cAMP yolu** üzerinden **bronşları gevşetir**.
- Mast hücrelerinden inflamatuvar otakoidlerin (histamin) salıverilmesini **inhibe eder**.
- Mukus sekresyonunu artırarak mukosilyer klirensi artırır.
- Mikrovasküler sızıntıyı engelleyerek, histamin, LTD₄ ve PGD₂ye bağlı mukozal ödem oluşumunu baskılar.
- Presinaptik beta 2 reseptörleri uyarak kolinerjik nöronlardan asetilkolin sekresyonunu baskılar.

Yan etkileri:

- Sempatik etkiler, taşikardi, aritmi
- **Tremor**
- Diğerleri: **Hipokalemi, geçici hipoksemi, yerinde duramama, hiperglisemi, lipoliz ve kan laktat, pıruvat, insülin seviye artışı**

Adrenalin

- **Subkutan** enjeksiyon veya **inhalasyon** yoluyla kullanılır.
- Akut astım atağı tedavisinde veya anafakside bronkospazm tedavisinde kullanılır.
- Alfa1 etki ile mukozalardaki ödemi de azaltır.
- Tremor, taşikardi, aritmi ve anjinal ataklar oluşturabilir.

İzoprotrenol (İzoprenalin)

- **Inhalasyon** yoluyla kullanılır. Metaprotrenolle birlikte son seğenek olarak astım atagında kullanılabılır.

METİLKSAANTİNER

- **Teofilin - Aminofilin (oral / parenteral)**
- **Doksofilin:** Adenozin reseptörlerini teofiline göre daha az baskılar ve teofiline göre daha az yan etki oluşturur.
- **Enprofilin:** Adenozin reseptörlerini baskılamaz bu nedenle toksik etkisi azdır.
- Teobromin
- Kafein

- Oral formu antiinflamatuvar olarak, i.v. formu bronkodilatör olarak kullanılır.
- Astımda "kontrol edici" olarak, inhale kortikosteroidlere iyi yanıt vermeyen olgularda tedaviye eklenir.
- Beta2 mimetiklerin yan etkilerini arttırdıkları için kombine edilmemelidirler.
- **Hem antiinflamatuvar hem de bronkodilatör etkilidirler.**

Etki mekanizmaları

- Fosfodiesteraz (**PDE**) enzimlerinin nonselektif inhibitörleridir, PDE III, IV, V inhibisyonu düz kas gevşeme etkilerinde sorumludur. **PDE inhibisyonu** sonucu **cAMP ve/veya cGMP** artışıyla **bronkodilatasyon** oluştururlar.

- **Adenozin reseptörler antagonizması:** Adenozinin bronkokonstriktör etkisini baskılarlar.
- T lenfositler ve eozinofillerdeki **Tip IV PDE** inhibitörünü antiinflamatuvar etkililerinden sorumludur.
- **Histon deasetilaz aktivasyonu:** İnflamatuvar gen transkripsiyonu için histon asetilasyonu gereklidir. Teofilin histon deasetilazı aktive ederek bunu engeller.
- **Antiinflamatuvar etkisi olan IL-10 sekresyonunun artışı**
- **Apoptozis üzerine etkiler:** Teofilin, eozinofillerde ve T lenfositlerde apoptozisi indükler. Apoptozisin azalmış olmasının, astımdaki kronik inflamasyonun sürdürülmesinin bir nedeni olduğu düşünülmektedir.
- **Roflumilast** Tip IV fosfodiesteraz inhibitörüdür ve KOAH tedavisinde kullanılır.

Farmakokinetik özellikler

- Metilksantinler proflekside oral olarak yavaş salımlı preparatlar halinde kullanılır. Solunum mukozasını tahriş ettiği için **inhalasyon yolu ile kullanılmazlar**.
- Aminofilin ve diğer sentetik preparatlar ayrıca yavaş intravenöz yükleme dozu sonrasında intravenöz infüzyon olarak da kullanılırlar.
- Teofilin temel olarak CYP 1A2 enzimi ile karaciğerde yıkılır.

Teofilin klarensini etkileyen faktörler

Klarensini artıranlar

- Mikroozomal enzim induksiyonu (CYP 1A2): Barbitüradlar, rifampisin, etanol
- Sigara, Marijuana
- Yüksek proteinli ve az karbonhidratlı diyet
- Kömürde pişmiş et
- Çocukluk çağı

Klarensini azaltanlar

- Mikroozomal enzim inhibitörünü (Simetidin, sprofloksasin, eritromisin, allopurinol, zileuton, zafirlukast, fluvoksamin)
- Konjenitif kalp yetersizliği
- Karaciğer hastalığı
- Pnömoni
- Viral enfeksiyon
- Aşılama
- Yüksek karbonhidratlı diyet
- Yaşlılık

MUSKARİNİK RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ (ANTİKOLİNERJİKLER)

- KOAH ve astım tedavisinde inhalasyon yoluyla kullanılırlar.

- Ipratropiyum
- Tiyotropiyum (En uzun etkili)
- Oksitropiyum
- Akliidinyum
- Glikopirrolat: (uzun etkili)
- Umeklidinyum: (uzun etkili)

- **Etki Mekanizması:** Musküler reseptör blokajıdır (özellikle M3).
- Bronkodilatasyon ve mukus sekresyonunda azalma oluşturmazlar, mikrovasküler sızıntı ve kronik inflamasyon azaltıcı etkileri hemen hemen hiç yoktur.
- KOAH'da bronkodilatasyon etkileri beta2 agonistlerden fazladır.
- Terapötik dozlarda mukosiliyer transportu bozmazlar.

İpratropiyum

- Şiddetli astımı olan ve beta2 agonistleri yanıt vermeyen hastalarda tedavide eklenirler.
- Kr. bronşit, amfizem gibi kronik obstrüktif akciğer hastalarında nöbetler sırasında ilk tercihtir. Bu hastalarda, beta2 adrenenjik reseptör agonistlerinin bronkodilatör etkisi daha zayıftır.
- Nebülez ipratropiyum glokom atağını artırabilir.

Tiotropium

- Uzun etkili formudur.
- Günümüzde astım tedavisinde yeri yoktur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının idame tedavisinde kullanılır.
- Uzun etkilidirler. KOAH idame tedavisinde kullanılır.

Aklidinyum / Umeklidinyum / Glikopirilat

- Glukokortikoidler bronkodilatör değildir, ancak bronş mukozasındaki inflamasyonu baskılarlar (antiinflamatuvar etki).

İnhaler kortikosteroid preparatları	
İnhaler kullanımlar	Sistemik kullanımlar
• Beklometazon diprionat • Siklesonid • Flutikazon propionat • Flutikazon furoat • Budesonid • Triamsinolon • Flunisolid • Hemihidrat • Mometazon furoat	• Prednizon (oral) • Prednizon (oral) • Hidrokortizon süksinat (im, iv) • Metil prednizon (iv)

Etki mekanizmaları

- Antiinflamatuvar etki oluşturmazlar, bronkodilatasyon oluşturmazlar.
- Hedef hücrelerde, aktivator proteinler (AP-1 ve NF-KB) gibi proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin baskılanması
- Özellikle eozinofil aktivasyonu yapan Th2 sitokinler başta olmak üzere, T lenfosit, makrofaq ve mast hücrelerinden salıverilen **sitokinlerin** (IL'ler, TNF-alfa, GM-CSF) oluşumunu azaltırlar.
- Hava yolunda mukus sekresyonunu azaltırlar. **Bronşial reaktiviteyi azaltırlar,** pulmoner fonksiyonları düzeltirler.
- MAP kinaz yolunu baskırlar.
- Beta adrenenjik reseptörlerin adrenenjik uyarılara duyarlılığını artırırlar ve onlara karşı tolerans gelişimini önlerler.

Özellikleri

- Beklometazon ve siklesonid ön ilaç yapısındadırlar. Akciğer esterazi tarafından aktifleştirilir. **Siklesonid** inhalasyon steroidleri arasında **en az** yan etki oluşturan ve terapötik indeksi geniştir.
- **Budesonid** ve **flutikazon**, ilk geçiş etkisine çok uğradıkları için beklometazona göre daha az yan etki oluşturan inhalasyon steroidlerdir.
- **İntravenöz steroidler akut astım atığında kullanılırlar. Oral steroid prednizolon kısa dönem (1-2 hafta) astım alevlenmesini baskılamak için kullanılabılır.**

Inhaler kortikosteroidlerin yan etkileri	
Lokal yan etkiler	Sistemik yan etkiler
• Disfoni • Orofaringeal kandidiazis • Öksürük	• Adrenal supresyon ve yetmezlik • Büyüme supresyonu • Berelenme • Osteoporoz • Katarakt • Glukom • Metabolik anormallikler • Psikiyatrik bozukluklar (öfori, depresyon) • Pnömoni

MAST HÜCRE STABİLİZATÖRLERİ

- Kromolin Sodyum (Kromoglikat)
- Nedokromil
- Ketotifen

Etki mekanizması

- **Hücrede klor kanalı fonksiyonlarını değiştirerek** hücre aktivasyonunu ↓
- Sensitize olmuş mast hücrelerinde antijen ile oluşturan hücre içi Ca^{++} birikimini ↓
- **Kromoglikat** mast hücre stabilizeörü olup mast hücrelerinden **histamin salıverilmesini önler.**

Etkileri

- Uzun süreli kullanımda bronşiyal hiperreaktiviteyi ↓ (2-3 aylık kullanım ile)
- Hava yollarının düz kas tonusuna veya bronkospazma karşı etkisi yoktur.

Tedavide kullanımları

- **Profilaktik** kullanım (özellikle efora bağlı astımın profilaksisinde yararlı)
- Etkinliği beta-agonistlere ve teofiline göre düşüktür. Bu nedenle bu ilaçlarla tedavide kombine olarak kullanılır.
- Allerjik rinokonjonktivitte faydalı

Farmakokinetik

- GI's'ten absorpsiyonu çok az (<%10)
- İnhalasyon ile alınır

- Zafirlukast (Oral)
- Montelukast (Oral)
- Pranlukast (Oral)
- Pobilukast (Oral)
- Ibudilast (Oral)

- Bronkokonstriktör etkisi en fazla olan endojen madde lökotrien D₄'dür.
- Zafirlukast, pranlukast ve montelukast LTD₄ reseptör blokörleridir.
- Asil etkileri bronkodilatasyondur.
- En önemli avantajları (özellikle çocuk hastalarda) oral yoldan alınabilmeleridir.
- Egzersiz tarafından indüklenen astım tedavisinde faydalıdır. Aspirin sensitif astım da ise etkinlikleri astımın diğer tiplerinden daha fazla değişir.
- KOAH'ta etkili değildir.

Yan etkileri

- Baş ağrısı
- Gastrointestinal yakınlmalar
- Hepatotoksiste

LİPOOKSİJENAZ İNHİBİTÖRÜ: ZİLEUTON

- Lökotrien sentezini sağlayan 5-lipooksijenaz enzimini inhibe eder.
- Hepatotoksiktir.

ANTI-İGE MONOKLONAL ANTİKORLAR

Omalizumab (s.c.)

- İnsan monoklonal anti-IgE antikorudur.
- IgE'nin mast hücrelerinde bulunan reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek, mast hücrelerinin degranülasyonunu önler. B lenfositlerde IgE üretimini de baskılar.
- Diğer inflamatuvar hücrelerde bulunan IgE reseptörü (FcεRI, CD23)'ne bağlanmayı da engeller.
- 10 haftalık tedavi sonucunda, antijen ile uyarılmış erken ve geç bronkospazmı anlamlı derecede azaltır.

Akut astım krizinde kullanılan ilaçlar	Akut astım krizinde yeri olmayan ilaçlar
• Beta2 agonistler (ilk tercih) • Steroidler (parenteral) • Metil ksantinler (aminofilin IV infüzyon) • İpratropiyum	• Kromolin ve nedokromil • Aspirin • Beta-blokörler • Adrenalin (erişkinde) • Salmeterol • Antihistaminik • Zafirlukast ve diğer lökotrien antagonistleri

Anti-IL-5 Antikoru: Mepolizumab / Reslizumab / Benralizumab

Prednizon bağımlı astimlilerde nöbet sıklığını azalttığı gösterilmiştir.

Anti-IL-13 Antikoru: Lebrikizumab

Astım tedavisinde kullanılır.

Mitojen Aktive Protein Kinaz İnhibitörü (MAP Kinaz İnhibitörü)

Losmapimod: Kronik inflamasyona aracılık eden MAP kinaz yolacağını baskılar. Astım ve KOAH tedavisinde denenmektedir.

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOA) TEDAVİSİ

İLAÇLAR

Beta2 selektif agonistler

- Akut semptomlarda kısa etkili (albuterol gibi)
- Persistan semptomlarda uzun etkili (salmaterol veya ultra uzun etkili indasaterol) kullanılır.

Antikolinerjikler

- İpratropium bromid (kısa etkili)
- Tiotropium (uzun etkili)

Inhale kortikosteroidler

Teofilin

Antibiyotikler

Roflumilast (PDE Tip 4 inhibitörü)

ANTİTUSİF İLAÇLAR

OPİYATLAR (KODEİN, FOLKODİN, DEKSTROMETORFAN)

- Öksürük merkezindeki mü reseptörlerini ve akciğerde öksürük refleks arkında (afferent yolda) nörotransmitter salıverilmesini inhibe ederek antitüsif etki gösterirler.
- **Tüm opiyatlar; solunum yolu mukozasında kuruluk oluşturur ve mukosiliyer aktiviteyi inhibe eder.**
- Tüm opiyatlar histamin salıverilmesini artırırlar (**astımda kullanılmamalıdır**).
- **Kodein (Metimorfin)**
- Analjezik etkisi ve **bağımlılık yapma potansiyeli** morfine göre düşüktür.
- Antitüsif etkinliği morfine eşittir.
- Sedasyon ve konstipasyona yol açar.
- Astım ve amfizem olgularında kullanılması sakıncalıdır. Balgam atılmasını güçleştirdiği için enfeksiyon ve ateletazi riskini artırır.

Dekstrometorfan

- **NMDA reseptör antagonistidir.** Aynı zamanda opioid reseptörlerini antagonize edebilir.
- Etkisi zayıftır. Yüksek dozlarda **halüsinasyona** neden olabilir ve **kötüye kullanımı** vardır.
- **Analjezi ve konstipasyon oluşturmaz.**
- **Difenhidramin:** H1 reseptör blokörüdür ve öksürük merkezini inhibe eder.
- **Benzonat:** PABA türevidir. Öksürük refleksini tetikleyen reseptörlerde **lokal anestezi** etki oluşturur.

Moguistein: ATP duyarlı potasyum kanal açıcı ilaçtır.

Gabapentin / pregabalin

Teobromin

Guafenesin

Kapsaisin: TRPV1 (vaniloid reseptör agonistidir)

ATP reseptör antagonistleri: AP2X3 antagonistü AF-219'dur.

Baklofen: GABA-B agonistidir.

Levodropropizin: P maddesi ve diğer nörokininlerin salıverilmesini inhibe eder.

EKSPETORAN İLAÇLAR

1. **Mukokinetikler:** Balgamin yapışkanlığını azaltıp öksürükle dışarı atılmasını kolaylaştırır.
2. **Mukolitikler:** Mucus içindeki mukoproteinlerin yapısını kimyasal olarak bozar ve balgamin viskozitesini düşürürler.

MUKOKINETİKLER

Mukokinetik etkili ilaçlar		
Direkt etkililer	İndirekt etkililer	Miks etkililer
Balgamin içine katılarak, balgamin sulu kalmasını sağlarlar.	Mide mukozasını tahriş ederek, refleks yolla akciğerde solunum yolları mukozası salgısını arttırırlar.	Direkt ve indirekt etkilileri vardır.
• Gliseril gayakolat • Bromheksin • Ambrokso	• İpeka • Terpin	• Na⁺ / K⁺ iyodür • Amonyum asetat • Amonyum klorür

İpeka: Aktif maddesi emetindir.

Bromheksin

Organik brom bileşigidir.

- Alveollerde tip 2 pnömositlerden salınan surfaktanın yapısını ve salgılanmasını uyarır.

- Mukusun yapısını bozar. Bu nedenle mukolitik özelliği de vardır.

En güçlü mukokinetik ilaçtır.

Ambrokso

- Mide-bağırsak kanalının mukusunu bozarak, ülser oluşturmaz.
- Metaboliti, bromheksin'dir ve etki mekanizması aynıdır.

Guaifenesin

Tuz ekspektoranlar

- (Na⁺ iyodür / K⁺ iyodür / Amonyum klorür / Sodyum sitrat)
- Mide mukozasını tahriş etmek suretiyle refleks olarak veya direkt etkilileriyle bronş mukozası salgısını arttırırlar.
- Amonyum tuzları, konjestif kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği olanlarda kontrendikedir.

MUKOLİTİKLER

Asetilsistein / Karbosisistein / Metilsistein

- Mukustaki disülfid bağlarını kırarak.

Diğerleri: DNase, Ambrokso

DISPNE TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- Doksapram, Almitrin, Asetazolamid, Nalokson, Flumazenil.

SPOT BİLGİLER

- Astım tedavisinde atakta kullanılan kısa etkili beta2 agonistler... Terbutalin, Salbutamol
- Astım tedavisinde profilakside kullanılan uzun etkili beta2 agonistler... Salmeterol, formoterol
- Astım tedavisinde kullanılan ultra uzun etkili beta2 agonistler... Indakaterol
- Astım tedavisinde kullanılan beta2 agonistlerin önemli yan etkileri... Tremor, taşikardi
- Astım tedavisinde kullanılan metililksantinler... Aminofilin, teofilin
- Hem bronkodilatör hem de antiinflamatuvar etkisi olan astım ilaçları... Teofilin, aminofilin
- Metililksantinlerin bronkodilatör etkisi
- Mekанизmalar... Adenozin reseptör blokajı ve fosfodiesteraz enzim inhibisyonu (cAMP ve cGMP artışı)
- Tip 4 fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek etki gösteren KOAH ilacı... Roflumilast
- Metililksantinlerin antiinflamatuvar etki mekanizmaları... IL-10 artışı, histon deasetilaz aktivasyonu
- Mukozaları çok belirgin tahriş ettiği için, inhalasyon yoluyla kullanılmayan... Metilksantin
- Teofilinin klirensini arttıran durumlar... Mikrozomal enzim induksiyonu, sigara, yüksek proteinli ve az karbonhidratlı diyet
- Teofilinin klirensini azaltan durumlar... Pnömoni, asılanma, yaşlılık, viral enfeksiyon, karaciğer yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği
- Astım tedavisinde kullanılan antimuskarinikler... İpratropiyum, tiotropiyum, akliidinyum
- Sadece antiinflamatuvar etkili astım ilaçları... Glukokortikoidler
- Inhalasyon yoluyla kullanılan glukokortikoidler
- Mast hücre stabilize edici olan astım ilaçları... Kromolin sodiyum, nedokromil
- Astım tedavisinde kullanılan lökotrien D4 reseptör blokörleri... Zafirlukast, montelukast, pranlukast
- Astım tedavisinde kullanılan 5-lipooksijenaz inhibitörleri... Zileuton
- Astım tedavisinde kullanılan anti-Ig E monoklonal antikor... Omalizumab
- Opioid derivesi antitussifler... Kodein, dekstrometorfan, folikodin
- ATP duyarlı potasyum açıcı antitussif... Mogistein
- Mukokinetik ekspektoran ilaçlar... Bromheksin, ambrokсол, ipeka
- Metaboliti bromheksin olan... Ambrokсол
- Alveollerde tip 2 pnömositlerden salınan surfaktanın yapısını ve salgılanmasını stimüle eden... Bromheksin
- Astımda kullanılan mukolitik ekspektoran ilaç... Asetilsistein

SORULAR

- Astım tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?
A) Terbutalin, β2-adrenoseptörleri uyatarak cAMP'yi artırır.
B) Teofilin, cAMP'yi yikan fosfodiesteraz enzimini inhibe eder.
C) Kortikosteroidler, hava yolları mukozasındaki lenfosit ve eozinofil kaynaklı inflamasyonu engeller.
D) Kromolin, klor kanallarını etkileyerek hava yolları düz kaslarının tonusunu azaltır.
E) İpratropiyum, muskarinik reseptörleri antagonize eder.
- Aşağıdaki antiastmatik ilaç-etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?
A) Formoterol- Adenilat siklaz aktivasyonu
B) İpratropiyum- Muskarinik reseptör blokajı
C) Kromolin sodiyum- Mast hücre stabilize edici
D) Zileuton- Lökotrien reseptör antagonisti
E) Teofilin- Fosfodiesteraz inhibisyonu
- Astımlı kişinin uzun süreli beta2-mimetik kullanması sonucu etkinin azalması neye bağlıdır?
A) Reseptör up-regülasyonu
B) Yikiminin artması
C) Agonist etki
D) Reseptör uyarımına bağlı
E) İlaça karşı tolerans gelişmesi
- Aşağıdakilerden hangisi uzun süre etkili selektif beta 2 adrenoseptör agonistidir?
A) Albuterol
C) Formoterol
B) Metaproteronol
D) Terbutalin
E) Fenoterol
- Aşağıdakilerden hangisi bronkodilatasyon oluşturmamak amacıyla kullanılan ultra uzun etkili beta2 agonistlerden biri değildir?
A) Olodaterol
C) Bambuterol
B) Vilanterol
D) Pirbuterol
E) Indakaterol
- Aşağıdaki ilaçlardan hangisi fosfodiesteraz inhibisyonu ile cAMP düzeyini artırır ve bronkodilatasyona yol açar?
A) Atropin
C) Salbutamol
B) Terbutalin
D) Teofilin
E) Na kromoglikat
- Astım tedavisinde kullanılan teofilinin etkilerinden hangisi yanlıştır?
A) Adenozin reseptörlerine agonistik etki
B) Fosfodiesteraz enzim inhibisyonu
C) Hücre içi cAMP seviyesinde artış
D) İnterlökin 10 salınımında artış
E) Histon deasetilaz aktivasyonu

8. Sigara içme aşğıdaki ilaçlardan hangisinin metabolizmasını artırarak etkisini azaltır?

- A) Lidokain
B) Fenasetin
C) Teofilin
D) Imipramin
E) Diazepam

Doğru cevap: C

9. Aşğıdaki antiastmatik ilaçlardan hangisi hem bronş düz kasını gevşetir hem de inflamasyonu engeller?

- A) Kromolin
B) Budesonid
C) Aminofilin
D) Montelukast
E) İpratropium

Doğru cevap: C

10. Astım tedavisinde aşğıdakilerden hangisi inhalasyon yoluyla kullanılmaz?

- A) İpratropium
B) Teofilin
C) Beklometazon
D) İsooproteronol
E) Salbutamol

Doğru cevap: B

11. Kullanımı sırasında adrenal yetmezlik, katarakt ve büyüme gelişme geriliğine neden olan astım ilacı aşğıdakilerden hangisidir?

- A) Mometazon
B) Nedokromil
C) Metaproterenol
D) Teofilin
E) İpratropium

Doğru cevap: A

12. Bronşiyal astım tedavisinde kullanılan kortikosteroid ilaçlarla ilgili aşğıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Yeterli bronkodilatasyon sağlar.
B) Beta adrenenjik agonist ilaçlara karşı tolerans gelişimini önler.
C) Bronşiyal reaktiviteyi azaltır.
D) Mukoza inflamasyonunu baskılar.
E) Adrenenjik duyarlılığı artırır.

Doğru cevap: A

13. Aşğıdakilerden hangisi astım tedavisinde yüksek oranda prestetik eliminasyona uğradığı için inhaler yoldan kullanılması gereken steroid türlerinden biri değildir?

- A) Budesonid
B) Flutikazon
C) Mometazon
D) Prednisolon
E) Siklesonid

Doğru cevap: D

14. Astım tedavisinde profilaksisde kullanılan mast hücre stabilizatörü aşğıdakilerden hangisidir?

- A) Kromalin sodyum
B) Metil ksantin
C) Salbutamol
D) Adrenalin
E) Betanolo

Doğru cevap: A

15. Aşğıdakilerden hangisi astım tedavisinde kullanılan 5-lipoksijenaz inhibitörüdür?

- A) Zafirlukast
B) Zileuton
C) Omalizumab
D) Budesonid
E) Kromolin

Doğru cevap: B

16. Astım tedavisinde aşğıdakilerden hangisi kullanılmaz?

- A) İsooproteronol
B) Alenolol
C) Terbutalin
D) Salmeterol
E) Adrenalin

Doğru cevap: B

17. Kistik fibrozis transmembranal konduktans düzenleyici (CTFR) klorür kanallarının işlevini artırarak etkisini gösteren ve G551D mutasyonu taşıyan kistik fibrozis hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış olan ila aşğıdakilerden hangisidir?

- A) Krolefemmer
B) Domaz alfa
C) Folkodin
D) İpratropium bromür
E) İvakaför

Doğru cevap: E

18. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tedavisinde kullanılan fosfodiesteraz tip IV selektif inhibitör ila aşğıdakilerden hangisidir?

- A) İndakaterol
B) İpratropium
C) Flusonid
D) Roflumilast
E) Zileuton

Doğru cevap: D

19.

I. Astimli hastalarda Beta 2 reseptör agonistlerinden daha zayıf bronkodilatasyon oluşturtur.
II. Inhalasyon yoluyla kullanılırlar.
III. Beta 2 agonistlerle kombine kullanılırlar.
IV. Glukokortikoid kullanılabiliir.
V. Miksiyonu kolaylaştırır.
Aşğıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) I+II+III
B) IV+V
C) III+IV
D) II+IV
E) I+V

Doğru cevap: B

20. Astım tedavisinde kullanılan anti IGE monoklonal antikor hangisidir?

- A) İndakaterol
B) Zafirlukast
C) Zileuton
D) Omalizumab
E) Budesonid

Doğru cevap: D

İntoksikasyonda fizik muayene bulguları ve nedenleri

- **Hipotansiyon:** Trisiklik antidepresan, Trazodon, Keutiapin, Vazodilatatörler
- **Hipertansiyon:** Amfetamin, Kokain, Antikolinerjikler
- **Taşikardi:** Sempatomimetikler (Kokain, Amfetamin), Antikolinerjikler
- **Bradikardi:** Opiyatlar, Kolinerjikler (Organofofatlar), Kalsiyum kanal blokörleri
- **Hipertermi:** Sempatomimetikler, Salisilat
- **Hipotermi:** Santral sinir sistemi depresanları
- **Miyozis:** Opiyat, Klonidin, Organofofat
- **Midriyazis:** Amfetamin, Kokain, Atropin, LSD (Liserjik Asid Dietilamid), Antikolinerjikler
- **Terleme:** Organofofat, Nikotin
- **İkteri:** Asetaminofen, Mantar zehirlenmesi
- **Konvülsiyon:** Amfetamin, Kokain, Teofilin, İzoniazid, Difenhidramin
- **Diforezis:** Sempatomimetikler, Salisilat

GAZLAR

CO (KARBONMONOKSİT)

- **Retinal hemoraji** ve metabolik asidoz oluşur.

SÜLFÜR DİOKSİD (SO₂)

- Fuel ürünlerinden gıkan renksiz ve irrite edici vbir gazdır. Gecikmiş pulmoner ödem oluşabilir.

NİTROJEN OKSİD (NO₂)

- Mağara ve silo gibi tahıl ürünlerinin bulunduğu kapalı ortamlarda daha çok bulunur. Çok hızlı pulmoner ödem gelişebilir.

OZON (O₂)

- Mukozalarda kuruma oluşturur. Kronik maruziyet; **bronşit, fibrozis ve amfizeme** yol açar.

HİDROKARBONLAR (KARBON TETRAKLORÜR, TRİKLOROETİLEN, BENZEN)

- Gıyecek temizlemede kullanılan solventler, bu gazların ana kaynağıdır. **Benzen, kemik iliği depresyonu** oluşturur ve **aplastik anemi** yapabilir.

HİDROJEN SÜLFÜR

- Bozuk yumurta kokusu oluşturur.

Akut Zehirlenme

- Susama, bulantı-kusma (süt benzeri), karın ağrısı, miyalji, artıralji, feçeste siyah renk değişikliği, parestezi ve GIS'ten masif su kaybı nedeniyle yok.

Kronik Zehirlenme

- **Kemik:** Diafizde transvers çizgilenmeler oluşur. **Kemikte kalsiyum azalması:** Abortus, erken doğum, sperm sayısında azalma
- **Reproduktif sistem:** Kas gücünün azalması (özellikle ekstansör ve ekstraoküler kaslarda)
- **Sinir-kas kavşağı:** Kas gücünün azalması (özellikle ekstansör ve ekstraoküler kaslarda)

- **SSS:** Ensefalopati tablosu oluşur. İritabilite, halsizlik, tremor, baş ağrısı, motor koordinasyon bozukluğu, bilişsel işlevlerde bozulma, periferik nöropati
- **Kan:** Hem sentezini, aminolevülinat dehidrataz ve ferredoksin enzimleri inhibe ederek baskılar ve hem prekürsörü olan serbest eritrosit protoporfirini düzeyini artırır. **Bazofilik stippling** ve hipokrom mikrositer anemi oluşur.

- **Renal:** Nefrosklerozis ve böbrek disfonksiyonu hipertansiyon oluşabilir. **İdrarla koproporfinin III atılımı artar.**
- **GIS:** Kolik ağrı, konstipasyon bazen daha az oranda diyare izlenebilir.
- **KVS:** Hipertansiyon, QT uzaması

Tanı Konulması

- **İdrarda aminolevülinat ve koproporfinin;** eritrositlerde ise ginko-protoporfirin saptanması

CİVA

Elemental cıva zehirlenmesi

- Solunum yolu ile olur. **Aşırı utangaçlık** ve kontrol edilemeyen kızarıklık = eretizm.

Inorganik cıva zehirlenmesi

- **Akrodini** (ekstremiteler ve yüzde eritem ve fotofobi)

Organik cıva zehirlenmesi (Minamata hastalığı)

- **Görme bozuklukları (görme alanında daralma),** oksipital, parietal loblarda ve serebellumda morfolojik değişiklikler oluşur.

ARSENİK

- Özellikle saçlarda ve tırnaklarda birikir ve yıllarca kalır.

Akut Zehirlenme

- **GIS:** Hemorajik gastroenterit ve sulu diyare (piring suyu), aşırı susama.
- **SSS:** Eldiven tarzı disestezi ve eşlik ettiği periferik nöropati (**Guillain-Barre sendromu**nu andırır).
- **Karaciğer:** Yağlı infiltrasyon, santral nekroz ve siroz

Kronik Zehirlenme

- **Cilt pigmentasyonu ve hiperkeratoz** oluşur (özellikle el ve ayak ayağlarında). Nefeste sarımsak kokusu. Kansere gelişim sıklığında artış (deri ve akciğer)

KADMIYUM

Kronik Zehirlenme (İtal-İtal hastalığı)

- **Akciğer:** Amfizem ve pulmoner fibrozis (kadmium, α1-antitripsini inhibe eder).
- **KVS: Hipertansiyon**
- **Kemik:** Osteomalasi
- **Testiküler nekroz**
- **Kanser gelişim riskinde artış**

Toksinler ve oluşturduğu etkiler	
Brom	Ciltte pigmentasyon, akne, psikoz
Demir	Kanlı diyare, GI's'de radyoopak materyal, hiperplastik
Siyanür	Badem kokusu
Talyum	Alopesi, motor ve sensoriyal nöropati
Vanadyum	Yeşil dil
Flor	Osteoskleroz ve kortikal kalınlaşma, ekzostozlar

ŞELATÖRLER

DİMERKAPROL (BAL)

- Sülfidril gruplarına bağlanarak metal iyonlarının doku proteinlerine bağlanmasını önler ve böylece atılmalarını artırır. **Akut vakalarda kullanılır. Kronik kullanımda arsenik ve cıvanın SSS'ye dağılımını arttırdığı için önerilmez. Unithiol ve süksimer** suda çözünen **analog ilaçlardır** ve dimerkaprole göre **yan etkileri daha azdır**.
- **Arsenik, altın ve cıva** (semptomatik hastalarda) zehirlenmesinde kullanılır.
- **Organik cıva zehirlenmesinde kullanılması kontrendikedir.** Bu durumda, politiol reçinesi ve penisilamin kullanılır.

PENİSİLAMİN

- **Esas olarak bakır zehirlenmesinin ve Wilson hastalığının tedavisinde kullanılır.**
- **Sistinitri ve romatoid artrit** tedavisinde de kullanılır.
- Hamilelerde kullanılması kontrendikedir.

EDTATE (NA2EDTA / CANA2EDTA)

Esas kullanım endikasyonu **kurşun ve kadmium zehirlenmesidir**.

DEFEROKSAMİN

- Parenteral olarak **demir** intoksikasyonunun tedavisinde kullanılır.

DEFERASİROKS (ORAL)

- **Thalasemilerde demir yükünü azaltmak için kullanılır.**

DEFERİPRON

- Oral kullanılan demir şelatörü. **Talesemi** tedavisi.

Özellikle çocuklardaki kursun zehirlenmesinde kullanılır. Kadmiyum, civa ve arsenik zehirlenmesinde de kullanılır.

TRİENTİN DİHİDROKLORÜR

- Oral olarak bakır zehirlenmesinde kullanılır.

DİTİZON

- Talium ve nikel zehirlenmesinde oral olarak kullanılır.

Ağır metal zehirlenmesi örnekleri

Zehirlenme Etkeni	Tedavi
Kursun	EDTA, Succimer, Dimerkaprol, Penisilamin
Arsenik	Dimerkaprol (ilk gün), Penisilamin, Succimer
Civa	Dimerkaprol, Penisilamin, Succimer
Demir	Deferoksamin
Kadmiyum	EDTA, Dimerkaprol, Succimer
Altın	Dimerkaprol, Penisilamin
Talium, Nikel	Ditizon
Sezyum / Talium	Prusya Mavis (Ferrik Heksasüyanoferrat)

Ağır metal zehirlenmeleri ve tedavileri

Şelatör ilaç	Kullanım endikasyonu	Yan etki
CaNa2EDTA	Kursun zehirlenmesi	• Nefrotoksikite • Halsizlik • Miyali • Halsizlik
Dimerkaprol	• Kursun • Civa • Arsenik • Kadmiyum zehirlenmesi tedavileri	• Hemolitik anemi (G6-PD eksikliğinde), • Kusma • Dudak • Boğaz ve dudakta yanma • Elterde uyuşma • Blefarit • Karn ağrısı • Salivasyon • Lakrimasyon • Penisde yanma hissi
Unitiol (dimerkaprol analogu)	• Civa, arsenik zehirlenmesi tedavileri	
Süksimer	• Kursun zehirlenmesi • Arsenik • Civa zehirlenme tedavisi	• Bulantı • Kusma • İştahsızlık • Döküntü • Karaciğer enzim yüksekliliği
Penisilamin	• Kursun • Civa • Bakır zehirlenmesi • Bakıra bağlı oluşan hepatitlenitküler dejenerasyon (Wilson) hastalığı tedavisi • Sistinüri • Romatoid artrit tedavisi.	• Cuts laxa ve benzeri cilt lezyonları • Ürtiker • Maküler deri lezyonları • Pemfigoid lezyonlar • SLE • Dermatomyozit • Aplastik anemi • Renal toksisite
Trientine	• Wilson hastalığı	• Demir eksikliği anemisi
Deferoksamin	• Kronik demir intoksikasyonu • Diyalede alüminyum şelasyonu tedavisi	• Allerji • Dizüri • Anafaksi • Taşikardi • Takipne
Deferasiroks (oral) / Deferipron (oral)	Demir bağlamak için kullanılır. Özellikle talasemilerdeki demir yükünü azaltmak için kullanılır.	

LOKAL ANTİDOT İLE TEDAVİ!

Zehirler ve antidotları		
Zehir	Antidot	Etkileşim
• Na⁺ hipoklorit • Fenol • Baryum klorür • Gümüş nitrat • İyot • Formaldehit	• Na⁺ tiyosülfat • Zeytinyağı • Mg sülfat • Yemek tuzu • Nişasta • Amonyaklı su	• İnaktivasyon • Absorbsiyonun azaltılması • Presipitasyon • Kompleks oluşumu • İnaktivasyon
Morfin, striknin ve fizostigmin gibi alkaloidler	Potasylum permanganat solüsyonu (ya da tendürdiyotlu su)	İnaktivasyon (oksidleme)

ORGANLAR ÜZERİNE OLAN SPESİFİK ETKİLER

Zehirlemeler ve antidotlar	
İlaç zehirlenmesi	Kullanılan antidotlar
Asetaminofen	N-Asetilsistein
Organofosfatlı insektisid	Atropin+ Pralidoksim
Trisiklik antidepressan	Sodyum bikarbonat
Kalsiyum kanal blokörleri, florid	Kalsiyum glukonat / Glukagon*
Demir	Deferoksamin
Digoksin	Digoksin antikor (Digibind)
Teofilin / Kafein / Metaproterenol	Esmolol
Metanol / Etilen glisikol	Etanol+ Fomepizol
Benzodiazepin	Flumazenil
B blokör	Glukagon
Narkotik (morfin)	Nalokson
Karbon monoksit	Oksijen
Karbamatlı insektisid	Atropin
Antikolinesteraz etkili ilaçlar	Atropin
Antimuskarinik etkili antikolinerjikler (atropin, skopolamin, fenotiazin türevi antipsikotikler)	Fizostigmin
Tendürdiyot zehirlenmesi	Nişasta lokal antidot olarak kullanılır

devamı →

Zehirlenmeler ve antidotlar (devamı)

İlaç zehirlenmesi	
Kullanılan antidotlar	Hidroksikobalamin / Amlinotrit / Tyosülfat
Sülfonilüreye bağlı hipoglisemi	Oktreotid
İzoniazid konvülsiyonu	Piridoksin
Kalsiyum kanal blokörü	Yüksek doz insülin
İlaça bağlı distoni	Benzotropin/difenhidramin
Na+ kanal blokajı yapan ilaçlar	Sodyum bikarbonat
Valproik asid hipereamoniyemisi	Karnitin
Methomoglobinemi	Hidroksikobalamin, Metilen mavisi
Kumarin, indanedion	K1 vitamini (Fitonadion)
Çıngıraklı yılan	Krotalid polivalen immün Fab
* Kardiyak depresyonu düzeltmek için kullanılır.	

- Yapısal toksik etkilerin en sık olduğu organlar karaciğer ve böbreklerdir. Karaciğer hücreci biyotransformasyon olaylarının en yoğun olduğu yer olması nedeniyle, reaktif metabolitlere fazla maruz kalır. Ayrıca kemik iliğinde ilaçların etkisine oldukça fazla maruz kalır.

Nefrotoksik ilaçlar	
Akut tübüler nekroz	Aminoglikozid, fenilbutazon türevleri, amfoterisin-B
Akut glomerülonefrit	Penisilinler, sülfonamidler, hidralazin
Akut interstisyel nefrit	Ampisilin, metisilin, kaptopril, allopürinol, interferon, metildopa
Akut tübüler tıkanma	Antineoplastikler (hiperürisemi ile), sülfonamid (kristalluri ile)
Konsantrasyon yeteneğini bozanlar	Amfoterisin-B, lityum, siklofosfamid, klofibrat, vinkristin, süresi geçmiş tetrasiklin
Nefrotik sendrom	Kaptopril, penisilamin, probenesid, tolbutamid
PAN'a bağlı nefropati	Fenitoin, iyodür
Retropertoneal fibrozis	Metizerjid, ergotamin, metildopa, hidralazin
Üremi	Tetrasiklin, kortikosteroidler ve ACTH

BAŞLICA KARSİNOJENİK MADDELER

Hematotoksik ilaçlar	
Direkt toksik etkiye bağlı lökopeni	Dapson, klorpromazin, metimazol, karbimazol, propiltiyourasil, prokainamid
Direkt toksik etkiye bağlı trombositopeni	Ristosestin, fenilbutazon
Direkt toksik etkiye bağlı hemolitik anemi	Benzen, kurşun
Oto-immüniteye bağlı hemolitik anemi	Metildopa, levodopa, mefenamik asid

1) Polisiklik aromatik hidrokarbonlar: Bunlardan en bilinenleri benzo(a)piren, benzo(a)fluoranthen, benzo(a)kriylen ve benzo(a)kriylen. Bu maddeler baca kurumunda bol olarak bulunurlar ve **baca** temizleyicilerinde **skrotaum** kanseri sık görülür. Bu maddeler ayrıca, soba, kalorifer kazanı ve taşıt motoru havasında bol olarak bulunur.

2) Aikil nitrozaminler: Besin maddesi olarak nitritle işlem görmüş balık ve etten hazırlanan **garküteri** ürünleri içinde nitrozaminler bulunmaktadır. Bunlardan en bilineni, dimetilnitrozamin ve karaciğer kanseri oluşturabilmektedir.

3) Aromatik aminler: Bunlardan en bilineni anilin ve aminonafalenlerdir. Bunlar **boya** sanayinde kullanılır. **Mesane** kanseri riskini artırır. Ayrıca sakarin de bu gruptadır.

4) Nitroaromatik bileşikler: Bu grupta nitrofuran, nitrobenzen, nitroimidazol ve nitrotofen bulunur. Bu maddeler dizel motorların eksoz gazında, fotokopilerin karbon siyahında, gaz yağı ve sıvılaştırılmış petrol ürünleri yakın sobalarda bulunmaktadır. Bunlardan endüstride kullanılan **solvent**lerde bulunan benzenin **lösemi** ve **lenfoma** oluşturduğu gösterilmiştir.

5) Metal ve mineraller: Berilyum, kadmiyum, kobalt, arsenik, nikel, kurşun, krom, alüminyum ve titanyum gibi metaller. Doğada bulunan ve sanayide bol olarak kullanılan asbest maddesi, akciğer kanseri, plevra ve peritonda malign mezoteliyoma oluşturur.

6) Tütün dumanı: Bol olarak polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve nitrozaminler bulunur.

7) 1,3-Butadien: Lastik sanayinde bol olarak kullanılır. Deneyel olarak kalpte **hemangiyosarkom** oluşturduğu gösterilmiştir.

8) Bitkisel kanserojenler: Aflatoksin **hepatoma** oluşturmaktadır.

9) Formaldehid

Toksik sendromlar									
İlaç	Örnek	Bilinç	Kalp atım sayısı	Kan basıncı	Solunum sayısı	Vücut ısı	Pupil büyüklüğü	Diğer	
Sempatomimetik	Kokain, amfetamin	Ajtasyon	↑	↑		↑	↑	Tremor, terleme	
Antikolinerjik	Difenhidramin Atropin	Delirium	↑	↑		↑	↑	İleus, flashing Sıcak kuru deri	
Kolinerjik	Organofosfat	Somnolans, koma			↑		↓	SLUDGE*, fasikülasyon	
Opioid	Heroin, oksikodon	Somnolans, koma	↓		↓		↓		
Hipnosedatif	Benzodiazepin Barbitürat	Somnolans, koma		↓	↓				
Salisilat	Aspirin	Konfüzyon	↑		↑	↑		Terleme, kusma	
Kalsiyum kanal blokeri	Verapamil		↓	↓					

* SLUDGE: Salivasyon, lakrimasyon, ürinsasyon, defekasyon, gastrik kramplar, emezis gibi muskarinik etkilerde artış.

SPOT BİLGİLER

- Hemoglobine affinitesi, oksijene göre daha fazla olan ve bu nedenle doku hipoksisine yol açan gaz...
- Karbon monoksit
- Mağara ve silo gibi tahıl ürünlerinin bulunduğu kapalı ortamlarda daha çok bulunan ve akut olarak akciğer irritasyonu ve çok hızlı pulmoner ödem gelişebilen gaz... Nitrojen oksid
- Kemik iliği depresyonu oluşturan ve aplastik anemi yapabilen gaz... Benzen
- Yüksek dozda bozuk yumurta kokusu, koku duyusunun kaybı, ani ölüm oluşturan gaz... Hidrojen sülfür
- Akut zehirlenmede karın ağrısı, daire ve konstipasyon, feceste siyah renk değişikliği, parestezi ve kas güçsüzlüğü oluşturan metal... Kurşun
- Kronik zehirlenmede kemikte diaphane transvers çizgilenmeler, düşük ayak, Ensefalopati, serebral palsi, optik atrofi, bazofilik stippling oluşturan metal... Kurşun
- İdrarda aminolevulinat ve koproporfirin; eritrositlerde ise çinko-protoporfirin hangi metal ile zehirlenmede görülür... Kurşun
- Görme bozuklukları, ataksi, parestezi, dizartri, hareket bozuklukları, paraliziler, görülen zehirlenmelerde etken nedir... Organik civa
- Dudaklarda yama hissi ve yutma güçlüğü, protektif kusma, hemorajik gastroenterit ve sulu diyare (piring suyu), splanknik hiperezi hangi zehirlenmelerde görülür... Arsenik
- Proksimal tübüler zedelenme, idrarda B₂-mikroglobulin ve retino-binding protein saptanması hangi zehirlenmede görülür... Kronik kadmiyum zehirlenmesi
- Hangi zehirlenmelerde nefeste badem kokusu, koma ve anormal EEG görülür... Siyanür
- Osteoskleroz ve kortikal kalınlaşma, ekzostozlar, ligaman kalsifikasyonları, dış yüzeyinde beyaz beneklenmeler hangi zehirlenmede görülür... Kronik flor zehirlenmesi
- Arsenik, altın ve civa (septomatik hastalarda) zehirlenmesinde kullanılan antidot... Dimerkaprol
- Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemolitik anemi yapan antidot... Dimerkaprol
- Bakır zehirlenmesi, Wilson hastalığı ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaç... Penisilamin
- Kurşun ve kadmiyum zehirlenmesinin tedavisinde kullanılan... Disodyum EDTA
- Demir zehirlenmesinde kullanılan antidot... Deferoksamin (parenteral), Defeiron (oral), Deferasiroks (oral)
- Gocuklardaki kurşun zehirlenmesinde kullanılan antidot... Süksimer
- Bakır zehirlenmesinin tedavisinde oral yoldan kullanılan... Trientin dihidroklorür

1.

- Kalsiyum glukonat
II. İnsülin
III. Glukagon

Kalsiyum kanal blokleri zehirlenmesinde kullanılabılır?

- Yalnız I
- Yalnız II
- I ve II
- II ve III
- I, II ve III

Doğru cevap E

2. Aşağıdakilerden hangisi "cutis laxa" oluşturmaz?

- Penisilamin
- Propiltiourasil
- Dietilstilbestrol
- Karbamazepin
- Lityum

Doğru cevap A

3. Kazaya veya intihar amacıyla tentüldiyot içildiğinde seçilecek lokal antidot aşağıdakilerden hangisidir?

- Deferoksamin
- Fizostigmin
- Nişasta
- Sirke
- Gümüş nitrat

Doğru cevap C

4. Aşağıdakilerden hangisinin kronik maruziyetinde bilişsel işlevlerde bozulma, periferik nöropati, anemi, nefropati, reproduktif toksisite ve hipertansiyon bulguları görülür?

- Civa
- Gümüş
- Kurşun
- Arsenik
- Kadmiyum

Doğru cevap C

SORULAR

- Talyum ve nikel zehirlenmesinde antidot... Dition
- B blokör zehirlenmesinde antidot... Glukagon (Fizyolojik antagonist)
- Morfün zehirlenmesinde antidot... Naloksan (Farmakolojik antagonist)
- Metil alkol zehirlenmesinde antidot... Etanol+ Fomepizol
- Siyanür zehirlenmesinde kullanılan antidotlar... Hidroksikobalamin, Sodyum tiyosülfat, Amilnitrit
- Sodyum hipoklorit antidotu... Sodyum tiyosülfat
- Gümüş nitratın antidotu... Yemek tuzu
- Iyotun antidotu... Nişasta
- Ağrı dozda alınması portal hipertansiyona yol açan... A vitamini

5. Kronik kadimiyum inhalasyon sonucu aşağıdaki kanserlerden hangisinin oluşma riski artar?

- Doğru cevap: D**
- A) Testis kanseri
 - B) Lösemi
 - C) Lenfoma
 - D) Akciğer kanseri
 - E) Mesane kanseri

6. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi Wilson hastalığı tedavisinde kullanılan bakır şelatördür?

- Doğru cevap: A**
- A) Penisilamin
 - B) Ca Na EDTA
 - C) Dimekaprol
 - D) Süksimer
 - E) Deferoksamın

7. Silyanür zehirlenme tedavisinde aşağıdaki ilaç veya yöntemlerden hangisi tedavide uygulanmaz?

- Doğru cevap: B**
- A) Hidroksikobolamin
 - B) Metilen mavisi
 - C) Aktif kömür
 - D) Amilnitrit
 - E) Sodyum tiosülfat

8. Toksikasyona yol açan ilaç-antidot eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: D**
- A) Trisiklik antidepressan – Sodyum bikarbonat
 - B) Teofilin – Esmolol
 - C) Silyanür – Tiosülfat
 - D) Propranolol – Fomepizol
 - E) Kumarin – K vitamini

9. Kuruşun, arsenik, cıva ve altın zehirlenmesi tedavisinde kullanılan ilaç hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Dimekaprol
 - B) Diltizon
 - C) Deferoksamın
 - D) Kalsiyum disodyum EDTA
 - E) Glukagon

10. Oral yolla kullanılan demir şelatörü ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Deferasiroks
 - B) Deferoksamın
 - C) Trientin
 - D) Dimekaprol
 - E) Diltizon

11. Zehirlenme etkeni etken madde ve tedavide kullanılan antidot eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: B**
- A) Varfarin – K vitamini
 - B) Silyanür – Penisilamin
 - C) Asetaminofen – Asetilsistein
 - D) Tentürdiyot – Nişasta
 - E) Metotreksat – Glukarpidaz

12. Acil servise zehirlenme tablosu ile getirilen hastanın yapılan muayenesinde göz bebeğinde miyozis tespit ediliyor. Hasta hangi ilaçla zehirlenmiş olabilir?

- Doğru cevap: C**
- A) Amfetamin
 - B) Kokain
 - C) Neostigmin
 - D) Atropin
 - E) LSD

13. Aşağıda verilen toksik maddelerden hangilerine maruz kalındığında sırasıyla nefeste badem kokusu - sarımsak kokusu oluşur?

- Doğru cevap: E**
- A) Vanadyum - Brom
 - B) Kadmiyum - Talyum
 - C) Brom - Demir
 - D) Cıva - Flor
 - E) Silyanür - Arsenik

Değerli Meslektaşlarımız;

Bu eserin tüm hakları TUS-DATA A.Ş. 'ye aittir. Yollar boyunca verilen nice emek, zahmet, güncelleme telli ve yayın harcamaları ile bugünkü haline gelmiştir.

Bu eserin yasal olmayan yollarla (fotokopi, PDF, vs.) edinilmesi iki açıdan daha yasa ve ahlak dışıdır.

1. Telif hakkı ve kanunlar açısından yasa ve cezaya tabidir.

2. Bütün inancılar açısından "yasa" ve "haram" dir. Kul hakkıdır ve TUSDATA ya da emeği geçen herhangi bir yazarımız, kul hakkını hiçbir şekilde helal etmeyeceğini ve bir çeşit "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayınınızın fayda etmemesini gönülden dilediğini açıkça deklare etmektedir.

Bu esere geçerken ihtiyacı olan öğrenci arkadaşlarımızın; şubelerimize yazılı başvurusu ve incelememiz durumunda, iyi niyetle ve cömertçe hediyeye etmeye hazır olduğumuzu da deklare ediyoruz.

Mülkiyet haklarına tecavüz ne kadar gırtlansa; mülkiyet haklarına saygı da o kadar asil bir duruştur.

FARMAKOLOJİ DENEME SORULARI - 2

1. DENEME

1. Benzodiazepinler aşağıdaki endikasyonlardan hangisinde rutin kullanılmazlar?
- A) Febril konvülsiyon
B) Yenidoğan sarılığı tedavisi
C) Kas spazmlarının tedavisi
D) Uykü bozukluğu tedavisi
E) Genel anestezi indüksiyonu
7. Beta laktam yapısında antibiyotiklerin etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Ribozomal protein sentez inhibisyonu
B) Hücre membran permeabilitesinde artış
C) Radikal oluşummak
D) Transpeptidasyon reaksiyonunu inhibe etmek
E) Mitozun baskılanması

8. Menenjitlerin ampirik tedavisinde tercih edilen sefalosporin aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Sefoperazon
B) Sefotaksim
C) Sefalekssin
D) Sefpodosim proxeil
E) Sefazolin
2. Parsiyel nöbetleri nedeniyle antiepileptik ilaç kullanan bir epilepsi hastasında, kan şekeri yüksekliği, cisimler, gift görme, lenfadenopati, yüz hatlarında kabalaşma ve hirsutizm gelişmiştir.
- Tabloyu oluşturan antiepileptik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Fenitoin
B) Valproik asit
C) Fenobarbital
D) Karbamazepin
E) Lacosamid

3. Aşağıdaki lokal anestezi maddeler ve özellikleri ile ilgili eşleştirmelerden hangisi yanlıştır?
- A) Tetrakain – Uzun etkili ester yapida lokal anestezi
B) Kokain – Noradrenalin geri alım bloktör ester yapida lokal anestezi
C) Lidokain – Antiaritmik etkili amid yapida lokal anestezi
D) Bupivakain – Kardiyotoksik etkili, ester lokal anestezi
E) Prokain – Alerjik etkili ester yapida lokal anestezi
4. Aşağıdaki zehirlenmelerin hangisinde vizuel bozukluk (karartınası görünümlü), epileptik nöbetler, dirençli asidoz ve nefeste formaldehid kokusu mevcuttur?
- A) Metanol
C) Prometazin
E) Lidokain
B) Litium
D) Morfin
5. Akut migren atağı tedavisinde kullanılmayan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Amitriptilin
C) Metoklopramid
B) Frovatriptan
D) Naproksen
E) Opioid
10. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi membran permeabilitesini artırarak etki gösterir?
- A) Polimiksin-E
B) Kloramfenikol
C) Vankomisin
D) Kaspotungin
E) Penisilin-G
11. Aşağıdakilerden ilaçlardan hangisi irritabl bağırak sendromu tedavisinde kullanılan serotonin 5-HT₃ reseptör antagonistidir?
- A) Hiyosyamin
B) Ursodiol
C) Alosetron
D) Linaklotid
E) Lubiproston

6. Aspirin için aşağıdaki etkilerden hangisi yanlıştır?
- A) Antiagregan etkiler oluşturmaz.
B) Siklooksijenaz (COX) enzimini irreversibl (tersinmez) bloke eder.
C) Hipoglisemik etkiler oluşturmaz.
D) İdrarın asitleştirilmesini iyonlaşmasını artırır.
E) Esteraz enzimi tarafından metabolize edilir.

1. Barbitüratların oluşturdugu etkilere hangisi benzodiazepinler tarafından oluşturmaz?
- A) GABA reseptöründe klor kanallarının aktivasyonu
B) Sedasyon
C) Bağımlılık
D) Sitokrom P450 indüksiyonu
E) Solunum depresyonu
7. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi akut gut tedavisinde tercih edilmaz?
- A) Kolşisin
B) Kortikotropin
C) Indometasin
D) Anakinra
E) Febuksostat

2. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılır?
- A) Apomorfın
B) Reserpin
C) Haloperidol
D) Flufenazin
E) Metoklopramid
8. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi etkisini protein sentezini baskılayarak oluşturmaz?
- A) Spektinomisin
B) Klindamisin
C) Eritromisin
D) Amikasin
E) Tindazol

3. Anestezinin uyanma safhasında hastada hipoksi yaratılablen genel anestezik aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Sevofluran
B) Nitroz oksit
C) Ketamin
D) Enfluran
E) Midazolam
9. Akciğer absesi ve pelvik abses hikayesi olan hastalarda tercih edilen ve anaerob etkinliği yüksek olan antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Polimiksin B
B) Amikasin
C) Sefoksitin
D) Gentamisin
E) Kolistin

4. Sedasyon yapıcı etkisi güçlü antidepressan aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Protriptin
B) Trazodon
C) Moklobemid
D) Fluoksetin
E) Atomoksetin
10. Aşağıdakilerden hangisi klindamisin endikasyonlarından biri değildir?
- A) Akne
B) Pnomonitis jiroveci
C) Toksoplazma gondi
D) Akciğer absesi
E) Psödomembranöz enterokolit tedavisi

5. Obsesif kompulsif bozukluğu olan bir hastada tedavide kullanılan klomipramin hangi farmakolojik yan etkiyi oluşturmaz?
- A) Taşikardi
B) Postüral hipotansiyon
C) Konstipasyon
D) Midriyazis
E) Akatizi
11. Astım tedavisinde kullanılan beta-2-adrenerjik reseptör agonistlerinin oluşturdugu etkilere hangisi doğru değildir?
- A) Çizgili kaslarda tremor oluşumu
B) Bronkodilatasyon
C) Taşikardi
D) Hiperглиsemi
E) Hiperkalemi

6. Abortus ve/veya doğum indüksiyonu amacıyla kullanılmayan prostaglandin preparatı aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Dinoprost
B) Dinoprostion
C) Epoprostenol
D) Gemeprost
E) Misoprostol

1. Sosyal fobi nedeni ile anksiyetesi olan bir hastada, iştahı azaltan, kilo alımına ve bağımlılığa neden olmayan bir ilaç reçete edilecektir.

Aşağıdakilerden hangisi bu amaçla kullanılabilecek en uygun seçenektir?

- A) Olanzapin
- B) Sertalin
- C) Verapamil
- D) Klonazepam
- E) Flurazepam

2. Psikoz tablosu oluşturduğu için, psikotik hastalara önerilmeyen, kronik kullanımda görme alanında defektler oluşturan antiepileptik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Vigabatrin
- B) Klonazepam
- C) Diazepam
- D) Etosüksimid
- E) Lakosamid

3. Genel anesteziye ve özellikleri ile ilgili eşleştirmelerden hangisi yanlıştır?

- A) Etomidat – Kardiyovasküler sistem ve solunumu deprese edici etkileri minimaldir.
- B) Ketamin – Kafa içi basıncı azaltır.
- C) Propofol – Analjezik etkileri zayıftır.
- D) Tiopental – Porfiryalı hastaların anestezisinde kullanımı kontrendikedir.
- E) Metoksifluran – Nefrotoksik etkiler oluşturmaz.

4. Klomipramin kullanımına bağlı oluşan yan etkilerden hangisinin görülme olasılığı en azdır?

- A) Miksiyonda zorlanma
- B) Diyare
- C) Sedasyon
- D) Hipotansiyon
- E) Görme bulanıklığı

5. Cerrahi sonrası morfin yerine kısa dönem kullanılabilen nonsteroid antiinflamatuar ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Apazon
- B) Ketoprofen
- C) Ketorolak
- D) Sülingak
- E) Metamizol

6. Aşağıdaki üçüncü kuşak sefalosporinlerin özellikleri ile ilgili seçeneklerden hangisi yanlıştır?

- A) Sefazidimin antipseudomonas aktivitesi düşüktür.
- B) Sefterazon dışı santral sinir sistemine geçer.
- C) Seftraksion, rektal ve servikal gonore tedavisinde tek doz kullanılır.
- D) Üçüncü kuşak sefalosporinler beta laktamaz enzimlerine, 4. kuşak sefalosporinlere göre daha az direnç gösterir.
- E) Klebsiella tedavisinde etkilidir.

7. Gonoreesi olan bir hastada diğer ilaçlara direnç varsa kullanılabilecek ve yapısal olarak aminoglikozidlere benzeyen ilaç hangisidir?

- A) Seftraksion
- B) Linezolid
- C) Spektinomisin
- D) Dalbavansin
- E) Daptomisin

8. Antiviral ilaçların etki mekanizmaları için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Asiklovir – DNA polimeraz inhibisyonu
- B) Foskarnet sodyum – HIV reverse transkriptaz inhibisyonu
- C) Dokosanol – Füzyon inhibisyonu
- D) Gansiklovir – DNA polimeraz inhibisyonu
- E) Trifluridin – Viral aspartil proteaz inhibisyonu

9. Nematodların nöromüsküler kavşağında asetilkolinin etkisini baskılayarak gevşek paralizi yaratan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Prazikuantel
- B) Niklozamid
- C) Diethylkarbamazin
- D) Ivermektin
- E) Piperazin

10. Aşağıdaki prokinetik ilaçlardan hangisi, kolesistokinin A tip reseptörü (CCK-A reseptörü) antagonistması ile etki oluşturmaz?

- A) Metoklopramid
- B) Sisaprid
- C) Deksloksizigimide
- D) Prucaloprid
- E) Tegaserod

11. Astım tedavisinde aşağıdaki steroid preparatlarından hangisi inhalasyon yoluyla kullanılmaz?

- A) Flunisolid
- B) Hidrokortizon
- C) Beklometazon
- D) Mometazon
- E) Siklesonid

1.

- I. Ramelteon
II. Zolpidem
III. Buspiron
IV. Kloralhidrat

Aşağıdaki ilaçlardan hangisi veya hangileri hiposedatif etkilerini GABA-A reseptörleri üzerinden oluşturmaz?

- A) I ve II
B) III ve IV
C) I ve III
D) Yalnız IV
E) Yalnız II

7.

Serotonin ve noradrenalin re-uptake inhibitörünü ile etkililik oluşturan, nöropatik ağrı ve fibromiyali için endikasyonu olan antidepressan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Atomoksetin
B) Milnasipran
C) Isokarboksazid
D) Amoksapin
E) Nefazodon

8.

Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisinin anaerop bakterilere karşı etkinliği yüksektir?

- A) Klindamisin
B) Amikasin
C) Aztreonam
D) Kolistin
E) Gentamisin

9.

Herpes simpleks virus (HSV)'un hücreye füzyonunu engelleyen ve topikal kullanılan antiviral ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Asiklovir
B) Dokosanol
C) Sidofovir
D) Gansiklovir
E) Foskarnet sodium

10.

Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi diğerlerine göre daha geniş spektrumludur?

- A) Tigesiklin
B) Gentamisin
C) Amikasin
D) Penisilin-G
E) Dikloksasilin

11.

I. Sitokrom P450 enzimlerini genelde indükleyen II. Her tip mide asidite artışında etkilidirler III. H⁺ K⁺ ATP'az enzimini baskılayarak etki gösterirler IV. Alındıkları an aktifler.

Proton pompa inhibitörler (PPI) ilaçlar için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) I ve II
B) II ve III
C) I ve IV
D) III ve IV
E) II ve IV

5.

Histamin-1 reseptörünün oluşturdugu etkiler için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Vazodilatasyon
B) Bronkokonstriksiyon
C) Gastrik asid sekresyon artışı
D) Alerji
E) Ödem

4.

Bipolar hastalık tedavisinde kullanılan lityum için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Emziren annelerde anne sütüne geçerek bebği etkiler
B) Gebelikte kullanılması kardiyak kapak anomalişine (Ebstein anomalişine) neden olabilir
C) Intoksikasyonunda konvülsiyon, nörolojik defisitler izlenir
D) Gebelik kategorisi X'dir
E) Toksikasyon tedavisinde diyaliz kullanılır.

3.

Aşağıdaki antiepileptik ilaçlardan hangisi geniş spektrumludur ve klinik kullanımı sırasında hepatotoksikite, trombotik fonksiyon bozukluğu, kilo alımı gibi yan etkiler diğerlerine göre daha sık gözlenir?

- A) Gabapentin
B) Zonisamid
C) Valproik asid
D) Pregabalin
E) Topiramat

2.

Aşağıdaki antidepressan ilaçlardan hangisinin kullanımı sırasında diğerlerine göre daha sık olarak ajitasyon ve epileptik nöbetler ortaya çıkar?

- A) Duloksetin
B) Bupropion
C) Fluvoksamin
D) Venlafaksin
E) Sertralin

6.

Aşağıdaki non-steroid antiinflamauvar (NSAI) ilaçlardan hangisi siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimi tarafından damar endotelinde sentezlenen prostasiklini (PGI2) diğer NSAI ilaçlara göre daha fazla baskılar ve sonucunda kardiyovasküler olaylara daha fazla oranda neden olur?

- A) Selokoksib
B) Aspirin
C) Indometasin
D) Naproksen
E) Flurbiprofen

1. Parkinson tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?
- A) Selegilin – Monoamin oksidaz-A (MAO-A) enzim inhibitörü
B) Bromokriptin – Dopamin reseptör agonisti
C) Tokapron – Katekol-o-metil-transferaz (COMT) enzim inhibitörü
D) Benztropin – Santral etkilil antikolinergik
E) L-Dopa – Dopamin prekürsörü
2. Malign hipertermi ile ilgili seçeneklerden hangisi yanlıştır?
- A) Ryanodin reseptör mutasyonu patofizyolojide rol oynar.
B) Tedavisinde dantrolen sodyum kullanılır.
C) Ketamin kullanımı sırasında sıklıkla oluşur.
D) Taşikardi, kas rijiditesi ve ateş gözlenir.
E) Sarkoplazmik retikulumdan aşırı kalsiyum salınımına bağlı gelişir.
3. Antiepileptik ilaçlar ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?
- A) Vigabatrin – GABA metabolizmasında inhibisyon
B) Tiagabin – GABA reseptör inhibitörü
C) Valproik asit – GABA üretim artışı
D) Asetazolamid – GABA A reseptör agonizması
E) Karbamazepin – Sodyum kanal blokajı
4. Alkol (etanol) metabolizması ile ilgili ifadelerden hangisi yanlıştır?
- A) Alkol metabolizmasından temel sorumlu enzim sitozolik lokalizasyonu olan alkol dehidrogenazdır.
B) Alkol dehidrogenaz enzimindeki genetik varyasyonlar alkolizme duyarlılığı değiştirir.
C) Alkol dehidrogenaz kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺)'ı kullanır.
D) Fazla miktarda alkol tüketildiğinde, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) eksikliğine bağlı, alkol dehidrogenaz satüre olur ve devre dışı kalır.
E) Kronik alkolizmde alkol yıkılımından sorumlu ikinci enzim sistemi olan sitokrom P450 enzim sistemi inhibe olur.
5. Aşağıdaki histamin-1 reseptör blokörlerinden hangisi sedasyon ve ağrı kuruluğu gibi yan etkileri daha az oranda oluşturmaktadır?
- A) Setirizin
C) Dimenhidrinat
B) Difenhidramin
D) Klorfeniramin
E) Prometazin
6. Akut gut atağı tedavisinde tercih edilmeyen ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Naproksen
B) Koşşisin
C) Glukokortikoidler
D) Probenesid
E) Anakinra
7. Sefalosporin kullanımı için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
- A) Diyabetik ayak, karın içi enfeksiyon – Sefoksitin
B) Kolorektal cerrahi profilaksisi – Sefazolin
C) Pseudomonas menenjitli – Sefizidim
D) Gonore tedavisi – Seftriakson
E) Toplum kökenli pnömoni – Sefotaksim
8. Solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan, ancak idrarda yeterli konsantrasyona ulaşamadığından üriner sistem enfeksiyonlarında etkili olmayan, kinolon hangisidir?
- A) Siprofloksasin
C) Norfloksasin
B) Moksifloksasin
D) Ofloksasin
E) Nalidiksik asit
9. Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlardan hangisi hipürisemi oluşturarak akut gut artışı gelişimine neden olabilir?
- A) Streptomisin
B) Linezolid
C) İzoniazid
D) Pirazinamid
E) Aminosalisilik asit (PAS)
10. Multipl skleroz tedavisinde kullanılan ve integrin α4 adezyon molekülünü hedef alan monoklonal antikor aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Adalimumab
B) Natalizumab
C) Daklizumab
D) Basiliximab
E) Kanakimumab
11. Oral yolla kullanılan demir şelatörü ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Deferasiroks
B) Deferoksamın
C) Penisillamin
D) Dimetkaprol
E) Trientin

6. DENEME

1. Aşağıdaki etken maddelerden hangisi etkisini GABA A reseptörü üzerinden göstermez?
 A) Zolpidem
 C) Klonazepam
 B) Bromokriptin
 D) Flumazenil
 E) Fenobarbital
2. Psikoz tablosu oluşturduğu için, psikotik hastalara önerilmeyen, kronik kullanımda görme alanında defektler oluşturan antiepileptik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
 A) Vigabatrin
 C) Diazepam
 B) Klonazepam
 D) Valproik asit
 E) Karbamazepin
3. Absans nöbet ve migren profilaksisinde kullanılan, yan etki olarak böbrek taşı oluşumuna neden olan antiepileptik aşağıdakilerden hangisidir?
 A) Zonisamid
 C) Klonazepam
 B) Topiramet
 D) Etosüksimid
 E) Fenitoin
4. GABA A ve glisin reseptör fonksiyonlarını uyarmadan, glutamat NMDA reseptörünü bloke ederek etki gösteren genel anestezi madde aşağıdakilerden hangisidir?
 A) Ketamin
 C) Halotan
 B) Metoksifluran
 D) Enfluran
 E) İzofluran
5. Aşağıdaki eikozanoid ürünlerden hangisi bronşiyal düz kaslarda kontraksiyona neden olmaz?
 A) Prostaglandin F2 alfa
 B) Tromboksan A2
 C) Lökotrien D4
 D) Prostaglandin E2
 E) Prostaglandin D2
6. Gut hastalığı tedavisinde kullanılan ürikozürük etkili ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
 A) Febuksostat
 B) Allopurinol
 C) Anakinra
 D) Sülfipirazon
 E) Kolşisin
7. Interferonlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?
 A) Interferon β (beta), kronik granülomatözis hastalık tedavisinde kullanılır.
 B) Direkt etkileyen antiviral etkinlik göstermezler, immün sistemi (MHC antijenleri / sitotoksik T lenfositleri) indükleyerek antiviral etkiler oluşturmalar.
 C) Virüs özgüldürler.
 D) Interferonlar JAK-STAT reseptör sistemini aktive ederek antiviral etkili proteininin sentezine yol açarlar.
 E) Spektrumları dar antivirallerdir.
8. Aşağıdakilerden hangisi kronik hepatit C tedavisinde kullanılan NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz enzim inhibitörü antiviral ilaçtır?
 A) Asiklovir
 C) Sofosbuvir
 B) Sidofovir
 D) Pensiklovir
 E) Gansiklovir
9. Aşağıdaki antiviral ilaçlardan hangisi insan immün yetmezlik virüsü (HIV)'nun hücreye girişi blok eder?
 A) Zidovudin
 C) Raltegravir
 B) Maraviroc
 D) Darunavir
 E) Indinavir
10. Sisplatin için yukarıdakilerden hangileri doğrudur?
 A) I, II ve III
 B) I, II ve IV
 C) II, III ve IV
 D) II, IV ve V
 E) III, IV ve V
 I. Etki spektrumu dardır.
 II. DNA'da zincirler arası çapraz bağlar oluşturarak, DNA sentezini baskılar.
 III. Hücre siklusunun M fazına etkilidir.
 IV. Nefrotoksiktir.
 V. Periferik nöropati oluşturur.
11. Peptik ulkus ilaçlarından hangisi gastrik asidi nötralize ederek etki göstermez?
 A) Sukralfat
 B) Alüminyum hidroksit
 C) Sodyum bikarbonat
 D) Kalsiyum karbonat
 E) Magnezyum hidroksit

1. Aşağıdaki hipnosedatif ilaç ve kullanım endikasyonunu eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?
- A) Diazepam – Kas spazmlarının tedavisi
B) Alprazolam – Akut anksiyete ve panik atak tedavisi
C) Midazolam – Kronik anksiyete tedavisi
D) Triazolam – Uyku bozukluklarının tedavisi
E) Klonazepam – Absans tip epilepsi tedavisi
2. Tek doz kullanımı sonrasında plazma kortizol seviyesinde azalma yaratan genel anestezi ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Ketamin
B) Propofol
C) Halotan
D) Etomidat
E) İzofluran
3. Aşağıdakilerden hangisi analjezi ve anestezi özelliğini aynı anda oluşturan ve sempatik stimülasyon yapan intravenöz anestezi bir ilaçtır?
- A) Propofol
B) Etomidat
C) Ketamin
D) Tiopental
E) Midazolam
4. Laudonozin adlı metabolit oluşturarak epileptik nöbetlere neden olan ve plazmada Hofmann eliminasyonu (spontan eliminasyonu) ile metabolize edilen nöromusküler blokör aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Atrakurium bezilat
B) Mivakurium
C) Vekuronyum
D) Pankuronyum
E) Rokuronyum
5. Aşağıdaki otakoidlerden hangisi trombosit agregasyonunu baskılar?
- A) Prostasiklin
C) Anjiyotensin
D) Serotonin
E) Platelet aktive edici faktör (PAF)
6. Romatoid artrit ve gut hastalığı tedavisinde kullanılan interlökin-1 reseptör antagonist ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Abatacept
B) Etanercept
C) Belatacept
D) Infliximab
E) Anakinra
7. Metisiline rezistans Staphylococcus aureus (MRSA) tedavisinde kullanılan sefalosporin aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Sefmetazol
B) Sefazolin
C) Sefoksitin
D) Sefotetan
E) Sefarolin fosamil
8. Tüberküloz tedavisinde kullanılır, dar spektrumludur. II. Santral sinir sistemine geçmez
III. Konvülsan etkiler oluşturur
IV. N-asetiltransferaz enzimiyile karaciğerde metabolize edilir
9. Aşağıdaki antifungal ilaçlar ile etki mekanizmaları eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?
- A) Terbinafin - Mantar hücreindeki mitoz içiciklerini baskılayarak etkililik gösterir.
B) Kasopofungin - Mantar hücre duvarında $\beta(1-3)$ D-glukan sentezini baskılayarak antifungal etki gösterir.
C) Ketokonazol - 14- α -sterol demetillaz enzimini inhibe ederek sitoplazma membranı için gerekli ergosterol enzim aktivitesini baskılar.
D) Flusitozin - Metabolit oluşumuna neden olarak mantar hücrelerinde DNA ve RNA sentezini baskılar.
E) Amfoterisin B - Mantar hücre membranında ergosterole bağlanarak membran hasarına neden olarak fungusidal etki gösterir.
10. Sestod enfeksiyonlarından Tenya saginata ve Tenya solium'un neden olduğu enfeksiyonlarda aşağıdaki ilaç gıttlerinden hangisi ilk seçenek olarak kullanılır?
- A) Pirantel pamoat / Niklozamid
B) Prazikuantel / Niklozamid
C) Dietilkarbamazin / İvermektin
D) Suramin / Mebendazol
E) İvermektin / Mebendazol
11. Aşağıdakilerden hangisi prokinetik ilaçlardan değildir?
- A) Sisaprid
B) Prukaloprid
C) Metoklopramid
D) Domperidon
E) Oltreotid

1. Parkinson hastalığı tedavisinde levodopa'nın karbidopa ile birlikte kullanımı; aşağıdaki etkilerden hangisini **oluşturmaz**?
- A) Gerektiği kadar levodopa dozu azalır
B) Plazma levodopa seviyesi yükselebilir
C) Santral sinir sistemine geçen levodopa miktarı artar
D) Levodopanın periferik toksik etkileri azalır
E) Bulantı kusma ihtimali artar
2. Çeşitli yapıda nöromusküler blokör (NMB) ilaçların oluşturduğu kas felçini geriye çevirmek için kullanılan ilaçta spesifik farklı yöntemler uygulanmaktadır.
- Aşağıdaki yöntem veya/ya ilaçlardan hangisi bu amaçla kullanılmaz?**
- A) Taze tam kan infüzyonu
B) Sugammadex
C) Neostigmin
D) Lidokain
E) Edrofonyum
- 3.
- I. Reseptörlerin tümü iyon kanalları ile keneşlidir
II. Santral sinir sisteminin ana eksitatoryüdür
III. NMDA reseptörünün aşırı uyarılması nöron hasarını önler
IV. NMDA reseptörler uyarısı hücreye kalsiyum girişi hızlandırır
V. Öğrenme ve bellek fonksiyonlarında rolü vardır
- Bir nörotansmitter olan glutamat için yukarıdakilerden hangileri doğrudur?**
- A) I, II ve III
B) I, II ve IV
C) II, IV ve V
D) I, II ve V
E) I ve III
4. **Aşağıdaki prostağlandin türevi ilaç ve endikasyon eşleştirmelerinden hangisi doğru değildir?**
- A) Alprostadil – Pulmoner hipertansiyon
B) Misoprostol – Peptik ulkus
C) Latanoprost – Glaukom
D) Misoprostol – Abortus
E) Karboprost trometamin – Postpartum kanama
5. **Aşağıdakilerden hangisi asetaminofen'in hepatotoksik etkisini artırmaz?**
- A) Kronik alkolizm
C) Ritampin kullanımı
D) Fenitoin kullanımı
E) Simetidin kullanımı
6. **Aşağıdaki penisilin türevi ilaçlardan hangisinin oral absorpsiyonu en yüksektir?**
- A) Ampisilin
C) Kloksasilin
D) Amoksisilin
E) Oksasilin
7. **Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi hücre duvar sentezini inhibe etmez?**
- A) Kloramfenikol
B) Basitrasin
C) Sikloserin
D) Fosfomisin
E) Telkoplanin
8. **Microsporidia, Sistiserkozis ve Echinococcus granulosus enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?**
- A) Prazikuantel
C) Nifurtimoks
D) Spiramisin
E) Albendazol
9. **Dihidropirimidin dehidrogenaz enzim eksikliği olan kişilerde diyare, kusma, nörotoksikite ve miyelosupresyon oluşumuna neden olan antineoplastik aşağıdakilerden hangisidir?**
- A) 6-Merkaptopürin
B) Siklofosfamid
C) 5-Fluorourasil
D) Azatiopürin
E) Irinotekan
10. **Over kanseri nedeni ile sisplatin kullanan bir hastada aşağıdaki yan etkilerden hangisinin görülme olasılığı en düşüktür?**
- A) Bulantı kusma
B) Nefrotoksikite
C) Ototoksikite
D) Hipermagnezemi
E) Periferik sinirlerde sensoriyel nöropati
11. **Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin diyare tedavisinde yeri yoktur?**
- A) Loperamid
B) Atropin
C) Bizmut subsalisilat
D) Difenoksilat
E) Sorbitol

1. Aşağıdaki antiepileptik ilaçların hangisi grand-mal (generalize tonik-klonik) nöbetlere karşı tamamen etkisizdir?
 A) Etosüksimid
 B) Fenitoin
 C) Fenobarbital
 D) Karbamazepin
 E) Valproik asit
2. Aşağıdakilerden hangisi amfetamin grubu ilaçların etkileri arasında yer almaz?
 A) Atletik performansla artış
 B) Anksiyete artışı
 C) Anti-halüsinojen etki
 D) Hipertermi
 E) Hiperglisemi
3. Antipsikotik ilaçlara bağlı gelişen Parkinson sendromunun tedavisinde aşağıdakilerden hangisi kullanılabılır?
 A) Benzotropin
 B) Tetrasiklin
 C) Levodopa + karbidopa
 D) Karbokol
 E) Levodopa
4. Kapiller permeabiliteyi artırıp ödem oluşturan polipept yapıdaki otakoid aşağıdakilerden hangisidir?
 A) Ürotensin
 B) Serotonin
 C) Bradikinin
 D) Vazoktiff intestinal peptid
 E) Anjiotensin II
5. Aşağıdakilerden hangisi romatoid artirit tedavisinde kullanılan bir anti – TNF alfa ve beta antikorudur?
 A) Alefacept
 B) Daklizumab
 C) Etanercept
 D) Trastuzumab
 E) Rituksimab
6. Elli yaşındaki bir kadın hasta; daha önce varolan şikayetleri için, aërop bir bakteri için ismini hatırlamadığı bir antibiyotik tedavisi görmüştür. Hastanın öyküsünden tedaviye yeterli yanıt alınmadığı öğrenilmiştir. Bu hastada karma aërop bakteriler için tedaviye başlanılacaktır.
 Karma bakterlerden kaynaklanan ağır enfeksiyonların ampirik tedavisinde aşağıdaki kombinasyonlardan hangisinin kullanılması en uygundur?
 A) Penisilin G + gentamisin
 B) Polimiksın + gentamisin
 C) Streptomisin + tetrasiklin
 D) Ampisilin + gentamisin
 E) Siprofloksasin + oral neomisin
7. Amfoterisin B'nin etki gösterdiği protozoa etkeni aşağıdakilerden hangisidir?
 A) Leishmania donovani
 B) Entamoeba histolytica
 C) Pneumocystis carinii
 D) Toxoplasma
 E) Trypanosoma
8. Aşağıdaki aminoglikozidlerden hangisi lokal etki elde etmek için oral yolla kullanılır?
 A) Streptomisin
 B) Neomisin
 C) Tobramisin
 D) Amikasin
 E) Netilmisin
9. BRAF V600E mutasyonunu taşıyan malign melanom hastalarının tedavisinde kullanılan serin treonin kinaz inhibitörü ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
 A) Lapatinib
 B) Bevacizumab
 C) Vemurafenib
 D) Dasatinib
 E) Aldeslöklin
10. Beta-2 adrenerejik agonistlerin astım tedavisi amacıyla kullanılmaları durumunda aşağıdakilerden hangisi en uygun uygulama yoludur?
 A) Intramusküler
 B) İntravenöz
 C) Peroral
 D) İnhalasyon
 E) İntranasal
11. Aşağıdakilerden hangisi inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır?
 A) Sulfapiridin
 B) Sulfadiazin
 C) Sulfasalazin
 D) Sulfametoksazol
 E) Sulfadoksın

1. Aşağıda yer alan antidepressan ilaçlardan hangisinin noradrelin geri alımı üzerine selektivitesi diğer ilaçlara göre çok düşüktür?
- A) Imipramin
B) Amitriptilin
C) Protriptilin
D) Sitalopram
E) Reboksetin
2. Postoperatif bulantı-kusma yapma potansiyeli diğerlerine göre daha düşük olan genel anesteziik asgıdakilerden hangisidir?
- A) Enfluran
B) Ketamin
C) Propofol
D) Isofluran
E) Halotan
3. Parkinson hastalığı tedavisi amacıyla levodopa alan bir hastaya, aşağıdaki vitaminlerden hangisi, dopa dekarboksilaz enziminin kofaktörü olup, levodopanın periferde dopamine dönüşümünü artırdığı için ek olarak verilmemelidir?
- A) B1 vitamini
B) B6 vitamini
C) Folik asit
D) Vitamin C
E) Vitamin K
4. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi hiperkinetik çocuk sendromunun tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında yer almaz?
- A) Dekstroamfetamin
B) Benzodiazepinler
C) Pemoлин
D) Metilfenidat
E) Reboksetin
5. Aşağıdakilerden hangisi prostasiklin için yanlıştır?
- A) Agregasyonu azaltır.
B) Vücutta oluşan metabolit fibrinolitik etki gösterir.
C) Eritropoetin salınımını azaltır.
D) Pulmoner damarlarda belirgin olmak üzere vazodilatasyon oluşturmaz.
E) Mide asit salınımını azaltır.
6. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi ototoksik kabul edilmez?
- A) Vankomisin
B) Gentamisin
C) Ampisilin
D) Sisplatin
E) Aspirin
7. Aşağıdaki antifungal ilaçlardan hangisi ergosterol sentezini inhibe ederek etki gösterir?
- A) Amfoterisin B
B) Nistatin
C) Ketokonazol
D) Kaspofungin
E) Flusitozin
8. Kolon kanseri tedavisinde 5-Fluorourasil (5-FU) ile birlikte kullanılan ve aynı zamanda antihelmintik ve immünostimülan etkisi de olan ilaç asgıdakilerden hangisidir?
- A) Levamisol
B) Takrolimus
C) Siklofosfamid
D) Prazikuantel
E) Primakin
9. Kronik miyelositer lösemi (KLL) tedavisinde kullanılan CD20 B-hücreli antijenini hedefleyen monoklonal antikor asgıdakilerden hangisidir?
- A) Ziv-aflibersept
B) Bortezomib
C) Seluksimab
D) Sofosbuvir
E) Rituksimab
10. Aşağıdakilerden hangisi bakır zehirlenmesinin ve Wilson hastalığının tedavisinde kullanılır?
- A) Penisillamin
B) Hidroksikobalamin
C) Dimekaprol
D) N-asetilsistein
E) Deferoksamin
11. Aşağıdakilerden hangisi kronik obstrüktif akciğer hastalığı tedavisinde kullanılan fosfodiesteraz tip 4 inhibitörü bir ilaçtır?
- A) Roflumilast
B) Montelukast
C) Terbutalin
D) Indakaterol
E) Ipratropium

CEVAP ANAHTARI

1. DENEME	1. B	1. D	1. B	1. C	1. A	1. B	1. C	1. A	1. B	1. A	11. A	11. C
2. DENEME	2. A	2. A	3. B	3. B	2. A	2. B	2. C	2. A	2. B	2. C	11. E	11. E
3. DENEME	3. B	3. B	3. B	3. C	3. D	3. C	3. C	3. B	3. A	3. C	11. B	11. C
4. DENEME	4. B	4. B	4. D	4. E	4. A	4. A	4. A	4. A	4. C	4. B	11. B	11. A
5. DENEME	5. A	5. E	5. C	5. A	5. D	5. A	5. A	5. A	5. C	5. C	10. A	10. A
6. DENEME	6. D	6. C	6. A	6. D	6. D	6. D	6. E	6. B	6. D	6. C	10. B	10. D
7. DENEME	7. D	7. E	7. C	7. B	7. D	7. E	7. A	7. A	7. A	7. C	10. C	10. A
8. DENEME	8. B	8. E	8. E	8. A	8. C	8. D	8. E	8. B	8. B	8. A	11. E	11. E
9. DENEME	9. B	9. C	9. E	9. B	9. D	9. B	9. A	9. C	9. C	9. E	11. C	11. A
10. DENEME	10. A	10. E	10. C	10. A	10. B	10. D	10. B	10. D	10. D	10. A	11. A	11. A