



Şampiyonların Notu

FARMAKOLOJİ

1

Farmakoloji - 1 - İçindekiler

Farmakolojide Çıkmış Tus Soru Spotları - Genel Farmakoloji - Otonom Sinir Sistemini Etkileyen İlaçlar
Kardiyovasküler Sistem Farmakolojisi - Endokrin Sistem Farmakolojisi
Farmakoloji Deneme Soruları

FARMAKOLOJİ DERS NOTU

İÇİNDEKİLER - 1

Sorulu Cevaplı Çıkmış TUS Spotlar - 1.....	3
--	---

GENEL FARMAKOLOJİ

Farmakokinetik	17
İlaç Uygulama Şekilleri	53
Farmakodinamik Faz.....	60
İlaçların Etkisini Değiştiren Faktörler	80
Yeni İlaç Geliştirilmesi.....	82
Farmakolojide Diğer Kavramlar	84

OTONOM SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

Otonom Sinir Sistemine Giriş	88
Kolinerjik Sistem	93
Adrenerjik Sistem.....	95
Parasempatomimetikler	101
Parasempatolitikler.....	110
Sempatomimetikler	116
Sempatolitikler.....	127
Ergot Alkaloidleri	130
Gangliyon Stimülanları.....	131
Gangliyon Blokörleri	133
Glokom Tedavisi.....	134

KARDİOVASKÜLER SİSTEM FARMAKOLOJİSİ

Konjestif Kalp Yetmezliği Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	138
Antihipertansif İlaçlar	147
Periferik Vazodilatörler.....	175
Antiarritmik İlaçlar	179
Antianginal İlaçlar	188
Dislipidemi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	192
Antikoagülan İlaçlar.....	198
Antiplatelet (Antitrombotik) İlaçlar	205
Fibrinolitik İlaçlar	207
Antifibrinolitik İlaçlar	208
Anemi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Büyüme Faktörleri.....	209

ENDOKRİN SİSTEM FARMAKOLOJİSİ

Hipotalamik ve Hipofizer Hormonlar	214
Tiroid ve Antitiroid İlaçlar	223
Adrenal Korteks Farmakolojisi.....	230
Gonadal Hormonlar ve İnhibitörleri.....	240
Pankreatik Hormonlar ve Antidiyabetik İlaçlar ...	250
Kemik ve Mineral Metabolizmasını Etkileyen İlaçlar	267

Farmakoloji Deneme Soruları - 1	275
---------------------------------------	-----

- Diger az boglamlar...** Alkol, litium, aminoglikozidler, asetaminofen
- Diger az boglamlar...** Alkol, litium, aminoglikozidler, asetaminofen
- Oral absorpsiyonu** çok hizli olan bir ilacin eliminasyon yari ömrü 4 saattir. Ilacin dagilim hacmi 50 L, biyoyararlanimi % 100 ve uygulanan dozu 1000 mg'dir. Bu ilacin minimal efektif derisimi ise 5 mg/L'dir. Bu ilacin dozlarinda etkin sekilde kullanilmak amaciyla en fazla 8 saat aralikla uygulanmalidir...
- Yukaridaki sekilde A ilacin plazmadaki miktarı 12 birim** aynı anda dokudaki miktarı 4 birimdir. B ilacinın ise aynı anda plazmadaki miktarı 4 birim dokudaki miktarı ise 12 birimdir. Buna göre yapilabilecek cikarim... Diyaliz tedavisi A ilaci ile olan zehirlenmelerde B ilacina göre daha yararlidir.
- Bütün vücut sıvilarina dagildigi halde dokularda sekestre olmayan bir ilac, 70 kg ağırligindaki bir eriskine verildiginde, sanal dagilim hacmi yaklasik olarak...** 0.6 L/kg'dir
- Oral absorpsiyonu** çok hizli olan bir ilacin eliminasyon yari ömrü 4 saattir. Ilacin dagilim hacmi 50 L, biyoyararlanimi % 100 ve uygulanan dozu 1000 mg'dir. Bu ilacin minimal efektif derisimi ise 5 mg/L'dir. Bu ilacin dozlarinda etkin sekilde kullanilmak amaciyla en fazla 8 saat aralikla uygulanmalidir...
- Vücutta kalıs süresi** uzun olan diger ilac... Alendranot (Bisfosfonat grubu osteoporoz ilaci): Kemikte sekestre olur.
- Vücutta kalıs süresi** uzun olan diger ilac... Amidodaron (100 gün), Guanetidin (t1/2: 160 saat)
- Keratinize dokuda biriken (sekestre olan) ilac...** Arsenik (Diger sekestreasyon örnekleri: Digital: gizli! kas, Tetrasiklin kemik, Klorokin: retina)
- Redistribüsyon** hangi ilacın için geçerlidir... İntravenöz ve inhaler yolla kullanılan lipofilik ilacın (genel anestezikler)
- Ilac metabolizmasiya ilgili dogru olanlar...** Olusan metabolitlerin genellikle hidrofilitik özellikleri artar
- Ilac metabolize** olmadan da atilabilir, ilacın birinden fazla enzimle metabolize olabilir, Faz II enzimlerle her zaman önce faz I daha sonra faz II enzimleriyle metabolize olur).
- İn vivo etki eden fakat in vitro olarak etki etmeye ilac...** İn ilac (produg) On ilac olımayan asğıdakilerden hangisidir... Kaptopril (Digeri lizinopril)
- Biyotransformasyon** sonucu etkisini gösteren... Enalapril
- Seksen bes yasında bir hastada penisilin tedavisinde doz ayarlamada öncelikle göz önünde bulundurulması gereken farmakokinetik parametre asğıdakilerden hangisidir?** Böbreklerden atılım
- Dikkat...** Aminoglikozidler, sefalosporinlerin çoğu ve vankomisinde renal yolla atılır.
- Oksidasyon reaksiyonları** hangisidir... Aromatik hidroksilasyon
- Digerleri:** N-dealkilasyon, deaminasyon, desülfirasyon, epoksidasyon
- Oksidasyon reaksiyonu** içeren ilac metabolizması tipi... Aromatik hidroksilasyon, İgermeyeenler: Asetilasyon, Metilasyon, Glukuronidasyon, Glutatasyon
- Mikrozomal enzimlerle (CYP) yıkılmayan hangisidir...** 6-merkaptopurin
- Biyojenik aminlerin (Dopamin, 5HT, histamin) oluşum mekanizması...** Dekarboksilasyon
- Kronik miyeloid lösemi** nedeniyle imatinib kullanan bir hastada, inhibitörün tedavide eklenmesinin toksisiteye neden olma olasılığı en yüksek olan sitokrom P450 (CYP) enzimi... CYP3A4
- İlacın oluşturdugu aktif ve toksik metabolitler** başlıkları şekilde bakınız.
- Süksünilkolin** apnesinin nedeni nedir? Plazma kolınesteraz eksikliği
- Böbrek nakli** yapılmış hastanın ameliyat sonrası dönemde ciddi lökopeni, trombositopeni ve karaciğer transaminaz düzeylerinde artış ve tiyopürin metiltransferaz aktivitesinin (TPMT) ise normal sınırların çok altında ise en olası immünsüpresif ilac... Azatioprin
- TPMT polimorfizminden etkilenen diger ilac...** 6-Merkaptopürin
- Sitokrom P450'yi** inhibe edenler... Kinolonlar / SSR'iler / Simeidin / Metronidazol / Kloramfenikol / Makrolidler / Disülfiram
- Enzim inhibitörleri** diger ilacın metabolizmasını yavaşlatarak plazma seviyelerini artırır.
- Sitokrom P450'yi** induktörler... Barbitürat / rifampin / fenitoin / karbamazepin / griseofulvin
- Enzim induktörleri** diger ilacın metabolizmasını hızlandırarak plazma seviyelerini azaltır.
- Dikkat**→INH / Omeprazol / fenibutazon / Alkol / Ritonavir CYP'yi hem induktör hem inhibe eder.
- Asetaminofen toksisitesi** neyle artar... Sitokrom P450'yi induktörler (alkol, fenobarbital) artar. Simeidin (CYP inhibitörü) toksisiteyi azaltır.
- Valproik asidin** plazma düzeyini azaltan ilac... Barbitürat
- Teofilin plazma seviyesini** arttıran... CYP inhibitörleri, siprofloksazin
- İn vitro etkisiz, in vivo etkili olan ilac...** On ilac **Önemli ön ilaclar:** kaptopril, metildopa, minoksidil, metronidazol, kloramfenikol, klonaazepam
- Faz II reaksiyon** hangisidir... Konjugasyon reaksiyonları (Glukuronidasyon, asetilasyon, metilasyon, glutasyon, oksidasyon, asetilasyon... oksidatif grupta yer alan bir faz I metabolizma reaksiyonudur.
- N-asetil transferaz** ile metabolize edilen ilaclar... INH, sülfonamid, hidralazin, sülfonamid
- Genetik polimorfizm** açısından yavaş asetilleyici özelliği taşıyan bireylerde, izoniazidin asğıdaki yan etkisi: Periferik nöropati
- Karaciğer kan akımına** bağlı yıkılan ilac... Morfin. Digerleri: β blokör, Trisiklik antidepressanlar, Ca2+ kanal blokörleri
- Aç karına alınması** gereken ilaclar... INH / Penisilin / L-Dopa / Tetrasiklin
- İlacın vücuttan atılması** ile ilgili dogru olanlar... Yagda çözünen ilacın biyotransformasyon ile daha polar hale dönüştükten sonra kolaylıkla atılabilirler

Serotonin reseptörlerinden hangisinin uyandırılması ile tetiklenen reseptör sonrası sinyal transduksiyonu sürecinde, adenilat siklaz enzimi öncelikli olarak yer almaz... 5-HT2 Ver alanlar: (5-HT1, 5-HT4, 5-HT6, 5-HT7)

G Protein Kenetli Reseptörler

Gs Kenetli	Gi Kenetli	Gq Kenetli
Beta 1-2-3	Alfa 2	Alfa-1 adrenenjik
Dopamin 1-5	Dopamin 2-3-4	Anjiyotensin-AT1
Glukagon	Muskaridik 2-4	Muskaridik 1-3-5
5-HT 4-6-7	5-HT 1	Histamin -1
H2 (Histamin)	GABA B	5-HT2
IP (PGI2)	Nöropeptid 1, 5	Bombesin
EP2-3-4	Somatostatin 1-5	Taşikinin NK1-2-3
(PGE2)	Opioid reseptörleri	Nörotensin NTS1-
A2A-B	(mu, delta, kappa)	2
Adenozin → P1 A1,3'	P2Y12,13,14	P2Y 1,2,4,6,11
Kanabinoid CB1-2	Kolesististikinin 1-2	

Hücre içi reseptörlere bağlanarak etki eden hormon...
Tiroksin, Diğer hücre içi reseptörler: Mineralokortikoidler, glukokortikoidler, D vitamini, östrojen, androjen, retinoik asit (A vitamini), PPAR
Pektizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama (PPAR-γ) ile ilgili yanlış olan ifade... G proteinine kenetli reseptördür.
Doğru olanlar:
Hücre içi reseptördür. Glukoz ve lipid metabolizması ile ilgili genlerin aktivitesinde rol alır
İnsülin sinyal iletiminde rol alan genlerin fonksiyonlarını düzenler
Adipositen diferansiyasyonunda rol oynar
Bu reseptörlerin agonistleri dokulardaki insüline direnci azaltır.
Steroidlerin etkilerinin geç başlama nedeni nedir...
Hücre içi reseptöre bağlanıp yeni protein sentezini arttırarak etki göstermeler.
EC50... Maksimum yanıtı oluşturan ilaç konsantrasyonu
KD... Reseptörlerin %50'sini işgal eden ilaç konsantrasyonu
Hangisi bir popülasyonda, ilaca olan duyarlılıktaki varyasyon hakkında bilgi verir... Kuantal doz-yanıt eğrisi (kademeli doz cevap ise bir kişideki ilacın doz terapötik indeks... LD50 / ED50 veya TD50 / ED50
Aynı hasta için: K ilacının ED50'si 10, LD50'si 100; L ilacının ED50'si 2, LD50'si 8; M ilacının ED50'si 5, LD50'si 30'dur. Bu ilaçların güvenlilik derecesine göre sıralaması... K > M > L
Tam agonisten daha az yanıt oluşturan ve tam agonist yanıtını kompetitif antagolize eden... Parsiyel agonist
Parsiyel agonist ile kompetitif nötral antagonist arasındaki benzerlik hangisidir... Tam agonistin etkilerini azaltmaları
Reseptörün yapısı (konstitütif) aktivitesini inhibe eden ligandların tanımı... Ters agonist (inverse agonist)

Gastrointestinal sistemden absorbe olmayan ilaçlar dişi ile atılır
Renal atımda; glomerüler filtrasyon, aktif tübül sekresyon ve pasif tübül reabsorpsiyon belirleyicidir,
Hepatostlerde bulunan p-glükoprotein gibi taşıyıcı proteinler ilaçların safra ile atılmasını sağlar.
(Yanlış olan: Polar bileşikler yağda çözünür bileşiklere göre pulmoner yol ile daha kolay atılır).
Heparin ile ilgili yanlış olan ifade... Plazmadaki yarılanma ömrü 100-1000 U/kg doz aralığında dozdan bağımsızdır, Doğru olanlar:
Antikoagulan etkisi ilac kesildikten sonra birkaç saat içerisinde ortadan kalkar
Plazmadan başlıca retiküloendotelial sistem aracılığıyla temizlenir
Antikoagulan etkisi protomün sülfat ile geri dönülebilir
Acil antikoagulan tedavi gerektiren durumlarda seçilmesi gereken bir ilaçtır.
Böbrek tübülünde sekresyon düzeyinde yarıma örneği... Penisilin - probenesid

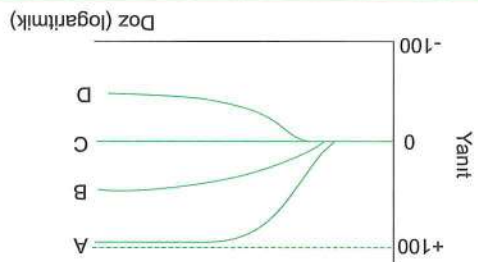
2. İLAÇ UYGULAMA ŞEKİLLERİ

Sistemik etki oluşturmaya uygun ilaç uygulamaları...
İntraartiküler uygulama
Oral uygulama... En fazla presistemik eliminasyona uğrar
Transdermal uygulama... Yavaş etki
İntramusküler uygulama... Kreatin kinaz test sonuçlarında bozulma

3. FARMAKODİNAMİK FAZ

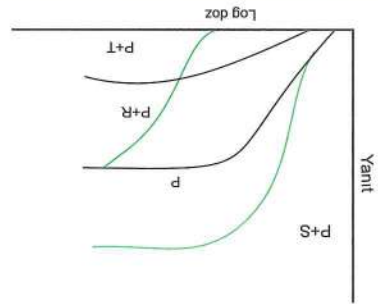
Hangisi bir ilacın farmakodinamik etkinliğini en iyi tanımlar... İlacın reseptöre bağlanarak uyarı oluşturma yeteneğidir.
Hücre düzeyindeki primer etkisine bir G-protein (GTP bağlayan düzenleyici protein) aracılık edenler... Asetilkolin, Glukagon, Serotonin, Histamin, Aracılık etmeyen: İnsülin)
CAMPy arttırıcılar... B1-2-3 ve dopamin 1-5 reseptör uyarısı. Gs üzerinden arttırır.
Hangisinin uyandırılması adenilat siklaz enziminin aktivasyonuna, cAMP oluşumuna ve renal, mezenterik, koroner vasküler yatakta gevşemeye neden olur... Dopamin D1
G proteinini aktive eden... a1 adrenenjik reseptör (Diğerleri: Muskaridik 1-3-5 reseptör, Histamin 1 reseptör, 5HT2 reseptör)
G proteinin uyarımı hangisine neden olur... Gq → fosfolipaz C → fosfatidilinozitol 4-5 bifosfat → IP3 ve DAG oluşumu. IP3 → sarkoplazmik retikulum → Ca2+ salınımı, DAG → Protein kinaz C aktivasyonu
Uyarıldığında Gq proteinini aracılığıyla fosfolipaz C enziminin aktivasyonuna neden olan purinerjik reseptörler... P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6 Olmayan: P2Y12 reseptörü Gi ile kenetlidir.
Uyarılan otonomik reseptör - neden olduğu değişiklik eşleştirilmelerden hangisi yanlıştır... Muskaridik M1 reseptörü - Adenilat siklaz stimülasyonu Doğru olanlar... Muskaridik M2 reseptörü - Adenilat siklaz inhibisyonu, Nikotinik asetilkolin reseptörü - Sodyum iyon kanallarının açılması, Adrenenjik a2 reseptörü - Adenilat siklaz inhibisyonu, Adrenenjik b2 reseptörü - Adenilat siklaz stimülasyonu

- Yanıti ters yönde olan, reseptörün yapısı (konstitütif) aktivitesini inhibe eden ilaca... Ters agonist
- A, B, C ve D ilaçlarının doz-yanıt eğrileri aşağıdaki grafikte verilmiştir.



- Grafikte göre, bu ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur... D eğrisi ters agonist bir ilaca aittir.
- Antagonizmalar...
1) Farmakolojik
2) Kimyasal
3) Fizyolojik
- Farmakolojik antagonizma örneği... Aynı reseptör üzerinden blokajdır. Asetilkolin-Atropin, Histamin-Simetidin v.b
- Farmakolojik antagonizma örneği... Aynı reseptör üzerinden blokajdır. Asetilkolin-Atropin, Histamin-Simetidin v.b

- PA2... Kompetitif antagonistin potens ölçüsüdür.
- Kompetitif antagonizma... Aynı reseptöre agonist ve antagonist ilaçlar tersinin bağlanır. Doz cevap eğrisi paralel saga kayar. Maksimum yanıt değişmez.
- Antagonist potens değeri PA2'dir.
- Aşağıdaki grafikte: P agonistinin tek başına ve R, S veya T maddelerinin varlığında doza bağlı verdiği yanıtlar gösterilmiştir.



Doğru olan ifadeler; R ilacı kompetitif antagonisttir. S ilacı allosterik aktivatördür. T ilacı irreversible antagonisttir.

- Izoprotorenol hangi antagonizma mekanizmasıyla Asetilkolinin oluşturdugu bronkokonstrksiyonu azaltır...
- Izoprotorenol → β_2 etki → bronkodilatasyon
- Ach → M3 → Bronkokonstrksiyon
- Farklı reseptör zıt etki: Fizyolojik antagonizma
- Vagal sinir uçlarından asetilkolin salınımındaki artış sonucu ortaya çıkan bradikardinin izoprotorenol etkisiyle ortadan kalkması hangi antagonizma... Fizyolojik

4. İLAÇ ETKİSİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER

- Kimyasal antagonizma: Bu tip antagonizmada bir ilaç diğerini bağlayarak etkisiz hale sokar. Örneğin: Heparin-protamin sülfat, Ağır metal-BAL, tetrasiklin-magnezyum
- Kimyasal antagonizma örneği... Tetrasiklin-Magnezyum
- Hidroksit, Demir - deferoksamin
- Potansiyalizasyon örneği... Kokain - noradrenalin

5. YENİ İLAÇ GELİŞTİRİLMESİ

- Geriatrik yaş grubu için geçerli ilaçların farmakokinetik özelliklerini etkileyen değişkenler... Vücut su oranının azalması, Serum albumin miktarının azalması, Böbrek ağrığının azalması, Hepatik kan akımının azalması, Vücut yağ oranının artması
- Yaşlılarda duyarlılığı artmayan ilaç... Izoprotorenol
- İlaç etkilerinden hangisine karşı yaşlı hastalarda duyarlılık artmaz... Izoprotorenolün taşıyıcı yapıcı etkisi
- Toleransın tanımı... İlaç kullanımından sonra ilaca yanıtta görülen azalmadır.

- Gelştirilme sürecinde olan yeni ilacın insana ilk kez uygulandığı aşama... Faz I
- Ruhusati bir ilacın, yeni bir endikasyonda kullanılması önerildiğinde yapılması gereken araştırmaların başladığı evre... Faz III
- Faz III hangi amaçla kullanılır...
- Faz I → Sağlıklı gönüllülerde / Farmakokinetik gelişme yapılır.
- Faz II → İlk hasta fazı, etkinlik ilk kez bu fazda ölçülür.
- Faz II → Çok sayıda hasta kullanılır.
- Ruhusatlardır bu fazdan sonra yapılır.
- Faz IV → Piyasaya gıktıktan sonraki faz / Farmakovijilans çalışmaları
- Jenerik ve orijinal ilaçlarla ilgili doğru olan...
- Jenerik ilaç, orijinal ilaçla aynı endikasyonlar için kullanılabılır
- Jenerik ilaç, orijinal ilaçtan farklı inert katkı maddeleri içerebilir
- Jenerik ilaç, orijinal ilaçla aynı aktif molekülü içerir
- Jenerik ilaç, orijinal ilaçla aynı dozaj formunda olmalıdır.
- Yanıt olan: Jenerik ilaç, Faz II çalışmalarından sonra ruhsatlandırılabilir. (Jenerik ilaç için faz çalışmasına gerek yoktur)
- Faz I'dan önce bitirilmesi gereken çalışma... Hayvanlarda yapılan kısa dönem toksisite çalışmaları

6. FARMAKOLOJİDE DİĞER KAVRAMLAR

- Teratojenik risk sınıflandırmasına göre, C kategorisinde değerlendirilen bir ilaç ile ilgili doğru olan... Hayvan çalışmalarında gebelik etkisinin olduğunu göstermiştir, ancak gebelikte kadınlarda yeterli kontrolü sağlamamıştır.
- Gebelikte kadınlarda veya gebelikte kadınlarda bulunan risk kategorisi... X (OKS, statin, dronedaron)

7. OTONOM SİNİR SİSTEMİNE GİRİŞ VE NÖROTRANSMİTTERLER

- Nikotinergik reseptörler... Adrenal medulla, otonomik ganglionlar ve gizgili kas kavşağında bulunur. Postsinaptik kolinerjik nöroefektif kavşakta (örneğin; bronş düz kasında) bulunmaz.
- Kolinerjik iletiye örnek... Sempatik ve parasempatik preganglionik lifler. Parasempatik post ganglionik lifler, 3, 7, 9, 10 kafa çiftleri, adrenal medulla hücrelerini uyaran sempatik sinirler.
- Otonomik sinaps ve kavşaklarda gerçekleşen transmisyonla ilgili doğru olan... Bütün otonom ganglionlarda transmisyonda asetilkolin aracılık eder.
- Yanlış olanlar: Sempatik uyarıcının kalp üzerindeki tüm etkileri atropinle bloke edilebilir
- Parasempatik ganglionlardaki transmisyon atropinle bloke edilebilir
- Sempatik nöroefektör kavşakların hepsinde transmisyona noradrelin aracılık eder
- Sempatik uyarıcının ter bezleri üzerindeki etkisi atropinle bloke edilemez.
- Sempatik sistemin postsinaptik nöronlarının bir kısmı kolinerjik diğer kısmı adrenergik olan... İzkelet kas damarları. Tamamı sempatik olan: Ektrin ter bezleri, ektrin ter bezlerinin sadece postsinaptik nöron ucundan salınan nörotransmitteri asetilkolin ve reseptörü muskariniktir. "Otonom sinir sistemi anatomisi" başlıklı şekilde bakınız.
- Asetilkolini parçalayan enzim... Asetik kolinesteraz
- Sinir ucunda re-uptake e uğramayan nörotransmitter... ACh (Diğeri histamin)
- Kolın pompa inhibitörü... Hemikolinyum
- Asetilkolinin veziküler girişini bloke eden madde... Vezamikor
- Bir asetilkolin esteraz molekülü 1 saniyede hidrolize ettiği asetilkolin molekülü sayısı... 10.000
- Nikotinergik reseptörler nerede bulunur... Sinir kas kavşağı: N1(musküler tip), Otonomik ganglionlar ve adrenal medulla N2 (nöronal tip), N1 (SSS)
- Adrenal medulladan noradrelin salınımına neden olan reseptör... Asetilkolinin nöronal nikotinergik reseptörü
- Katekolamin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak... Tirozin hidrokksilaz
- Tirozinden L-aa dekarboksilazla oluşan ürün... Tiramin
- Adrenergik sinapsta norepinefrinin etkinliğinin sonlandırılmasındaki en önemli faktör... Norepinefrin taşıyıcı ile presinaptik geri alımı
- Hangisi heteroreseptör olarak tanımlanabilir... a2ABC adrenergik reseptörün paraseempatik nöronlarda presinaptik lokalizasyonu (Heteroreseptörler presinaptik yerleşimli reseptörlerdir ve bitişik hücrelerden salınan nörotransmitter, nöromodulator veya nörohormonlar tarafından uyarılırlar.)
- Presinaptik uyarıyla noradrelin salınımını bloke eden reseptör... a2 adrenergik otoreseptör

8. PARASEMPATOMİMETİKLER

- Asetilkolin, klinikte en çok hangi amaçla kullanılır... Göz cerrahisi sırasında lokal etki ile miyozis oluşturmak (Sistemik olarak; Yaygın vazodilatasyon oluşturma, kalp atım hızını azaltma, kalbin kasılma kuvvetini azaltmak, Atrioventriküler ileti hızını azaltmak gibi amaçlarla kullanılmaz).
- Kolinerjik uyarı ne oluşturur... Miyozis, akomodasyon spazmı Bronkokonstriksiyon
- ETS ve mesane kasılma
- Sfinkter ve trigonda gevşeme
- Terleme artışı, sekresyonlarda artış (mide, bronşial) Vazodilatasyon, hipotansiyon oluşturmaz. Bu etkilere muskarinik reseptörler aracılık eder.
- Paraseempatik sinir uyarısı... Bronşial düz kasta konstriksiyon, bronşiyal sekresyon artışı, pulmoner vazodilatasyon
- Kolinomimetik ilaçlar; flask tip nörojenik mesane ve Sjögren sendromunda semptomatik tedavi amacıyla kullanılırlar
- Muskarinik reseptör agonistlerinin sistemik yolla kullanımı için kontrendike olduğu durumlar... Pepik ülsür, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Astım, Üriner obstrüksiyon. (Kontrendike olmayan nörojenik mesane)
- Muskarinik reseptör antagonistleri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve Sinüs bradikardisi tedavisinde kullanılırlar.
- Muskarinik agonistlerin etkilerinden olanlar... Bradikardi, Bağırsak peristaltizminde artma Olmayanlar... Tükürük salgısında azalma, İntraküler basıncı artma
- Gastrointestinal ve üriner sistem üzerindeki aktivitesi yüksek olan, nikotinik reseptörler üzerinde önemli bir aktivitesi bulunmayan muskarinik agonist... Betanekol
- Kolın esterleriyle ilgili doğru olanlar... Betanekol aktivitesi bulunmayan muskarinik agonist... Betanekol
- Betanekol kolinesterazlara dirençlidir.
- Metakolinin muskarinik aktivitesi vardır.
- Metakolin kolinesterazlar tarafından parçalanabilir.
- Karbakol kolinesterazlara dirençlidir.
- Yanlış olan: Karbakolün otonomik ganglionlar üzerinde etkisi yoktur).
- Kolinesteraza dayanıklı, nikotinergik ve muskarinik etkili parasempatomimetik... Karbakol
- Yalnız muskarinik etkili ilaç... Betanekol, pilokarpin
- Pilo-karpinin özellikleri... Muskarinik agonist, terleme artışı, myozis, ETS hareket artışı, glokom tedavisinde kullanılır.
- Ağrı terleme yapan kolinerjik... Pilo-karpin ve sevimeilin.
- Pilo-karpin glokomda da kullanılır.
- Muskarinik agonistlerden hangisi bag ve boyun radyoterapisinden sonra oluşabilen kserosstomi tedavisinde kullanılır... Pilo-karpin
- Hangisi direkt etkili kolinomimetik bir ajan... Pilo-karpin
- Sjögren sendromunda görülen ağız kuruluğunun tedavisinde kullanılan bir muskarinik reseptör agonist... Sevimeilin
- Kolinerjik hiperaktivasyon bulgularından hangisi öncelikle direkt değil, indirekt etkili bir kolinomimetik etkidir... Gizgili kaslarda kasılma
- Asetilkolin esteraz inhibitörleri endikasyonları... Miyastenia gravis, Nörojenik mesane, Aritmi, Glokom (Pilo-karpin intoksikasyonunda kontrendikedir)
- Antikolinerjik ilaçlar hangisidir... Reversibl ve periferik etkili olanlar (Fizostigmin, neostigmin, edrofoniyum, pridostigmin, ambenonyum).

- Mesane detrusor düz kasını gevşeterek mesane kapasitesini arttıran ve aşırı aktif mesanenin tedavisinde kullanılan bir β_3 adrenenjik reseptör agonisti ilaç... Mirabegron

10. SEMPATOMİMETİKLER

- bozmayan antimuskarinik ilaç... İpratropiyum
- KOAH tedavisinde kullanılan, mukosilyer aktiviteyi fizostigmin etkileri ortadan kaldırmak için tercih edilen ilaç...
- Atropinin santral sinir sisteminde oluşturduğu ζ izgili kas fasilikülasyonları.
- Atropin tarafından bloke edilmeyen asetilkolin etkisi...
- Hangisi antikolinergiktir... Skopolamin
- tropikamid gibi antikolinergikler.
- ilaç... Propanterol (Diğerleri: atropin, homatropin, Yakin görme odaklanmasında zorluğa (siklopleji) yapan Atropin antimuskarinik ilaştır.

9. PARASEMPATOLİTİKLER

- retansiyonu olmaz).
- seksiyonu, Terleme, konjunktival konjesyon. (İdrar fizik muayene bulguları... Hipotansiyon, Aşırı bronş kusta, karın ağrısı ve solunum güçlüğü var ise Taram ilacını fazla miktarda soluyan hastada bulantı, Asetilkolinesteraz
- hangisini inhibe ederek bu belirtilere neden olmuştur... sapta... Zehirlenme etkeni asğıdaki enzimlerden tükelük ve bronş sağısında artış ile idrar kaçırma miyozis, aşırı terleme, bağırarak seslerinde artış, acil servise getiriliyor. Fizik muayenede; bradikardi, Yirmi dört yaşındaki kadın hasta, zehirlenme nedeniyle kontamine giysilerin uzaklaştırılması
- atropin, diazepam infüzyonu, mekanik ventilasyon ve OFI zehirlenmesinde tedavide ne yapılır... Pralidoksim, Diğerleri... Obidoksim, diasetilmonoksim Pralidoksim
- Organofosfat zehirlenmesinde kullanılan antidot... (Reversibler arasında en uzun Distigmin'dir)
- En uzun etkili kolinesteraz inhibitör... Ekotiofat zehirlenme tedavisi, ileus tedavisi
- Asetilkolin etkisini arttırma, myastenya tedavisinde kullanıma, savaş silahı olarak kullanıma, atropin Antikolinesteraz ilaçların özellikleri hangisidir...
- Diğerleri: rivastigmin, takrin, galantamin inhibitörü hangisidir... Donepezil,
- ALZHEIMER tedavisinde kullanılan kolinesteraz antikolinesterazlar)
- Takrin, donepezil, rivastigmin (Santral etkili SS5'e geçen kolinerjik hangisidir... Fizostigmin, etkisi de atropinle bloke olur.
- Fizostigmin ve neostigminin ortak özelliği... Her ikisinin tedavisinde kullanıma... Betanekol / Neostigmin
- Organik tıkanıklık dışı nedenlere bağlı mesane atonisi ayırt etmek için kullanılan ilaç... Edrofonyum
- ilaç dozunun yetersiz kalmasıyla miyastenik kriz, doz fazlalığı nedeniyle kolinerjik kriz görülebilir. Bu durum Miyastenya gravisin tedavisi sırasında kullanılan ilgili En kısa etkili kolinesteraz inhibitörü... Edrofonyum
- ekotiofat/izoflurat, malatyon/parathion, metrifonat Irreversibl etkili olanlar... Tabun/sarin/soman, asetilkolinesteraz inhibitörü... Rivastigmin
- Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan rivastigmin, epastigmin, galantamin
- Reversibl ve santral etkili olanlar... Takrin, donepezil,

11. SEMPATOLİTİKLER

- Alfa+beta reseptör blokörü: Karvedilol
- Alfa+beta reseptör blokörleri... Labetolol, Diğer blokörleri (Nifedipin, magnezium)
- progesterone, nitrat, Terbutalin, kalsiyum kanal Tokolizis yapan ilaçlar... Ritodrin, Atosiban, 17 OH fenilpropionolamin
- ksilametazolin, oksimetazolin, fenilefrin, Nazal dekonjestan ilaçlar... Efedrin, adrenalin, Fenilefrin
- Siklopleji yapmadan midriyazis yapan... Fenilefrin Pozitif inotropi (İndirekt etkisiyle bradikardi oluşturan)
- azalması, Midriyazis, Periferik arteriyel direnç artışı, oluşturdugu direkt etkiler... Venöz kapasitansın Fenilefrinin α_1 adrenenjik reseptörler üzerinden Noradrenaline benzer.
- ilaç hangisidir... Efedrin. Fenilefrin ise kalıp olarak Etki kalıbı adrenaline benzeyen sempatomimetik adrenenjik reseptör agonisti... Dobutamin
- Akut konjestif kalp yetmezliğinde kullanılan beta- α_1 artırıcı
- Tüm düz kaslarda gevşeme, kalpte stimülasyon, kan şekeri $\text{Izopretarenolün etkisi...}$ Güçlü beta reseptör uyarısı, kullanıma, akut kalp yetmezliği, midriyazis oluşturmak için Tokoliz, sok, hipotansiyon, lokal anesteziyelere combine Sempatomimetik ilaç kullanımı endikasyonları hangisidir...
- oluşturan... Adrenalin
- Deride vazokonstriksiyon, kalpte + inotropi + kronotropi basıncı artırışı
- Adrenalin ve noradrenalinin ortak etkisi... Sistolik oksotremin)
- (Efedrin, amfetamin, atropin, skopolamin, rezerpin Katekolaminler SS5'e geçmezler). SS5'e geçenler Kan beyin bariyerini aşmayan... Noradrenalin (Dikkat Noradrenalin hangi yolla verilir... İntravenöz reseptörü.
- oluşturan reseptör uyarısı hangisidir... Dopamin 1 Renal vazodilatasyon ve adenilat siklaz aktivasyonu damarları, damar düz kası, bronş düz kası, uterus Beta 2 reseptör neresleri gevşetir... İskelet kasi Dikkat β_2 renin salınımını arttırmaz!!!
- β_2 reseptör etkisi... Düz kas gevşemesi, hiperglissemi... etki, iştah azalışı)
- yapar, doping maddesi, dikkat eksikliği tedavisi, sempatik arttırma maddesi... Amfetamin (Amfetamin: bağımlılık SS5 stimülasyonu ve sinir ucundan vezikül salınımını inhibitörleri, amfetamin ve tiramin
- İndirekt etkili sempatomimetik maddesi... Kokain + Atropin
- uyarılmasını sağlayan ilaç kombinasyonu... Neostigmin
- Nikotinik kolinerjik reseptörlerin seçici olarak antagonistidir.
- hangisidir... Pirenzepin muskarinik bir reseptör
- Asid salınımını basıklayan parasempatolitik ilaç antagonistidir.
- Alfa+beta reseptör blokörleri... Labetolol, Diğer blokörleri (Nifedipin, magnezium)
- progesterone, nitrat, Terbutalin, kalsiyum kanal Tokolizis yapan ilaçlar... Ritodrin, Atosiban, 17 OH fenilpropionolamin
- ksilametazolin, oksimetazolin, fenilefrin, Nazal dekonjestan ilaçlar... Efedrin, adrenalin, Fenilefrin
- Siklopleji yapmadan midriyazis yapan... Fenilefrin Pozitif inotropi (İndirekt etkisiyle bradikardi oluşturan)
- azalması, Midriyazis, Periferik arteriyel direnç artışı, oluşturdugu direkt etkiler... Venöz kapasitansın Fenilefrinin α_1 adrenenjik reseptörler üzerinden Noradrenaline benzer.
- ilaç hangisidir... Efedrin. Fenilefrin ise kalıp olarak Etki kalıbı adrenaline benzeyen sempatomimetik adrenenjik reseptör agonisti... Dobutamin
- Akut konjestif kalp yetmezliğinde kullanılan beta- α_1 artırıcı
- Tüm düz kaslarda gevşeme, kalpte stimülasyon, kan şekeri $\text{Izopretarenolün etkisi...}$ Güçlü beta reseptör uyarısı, kullanıma, akut kalp yetmezliği, midriyazis oluşturmak için Tokoliz, sok, hipotansiyon, lokal anesteziyelere combine Sempatomimetik ilaç kullanımı endikasyonları hangisidir...
- oluşturan... Adrenalin
- Deride vazokonstriksiyon, kalpte + inotropi + kronotropi basıncı artırışı
- Adrenalin ve noradrenalinin ortak etkisi... Sistolik oksotremin)
- (Efedrin, amfetamin, atropin, skopolamin, rezerpin Katekolaminler SS5'e geçmezler). SS5'e geçenler Kan beyin bariyerini aşmayan... Noradrenalin (Dikkat Noradrenalin hangi yolla verilir... İntravenöz reseptörü.
- oluşturan reseptör uyarısı hangisidir... Dopamin 1 Renal vazodilatasyon ve adenilat siklaz aktivasyonu damarları, damar düz kası, bronş düz kası, uterus Beta 2 reseptör neresleri gevşetir... İskelet kasi Dikkat β_2 renin salınımını arttırmaz!!!
- β_2 reseptör etkisi... Düz kas gevşemesi, hiperglissemi... etki, iştah azalışı)
- yapar, doping maddesi, dikkat eksikliği tedavisi, sempatik arttırma maddesi... Amfetamin (Amfetamin: bağımlılık SS5 stimülasyonu ve sinir ucundan vezikül salınımını inhibitörleri, amfetamin ve tiramin
- İndirekt etkili sempatomimetik maddesi... Kokain + Atropin
- uyarılmasını sağlayan ilaç kombinasyonu... Neostigmin
- Nikotinik kolinerjik reseptörlerin seçici olarak antagonistidir.
- hangisidir... Pirenzepin muskarinik bir reseptör
- Asid salınımını basıklayan parasempatolitik ilaç antagonistidir.

14. GLOKOM TEDAVİSİ

- Atropinize hastaada asetilkolinin hipertansif etkisini bloke eden ilaç grubu... Ganglion blokörleri (trimetaran, paraliik ileus yaratan ilaç... Klorizondamin (Diğer ganglion blokörleri trimetaran, mekamilamin)
- Terleme (Yan etkileri: Hipotansiyon, taşikardi, midriyazis, sklopelji, idrar retansiyonu, ileus, anejekulasyon, empotans, anhidroz).

- Ağık acili glokom tedavisinde oral yoldan kullanılan ilaç... Asetazolamid
- Glokom tedavisinde kullanılan ilaçlar... Pilocarpin, demekaryum, metazolamid, latanoprost, apraklonidin, timolol
- Glokom tedavisinde kullanılan ağıdaki ilaçlardan hangisi yan etki olarak iriste ve kırıpiklerde kahverengi pigmentasyona yol açar... Prostaglandin analogları (PGF2alfa analogları: Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost)
- Humor aqueous yapımını azaltarak göz içi basıncını düşüren ilaç... Timolol
- Diğer humor aqueous yapımını azaltanlar... Asetazolamid, apraklonin, brimonidin

KARDİYOYASKÜLER SİSTEM FARMAKOLOJİSİ

15. KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- Kronik kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltan ilaçlar hangileridir... ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri, Spironolaktan ve β blokörler ve nitrat+hidralazin kombinasyonudur.
- Kalp glikozidlerinin etki mekanizması nelerdir... Na^+ + ATP az inhibisyonu. Hücrede kalsiyum, sodyum birikimi, parasetamotomimetik etki, + inotropi, - kronotropi.
- Digoksinin özelliği hangisidir... Digoksin: Oral ve intravenöz verilir, böbreklerden atılır, etki süresi 36 saatır, digitoksine göre kısa ömürlü ve daha az lipit çözünürlüğe sahiptir.
- Digoksinin özellikleri nelerdir... Renal yolla atılır, plazma proteinlerine az bağlanır, sıvıda total plazma klarensi değişmez, absorpsiyonu kolestramin tarafından azaltılır.
- Digoksin için doğru olanlar... Digoksin: yarı ömrü uzundur, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır, lipofiliktir, oral absorpsiyonu yüksek ve yüksek düzeyde metabolize olur.
- Digoksinin yan etkileri... Konfüzyon, Tinekoma, Anoreksi, Bulantı (Ağız kuruluğu yapmaz).
- Digital bağli artımı olusumunda ne yapılır... Digital alımı kesilir. (GİS ve görme ile ilgili bulgular varsa ilaç kesilmez, doz azaltılır.)
- Digital zehirlenmesi tedavisinde kullanılanlar hangisidir... Lidokain, potasyum, magnezyum uygulanır. Ağır zehirlenmede kardiyak bulgular varsa digibind verilir.
- Digital etkisi ile hücrede biriken iyonlar hangisidir... Kalsiyum ve sodyum
- Digoksin zehirlenmesinde görülen bulgular nelerdir... AV blokler, ventriküler taşikardi, kardiyak arrest, sinüs bradikardi, sarı görme, deliryum, kusma gözlenir. Sinüzal taşikardi görülmeyiz!

13. GANGLİONLARI ETKİLEYEN İLAÇLAR

- Nikotinik etkisi hangisidir... Otonomik ganglion ve adrenal medullaada stimülasyon. Kas kasılma artışı. Solunum stimülasyonu yüksek doza ise tam tersine bloka.
- Nikotinik etkileri hangisidir... Doluşmadaki noradrelin, vazopresin (ADH) ve beta endorfin düzeyleri artar. LH ve prolaktin azalır.
- Nikotin bağmıllığının tedavisinde kullanılan parsiyel nikotinik asetilkolin reseptör agonisti... Vareniklin, Diger: sitisin
- Sigara bağmıllığı tedavisinde kullanılan ve α - β alt tipindeki nikotinik kolinerjik reseptörler üzerinde parsiyel agonist etki etken olan ilaç... Vareniklin
- Nöronal tip nikotinik reseptör blokörü... Heksametonyum, trimetaran kamsilat, mekamilamin
- Jeneralize otonom ganglion blokajı sonucu ortaya çıkması beklenen etki... Taşikardi, Hipotansiyon, Siklopelji, Uriner retansiyon
- Ergot alkaloidlerinin klinik kullanımları hangileridir... Migren, Postpartum kanama, Parkinson hastalığı, Hipertrofiksinoma tedavisi, Akromegali tedavisi, (Periferik vasküler vazospazmda kontraendikedirler)
- Kuvertel dopaminergik reseptör ergo hangisidir... Bromokriptin. Dopamin 2 reseptör agonistidir. GH ve prolaktin salınımını baskılar.
- Dopaminin inhibe ettiği hormon hangisidir... Prolaktin.
- Güçlü oksitosik ilaç hangisidir... Ergonovin. Tokolitik olarak kullanılmaz. Kanama kontrolünde kullanılır.
- Akut migren krizinde ardisik kullanılmayacak ilaçlar... Ergotamin - Sumatriptan
- Ergot alkaloidlerinin reseptör etkileri nelerdir... Dopamin, serotonin ve alfa adrenerekik reseptörlerin parsiyel agonistleridir.
- Adrenalin hangi maddeden sonra verilirse hipotansiyon yapar... Dihidroergotoksın

12. ERGOT ALKALOİDLERİ

- Yetmiş iki yaşındaki erkek hasta, prostat büyümesi nedeniyle ortaya çıkan overflaw inkontinans şikayetiyle başvuruyor. Hastanın hipertansiyon öyküsü bulunuyor. Bu hastaya verilebilecek en uygun α -adrenerekik reseptör blokörü... Tamsulosin
- Adrenalinin, fentolamin ile bloke edilebilen, ancak propranolol ile bloke edilemeyen etki... Irisin dilatör kasında kasılma (midriyazis)
- Tek başına beta blokör kullanılmayan durum... Feokromasitoma
- Alfa 2 blokaj etki etki sonucunda sempatomimetik aktiviteyi arttıran ilaç... Yohimbın
- Reserpin Parasetamotik baskınlık sendromuna yol açar. Alfa 2 blokaj etki etki sonucunda sempatomimetik aktiviteyi arttıran bir ajan hangisidir... Yohimbın
- Mide ülser kanaması yaratan antihipertansif hangisidir... Reserpin
- Alfa 2 blokaj etki etki sonucunda sempatomimetik aktiviteyi arttıran ilaç... Yohimbın
- Parkinsonda kullanılmayan ilaç hangisidir... Reserpin
- Adrenalin ve nöradrenalin olusumunu bloke eden feo tedavisinde kullanılan ilaç... Alfa metiltirozin
- Valanci nörotransmitter oluşturan maddeler... Guanadrel / Guanetidin

- 16. ANTİHIPERTANSİF İLAÇLAR**
- Levosimendan, akut dekompanse kalp yetmezliğinde kullanılan, kalpte troponin C'ye bağlanarak ve kalsiyum duyurulmasını yükselterek kontraktilitiyi artıran ilaçtır.
- Nesiritid
- Dekompanse konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan B tipi natriüretik peptid...
- inotropik... Milrinone
- Fosfodiesteraz-3'ü inhibe eden bipiridin türevi yetmezliğinde mortaliteyi artırır.
- (Inamrinon), Digital dışı pozitif inotropik kalp ilaç hangisidir... Fosfodiesteraz III enzim inhibitörleri kronik kalp yetmezliği tedavisinde yararlı kanıtlanamamış stimülasyon (+inotropi, +kronotropi)
- gevşemesi (uterus, damar, bronş vb), lipoliz, kalpte cAMP'nin etkileri... cAMP etkileri: Düz kas etkililik sağlar... Beta adrenenjik reseptör
- Dobutamin hangi reseptörü uyarak kalp yetmezliğinde artışı, Renal sodyum atımında artışı)
- Glomerüler filtrasyonda artışı, kalp kontraktilitesinde vasküler kasılma (Göğümlenir: Renal kan akımında artışı, dozlarda uygulandığında hangi etki gözlemlenir... Periferik Dopamin, yüksek doz dışında düşük ve fizyolojik kullanılan ilaç hangisidir... Dopamin
- Digitalis dirençli akut kalp yetmezliği tedavisinde glikozidler (digitalis)
- Emziren kadında bebeğe etkisi en az ilaç... Kalp
- Hangisi antihipertansif ilaçtır... Indapamid
- Erektil disfonksiyonu çok yavaş antihipertansif ilaçtır... Daha az oranda
- Hangisi antihipertansif ilaçtır... Indapamid
- Direk vazodilatör etkili diüretik hangisidir... Indapamid
- ve empotans
- Tiazid diüretiklerin yan etkisi hangisidir... Hiperglisemi
- Klorotiazid, Tiazidler hiperkalsemi yapar
- Hiperkalsemi diüretik hangisidir... Tiazid
- Netrojenik diabetes insipidus tedavisinde kullanılan diüretik hangisidir... Furosemid
- Hiperkalsemi tedavisinde akut etkili diüretik hangisidir... Furosemid
- Prostaglandin sentezini arttıran diüretik hangisidir... Tiazidlerdir, Tiazidler iğersinde ise metolazon harfç.
- GFR 30 ml/dakikadan altında etkili olmayan diüretik olan hastada kullanılan diüretik hangisidir... Furosemid
- GFR 30 ml/dakikadan altında olan ve kalp yetmezliği spirinlaktan asidoz oluşur.
- hangisidir... Tiazid Dikaktili triamteren, amilorid ve Metabolik alkaloz ve hiperürisemi yapan diüretik hiponatremi oluşturur.
- Hiperglisemi, hiperürisemi, hiperkalsemi ve Tiazidler: Tiazidler etkilisi hangisidir... Tiazidler: ozmotikler: üre, gliserin, isosorbid)
- Ozmotik etki ile diürez yapan ilaç... Mannitol. (Diğer idrar oluşuma neden olurlar.
- Karbonik anhidraz inhibitörleri (asetazolamid, İdrarı alkali yapan diüretik hangisidir... Asetazolamid, kullanılırlar. Sirozda kullanımları kontrendikedir...
- alkaloz tedavisinde epilepsi ve idrar alkaliniyasyonunda diüretikler (asetazolamid) akut dag hastalığı, metabolik hangisidir... Asetazolamid. Karbonik anhidraz inhibitörü
- Glokom + epilepsi olan hastada kullanılan diüretik Glomerüler filtrasyon hızı artışı.
- ANP (atrial natriüretik faktör) etkileri hangileridir...

16. ANTİHIPERTANSİF İLAÇLAR

- Beta blokerler ve alfa-1 blokerler de erektil disfonksiyon yapar.
- Tiazid grubu diüretiklerin etkisini azaltan ilaç hangisidir... Aspirin ve genel olarak NSAİ'ler
 - Tiazid grubu diüretiklerin etkileri... Hipokalemi, Hiperlipidemi, Hiperergiklik, Hiperürisemi
 - Potasyum tutan diüretikler hangileridir... Triamteren, amilorid ve spirinolaktondur
 - Hiperkalemi yapan ilaçlar hangisidir... Beta bloker, ACE inhibitörleri, süksinilkolin, triamteren, amilorid spirinolakton.
 - Etkisini hücre geçirdiğinde göstermesi ve karaciğerde etkinliği yavaş olarak birkaç gün içinde ortaya çıkan diüretik ilaç... Spirinolakton ve türevleri
 - Tiazid + triamteren kombinasyonu idrarda neyin atılımını azaltır... Potasyum
 - Böbrek toplayıcı tübüllerinde ADH ile indüklenen akuaporin artışı engelleyen madde... Tolvaptan
 - Uygunsuz ADH sekresyonunda kullanılan ilaç hangisidir... Demeklosiklin, Tolvaptan ve Colvaptan yine uygunsuz ADH sendromunda kullanılan vazopressin V2 reseptör blokerleridir.
 - Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH) ile ilişkili hiponatreminin tedavisinde kullanılan ve seçici olmayan bir vazopressin V1a / V2 reseptör antagonisti... Konivaptan
 - Beta bloker yan etkileri nelerdir... Efor kapasitesi azalması, hipoglisemi, bronkokonstriksiyon, insülin, salınımında azalma
 - Beta blokerlerin etkisi hangisidir...
 - Tansiyonu düşürür, renini baskılar,
 - Göz içi basıncı azaltır,
 - Angina pektoris ataklarını azaltır,
 - Kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltır.
 - Astımda kullanılan ilaç hangisidir... Beta blokerler, propranolol, atenolol.
 - Propranolol etkisi nedir... Kardiyak depresyon, bronkokonstriksiyon, beta reseptöre tam antagonistik etki.
 - Hipertansiyon + taşikardi + anjina pektoris olan hastada ilk tercih ilaç... Propranolol
 - Anjinası olan hastada propranolol ne zaman kullanılmaz... Astım varlığında, KOAH, diyabet ve gebe de kardiyoselektif beta vblokerler kullanılır.
 - Feokromasitoma da tansiyonu arttıran antihipertansif hangisidir... Propranolol
 - Astımda kullanılan beta bloker... B1 selektif olan metoprolol kullanılır.
 - Beta 1 ve 2 reseptör blokerü... Praktalol, propranolol, pindolol, labetalol, nadolol
 - Miyokard enfarktüsü+ aritmi + hipertansiyonu olan hastada ilk tercih antihipertansif hangisidir... Metoprolol.
 - En kısa etkili Beta bloker... Esmolol
 - Acil durumlarda kısa süreli beta-adrenenjik reseptör blokajı için öncelikli tercih edilen antiaritmik ilaç... Esmolol
 - En uzun etkili Beta blokerler... Nadolol, nebivolol
 - Biyoyararlanımı en fazla beta blokerler... Pindolol ve penbutolol
 - Bradikardik etkisi en az olan beta bloker hangisidir... Parsiyel agonist beta blokerler bradikardiyi az oluşturun.
 - Örnek: Pindolol, Asebutolol
 - Parsiyel agonistlik aktivitesi ve lokal anestezi etkisi bulunun selektif β_1 -adrenoseptör antagonist ilaç asgıdakilere hangisidir... Asebutolol

- Anjiyotensin II reseptör blokörü hangisidir... Losartan.
- Grupun diğer üyeleri valsartan, telmisartan...
- Direkt renin inhibitörlerini anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinden ayıran özellik hangisidir... Plazma renin aktivitesini düşürme (Direkt renin inhibitörleri plazma renin aktivitesini azaltırken, plazma renin konsantrasyonunu artırır. ACE inhibitörleri ise hem plazma renin aktivitesini hem de plazma renin konsantrasyonunu artırır).
- Fenilpropandiolin hipertansif etkisini arttıran ilaç hangisidir... Indometasin (NSAİ'ler diüretikler, ACE inhibitörlerinin de antihipertansif etkilerini azaltırlar).
- ACE inhibitörlerinin etkisi hangisidir... ACE inhibitörleri, sodyum tutulumuna neden olan aldosteron salınımını basılayıp, vazodilatatör etkili bradikinin yıkımını azaltırlar.
- On ilaç ACE inhibitörü olmayan hangisidir... Kaptopril - lizinopril
- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin istemeyen etkileri... Fetal toksisite, öksürük, bilateral renal arter stenozu olanlarda akut böbrek yetmezliği, hiperkalemi, lökopeni
- Anjiyotensinogenin renin tarafından parçalanmamasını engelleyen ilaç hangisidir... Renin inhibitörü aliskiren.
- Böbrek rahatsızlığı + diyabet + hipertansiyon olan hastada seçilecek antihipertansif hangisidir... ACE inhibitörleri
- Anjiyotensin 2 nin etkileri nelerdir... AT II: Protonkojen ekspresyonu, büyüme faktörlerinin artışı, renal damarlarda sempatik tonsus artışı, adrenal medulladan katekolamin salınımı, noradrenalinin hücreye geri alımını inhibisyonuna neden olur. ADH, aldosteron ve ACTH salınımını artırır.
- Oral yoldan etkili olan angiotensin AT1-reseptör antagonisti... Kandesartan
- ACE inhibitörleri... Gebede kontrendikedir.
- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanılması uygun olmayan durum... Hipertansif gebe
- Kullanıldığı durumlar:
 - Diyabetes mellitusu bağlı proteinüri,
 - Sklerodermaya bağlı renal krizler,
 - Akut miyokart enfarktüsü,
 - Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu
- Anjiyotensin reseptör blokörleri... Bilateral renal arter stenozunda kontrendikedir.
- Anjiyotensin reseptör blokörleri ile ilgili yanlış olan ifade... Bilateral renal arter stenozunda kullanılabılır.
- Doğru olanlar:
 - AT₁ reseptörlerinin selektif antagonistidir.
 - Öksürük yapıcı yan etkileri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinden azdır.
 - Diyabetik nefropatide proteinüriyi azaltırlar.
 - Bradikinin birikimine yol açmazlar.
- Gebeliğe bağlı hipertansiyonun tedavisinde kullanılması kontrendike olan ilaç... Enalapril
- Kronik hipertansiyonu olan ve üç yıldır enalapril kullanıran bir kadın, gebeye kalıyacağı planladığını söylüyor. Bu hasta için en uygun yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir... Enalapril yerine a-metildopa başlanması
- Gebeliği boyunca enalapril almaya devam etmesi, Enalapril yerine ibesartan başlanması, Enalapril yerine lizinopril başlanması, Enalapril perindopril ile birlikte hidroklorotiazid başlanması
- Biyoyararlanımı düşük ilaç... Aliskiren, Selejin

- İntrensek semptomimetik aktiviteye en fazla sahip olan Beta blokör... Pindolol
- Periferik damar direncini düşürücü etki gösteren selektif beta adrenenjik reseptör blokörü... Nebivolol
- Beta 1 adrenenjik reseptörlerindeki antagonist etkisine ek olarak endotelial nitrik oksit aracılı vazodilatasyon yapan üçüncü kuşak beta blokör hangisidir... Nebivolol
- Selektif β_1 blokör olan nebivololun periferik vasküler rezistansı akut olarak düşürmesinin nedeni... Nitrik oksit salıverilmesine neden olması
- β_2 -adrenenjik reseptörleri üzerinde agonistik etkisi olan β_1 -adrenenjik reseptör antagonist... Seldiprolol
- α_1 ve β adrenenjik reseptörleri bloke eden ve kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ilaç... Karvedilol
- Prazosin + pindolol kombinasyonu aynı etkiye sahip ilaç hangisidir... Alfa + beta reseptör blokajı yapan labetololdur.
- Adrenenjik beta reseptör antagonist ilaçların kullanımı alanları...
 - Hipertansiyon tedavisi,
 - Hipertiroidizm,
 - Stabil anjina nöbetlerinin profilaksisi,
 - Miyokart enfarktüsünün sekonder profilaksisi
- Dikkat: akut migren atığında kullanılmazlar.
- Kırk sekiz yaşındaki kadın hasta, ellerinde 20 yıldır ara ara tekrarlayan soğukluk ve beyazlaşma yakınmalarıyla başvuruyor. Hastanın fizik muayenesi, serolojik tetkikleri ve tırmak yatağı kapileroskopisi normal bulunuyor. Hipertansiyonu da olan bu hastada, aşağıdaki antihipertansif ilaçlardan hangisinin kullanılması uygun değildir... Nonselektif β -adrenenjik reseptör blokörü
- Beta blokör zehirlenmesinde kullanılan... Glukagon (kalsiyum kanal blokörü zehirlenmesinde kullanılır)
- Propranolol intoksikasyonunda kullanılabilen ve yüksek dozda kardiyak hücrelerde cAMP düzeyini yükselterek antidot... Glukagon
- Kan basıncında azalmaya neden olan α_2 adrenenjik reseptör agonisti olmayan... Midodrin, (Olanar, Klonidin, Brimonidin, Guanfasin, Metildopa)
- SS5'de α_2 agonist agonistler hangisidir... Klonidin, metildopa, guanfasin, tizanidin, deksmedetomidine
- SS5'de α_2 reseptör agonisti olan antihipertansif... Guanfasin
- Alkol yoksunluğunda kullanılan antihipertansif hangisidir... Klonidin (klonidin ve lofeksidin tüm yoksunlukların tedavisinde kullanılabılır)
- Hipertansif gebenin kullanılabileceği antihipertansif... Metildopa
- Yabancı nötronsmitter oluşturan madde... Metildopa
- Kalsiyum kanal blokörlerinin kullanım endikasyonları nelerdir... Anjina, hipertansiyon, supraventriküler taşikardi, kardiyomiopati, migren, inme, düşük tedi ve Raynaud fenomeniinde kullanılırlar.
- Subaraktan kanamalarda kullanılan kalsiyum kanal blokörü hangisidir... Nimodipin. (Günümüzde cevabı nikardipin ve verapamil.)
- Nifedipin ve benzeri kalsiyum kanal blokörü ilaç verilen hastalarda sıklıkla görülen yan etki... Periferik ödem (Taşikardi 2. en sık görülen yan etkidir).
- Miyokart enfarktüsünün hemen sonrasında tedaviye yerli olmayan... Nifedipin (Kullanılanlar: Morfin, lidokain, nitroglicerinin, aspirin)

- Proteinürisi, hipertansiyonu ve tip II diyabeti olan erişkin bir erkek hastada; serum üre, kreatinin ve potasyum düzeyleri normal sınırlarda bulunuyor. Başka patolojik bulgusu olmayan bu hastada, tedavide aşağıdaki anti-hipertansif ilaç gruplarından hangisinin öncelikli seçilmesi en uygundur... Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
- Damar düz kasında potasyum kanallarını açan antihipertansif hangisidir... Minoksidil. Diğer potasyum kanal açıcılar diazoksid ve kromokalmidir.
- Direk etkili vazodilatör ilaç hangisidir... Hidralazin. Grubun diğer üyeleri minoksidil ve diazoksittir.
- Yapı olarak tiiazide benzeyen antihipertansif hangisidir... Potasyum kanal açıcı diazoksiddir
- Lupus benzeri tablo yaratan ilaç hangisidir... Hidralazin. Diğer lupus yaratan ilaçlar Fenitoin, metildopa, INH, penisilamin, prokainamid, asebutolol, hidralazin, sülfonamidler, labetalol
- İnsülin salınımını baskılayan ve su tutulumuna neden olan antihipertansif hangisidir... Diazoksit.
- En kısa etkili antihipertansif... Sodyum nitroprusid (3'dakika)

17. PERİFERİK VAZODİLATÖRLER

- Fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin nitrovazodilatörlerle birlikte kullanılmamasının nedeni... Kan basıncını aşırı düşürmeleri
- Fosfodiesteraz 5 (PDE-5) enzim inhibitörlerinin hangisiyle birlikte kullanımı uygun değildir... Nitrovazodilatörler
- c GMP'ye özgü fosfodiesteraz inhibitörü ilaç hangisidir... Sildenafil (Fosfodiesteraz 5 inhibitörü)
- Düğerler; avanafil, tadalafil, vardenafildir.

18. ANTIARİTMİK İLAÇLAR

- Sınıf I grubuna dahil olan antiaritmik ilaç... Prokainamid. Düğerler; kinidin, dizopiramid
- Benign prostat hiperplazisi ve glokoma olan bir hastada, kullanılmaması gereken antiaritmik ilaç... Disopiramid
- Lidokainin özelliklerini nedir... Ventriküler aritmi ve digital zehirlenmesi tedavisinde kullanılır, lokal anestezi etkisi vardır, karaciğerde metabolize edilir, oral kullanılmaz.
- Pacemaker aktiviteyi etkilemeyen antiaritmik hangisidir... Adenozin. Düğerler; dofetilid, ibutilid, vernakalant
- AV nodu en fazla baskılanan kalsiyum kanal blokörü... Ventriküler fibrilasyon tedavisinde kullanılan ilaç... Amiodoron, lidokain, prokainamid
- AV nod refrakter periyodu uzatan ilaçlar hangileridir... Adenozin, beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, dijital
- Bir polimorfik ventriküler taşikardi türü olan "torsades de pointes" in önlenmesinde ve akut tedavisinde intravenöz yoldan kullanılan antiaritmik ilaç... Magnezium sülfat

20. DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- Hipolipidemik etkili ilaçlar hangileridir... Statinler, nikotinic asit, fibratik asit türevleri (gemfibrozil, klofibrat), ezetimib, probukol, torcetrapib ve tiroid hormonu.

- Nitrat bileşikleriyle ilgili ifadelerden yanlış olan... Azarteriollerdeki gevşetici etkisi venlerdekinden daha fazladır.
- Doğru olanlar: Etkileri nitrik oksit aracılığı ile olur. Guanilat siklazı aktive ederler. Tüm düz kaslar üzerine gevşetici etkileri vardır. Miyokardın oksijen gereksinimini azaltırlar.
- Nitroglicerinin kontrendike olduğu hastalıklar hangisidir... Kor pulmonale. Düğer kontrendikasyonlar: KTBAS, siyanotik hastalıklar, kardiyomyopati. Sağ MI ve sildeafille birlikte kullanımda önemli kontrendikasyonla rındandır.
- Nitratların etki mekanizması nedir... Guanilat siklaz enzimini stimüle eder.
- En uzun etkili nitrat hangisidir... İzosorbid mononitrate (Günümüzde cevap: Pentaeritriol tetranitrat)
- Anjina tedavisinde taşıyıcı yapan ilaç... Nitrat
- Anjina tedavisinde kullanılan nitratların istenmeyen etkisi nedir... Refleks kontraktilitte artışı ve taşıyıcı. Nitrat bileşikler... Venülleri arteriyollere göre daha fazla gevşetir.
- Antianjinal etki olan ivabradinin etki mekanizması... Hiperpolarizasyonla aktive olan katyon kanallarının inhibisyonu
- Geg sodyum akımlarını inhibe ederek antianjinal etkililik gösteren ilaç... Kanolazin

19. ANTIANJİNAL İLAÇLAR

Kontrendike Olan İlaç	Hastalık
Flekainid / Dizopiramid	Kalp yetmezliği
Sinus veya AVN disfonksiyonu	
Dijital / beta-blokör / verapamil, diltiazem / Amiodaron	
WPW sendromu	
Dijital	
Na-blokörleri / Amiodaron	
Aort stenozu	
Bretilyum	
MI hikayesi	
Flekainid	
Adenozin	
Kardiyak transplant	
Kinidin	
Dizopiramid	
Artirit	
Akciğer hastalığı	
Amiodaron	
Verapamil	
Tremor	
Astım / hipoglisemi / periferik vasküler hastalık	
Beta-blokör / Propafenon	

21. ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

- **HM6CoA** reduktaz inhibitörü olan lipit düşürücü hangisidir... Lovastatin, Statinlerin (lovastatin, simvastatin, pravastatin) etki mekanizması HM6CoA reduktaz inhibisyonudur.
- **On ilaç olan statin...** Simvastatin, Lovastatin HM6-KoA reduktaz inhibitörü kullanan bir hastada plazma seviyesinin yükselmesi daha olası olan ilaç... Kreatin kinaz
- **Karaciğer sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilmeyen statin...** Pravastatin renal yolla atılır.
- **Statin kullanan kişilerde birlikte kullanıldığında miyopati riskini artıran ilaç...** Verapamil, amiodaron
- **Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ve peroksizom proliferatif aktif reseptör alfa bağlayarak etki eden lipit düşürücü...** Fibratlar (gemfibrozil, fenofibrat, klofibrat, bezafibrat)
- **Ağır hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaç hangisidir...** Gemfibrozil
- **Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin artırıcı etkisi en fazla olan...** Niasin
- **Bagırsakta safra asitlerini bağlayarak etki gösteren hipolipidemik etki ilaç hangisidir...** Kolestramin
- **Homozigot ailesel hiperkolesterolemide tedavisinde kullanılan ve apoB100 mRNA'sını hedefleyen antisense oligonükleotit...** Mipomersen
- **Evelocumab karaciğerde LDL reseptörlerinin yıkılımını azaltarak LDL seviyesini azaltan maddedir...** Evolocumab
- **Lipit metabolizması bozuklukları tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili doğru olanlar...**
 - **Klofibrat plazma trigliserid düzeylerini azaltır.**
 - **Kolestipol bagırsaklarda safra asidi atılımını artırır.**
 - **Ezetimib bagırsaklarda kolesterol emilimini azaltır.**
 - **Niasin plazmada HDL-kolesterol düzeylerini artırır.**
 - **Yanlış olan:** Atherosclerotic hepatostilerde LDL-kolesterol reseptör ekspresyonunu azaltır.

- **Heparinin etki mekanizması ile ilgili...** Antitrombine bağlanarak etki gösterir, Faktör X'yi inhibe eder, Trombin-antitrombin reaksiyonunun hızını artırır, Koagülasyon proteazlarının antitrombin ile inhibisyonunu katilize eder.
- **Doğru olanlar:**
 - **Antitrombine bağlanarak etki gösterir**
 - **Faktör X'yi inhibe eder**
 - **Trombin-antitrombin reaksiyonunun hızını artırır**
 - **Koagülasyon proteazlarının antitrombin ile inhibisyonunu katilize eder.**
- **Heparinle ilgili doğru olanlar...**
 - **Antikoagulan etkisi ilaç kesildikten sonra birkaç saat içerisinde ortadan kalkar**

22. ANTİTROMBOSİTİK İLAÇLAR

- **Plazmadan başlıca retiküloendotelial sistem aracılığıyla temizlenir**
- **Antikoagulan etkiyi protomün sülfat ile geri dönülebilir**
- **Acil antikoagulan tedavi gerektiren durumlarda seçilmesi gereken bir ilaçtır.**
- **Yanlış olan doz artırsada yarı ömür sabittir.**
- **Heparinin antidotu nedir...** Protamin sülfat
- **Protamin sülfat tarafından etkiyi geri döndürülemeyen...** Fondaparinux (Döndürülenler: Heparin, DDAH (daltaparin), enoksiparin)
- **Antitrombin etkililiğinden bağımsız etki gösteren ve doğrudan trombinin aktif bölgesine bağlanan trombin inhibitörü...** Lepirudin
- **Bivalirudin doğrudan trombinin aktif bölgesine bağlanarak antikoagulan etkililik gösteren ilaçtır.**
- **Venöz trombozis ve pulmoner emboliizm başlangıcında ve profilaksisinde kullanılan fondaparinux'un etki mekanizması...** Antitrombin aracılı Faktör Xa inhibisyonu
- **Oral yolla kullanılan antikoagulan etki ilaç...** Dabigatran (direkt trombin inhibitörüdür)
- **Warfarinin antikoagulan etki mekanizması...** Protrombin karboksilasyonunun inhibisyonu
- **Yanlış olanlar:** Trombinin aktivasyonu, K vitamini redüksiyonunun aktivasyonu, Antitrombin III'ün aktivasyonu, Protein C dekarboksilasyonunun inhibisyonu
- **Oral antikoagulan kontrendikasyonları nelerdir...** Üriner sistem tümörleri, özafagus varisleri, vasküler retinopati, peptik ülserdir. Atrial fibrilasyonu oral antikoagulan kullanımı için kontrendikasyon değildir.
- **Oral antikoagulan etkiyi kinetik olarak arttıran ilaçlar hangileridir...** Metronidazol sitokrom P450 enzimlerini inhibe eder (simektidin ve kloramfenikol gibi) etkililiği artırır.
- **Kumarinin etkisini azaltan ilaç...** Rifampisin, Etkiyi azaltan diğer ilaçlar: barbitülat, giseofulvin, K vitamini.
- **Kumarinin etki mekanizması nedir...** Glutamat yan zincirlerinde karboksilasyon yapan K vitaminiin aktivitesini engeller.
- **Phtiazma faktör yıkılımını arttırarak antikoagulanların etkiyi arttırır...** Tiroid hormonu, Tirotoksikozda dozu azaltmak gerekir.
- **Oral antikoagulan kullanan hastada kullanabilen non steroid... Asetaminofen**
- **Birlikte kullanıldığında warfarinin antikoagulan etkisini artıran ilaç...** 3. Kuşak sefalosporinler
- **Oral yolla kullanılan direkt etki ilaçlar 10a inhibitörü...** Rivaroksaban vb.
- **Oral yoldan kullanılan direkt trombin inhibitörü bir ilaçtır...** Dabigatran

- **Aspirinin antiagregan etkisi neye bağlıdır...** Siklooksijenaz enzim inhibisyonu sonucu tromboksan A2 üretiminin baskılanması.
- **Tromboksan sentaz inhibisyonu yapan ilaçlar...** Dazoksiben, Diğer inhibitörler: nikitindol, anegralid.
- **Trombositler üzerinde bulunan glikoprotein IIb/IIIa reseptör kompleksini uyarırlar...** Fibrinogen, Vitronektin, Fibronektin, von Willibrand faktörü (Uyarımayan: Tirofiban).
- **Trombositlerdeki Gp IIb-IIIa reseptör kompleksini bloke ederek antitrombotik etki gösteren ilaç...** Tirofiban (Diğerleri: Absiksimab, Eptifibatide)

23. FİBRİNOLİTİK

- Trombositlerde P2Y₁₂ reseptörleri aracılığıyla etki eden (antagonistlik) antitrombositik ilaç... Prasugrel, tiklopidin, klopidoğrel, kangrelo, ticagrelor

- Plazminojen aktivasyonunu engelleyen lizin antimetaboliti nedir... Aminokaproik asit ve Traneksamsik asit
- Plazminojeni, plazmine çeviren faktör... Streptokinaz, Döğleri tPA, urokinaz, kallikrein
- İlaçlardan hangisi fibrinolitik amacıyla kullanılır... Retepaz

24. ANTİFİBRİNOLİTİK İLAÇLAR

- Fibrinolitik tedavi sırasında oluşan kanamayı engellemek için kullanılan... Aminokaproik asit, traneksamsik asit, aprotinin

25. ANEMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR VE BÜYÜME FAKTÖRLERİ

- Pernisizöz aneminin tedavisinde tercih edilen... Parenteral vitamin B₁₂
- B₁₂ vitaminiyle ilgili doğru olan... İleumdan aktif transportla emilir
- Yanlış olanlar:
 - İntravenöz yoldan uygulanması tercih edilir
 - Eksikliği göğü zaman zaman diyetle yetersiz alınmasına bağlıdır
 - Dihidrofolat redüktaz enziminin kofaktörüdür
 - Eksikliğinde gelişen nörolojik bozukluklar folik asid kullanımıyla düzeltilir
- Trombositopeni tedavisinde kullanılan sitokin... İnterlökin-11
- Eritropoietin, darbepoietin gibi eritrosit yapımını uyaran ilaçlarla ilgili olarak doğru olanlar...
 - Kronik böbrek hastalıklarına eşlik eden aneminin tedavisinde kullanılırlar
 - Bazı kanser kemoterapilerinde eritrosit transfüzyon gereksimini azaltmak için kullanılırlar
 - Demir eksikliği gelişmesine neden olabılırler. HIV enfeksiyonunun tedavisinde verilen zidovudin ile oluşan aneminin tedavisinde kullanılırlar
 - Tromboz riskini artırılır
- Trombositopenik hastalarda, trombopoietin reseptörlerini aktive ederek trombosit sayısını artıran ilaç... Romipostim ve Eltromopodag
- Granülosit koloni-uyarıcı faktör ile ilgili doğru olanlar...
 - Rekombinant yöntemlerle üretilir
 - Yoğun kemoterapi ile oluşan AIDS hastalarında zidovudin kullanımına bağlı gelişen nöropeninin tedavisinde kullanılırlar
 - Nöropenili hastada bakteriyel enfeksiyonlara bağlı morbiditeyi azaltır
- İnsan rekombinant granülosit-makrofa koloni stimüle edici faktörü olan ve nöropeni tedavisinde kullanılan ilaç... Sargramostim
- Granülosit koloni stimüle edici faktör reseptörlerini uyaran ve konjenital nöropeni, siklik nöropeni, miyelodisplazi ile aplastik anemi tedavisinde kullanılan rekombinant bir ilaç... Filgrastim

26. HİPOTALAMİK VE HİPOFİZER HORMONLAR

- GnRH analogları arasında en potent olan hangisidir... Histrelin, gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) agonistleri, santral erken puberte ve prostat kanseri tedavisinde kullanılır
- Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) antagonist... Ganireliks, Döğleri... Setoreliks, abareliks, degareliks
- SSS ve GİS'den salınarak diğer hormonların salınımını baskılayan hormon hangisidir... Somatostatin
- Gİ salınımını baskılayan karşınoid sendrom tedavisinde kullanılan ilaç hangisidir... Oktreotid (somatostatin preparatı)
- Gİ'nin etkilerine aracılık eden madde hangisidir... IGF-1 (somatomedin C)
- Büyüme hormonu (GH) salınımını etkileyen faktörler hangileridir... Dopaminerjik uyarılar (bromokriptin), somatostatatin ve analogu ilaçlar (oktreotid)
- Akromegali tedavisinde kullanılan büyüme hormonu reseptör antagonisti... Pegvisomant
- Büyüme geriliği olan ve büyüme hormonu reseptörlerinde mutasyon bulunması nedeniyle ekzojen büyüme hormonu tedavisine yanıt vermeyen bir hastanın tedavisinde kullanılması uygun olan ilaç... Mekasermin
- ADH: Etkileri ve Reseptörleri Etkileri Reseptörleri...
 - Antidiüretik etkiler Renal V2 reseptörü → GS → cAMP → Su tutulumu
 - Vazokonstriksiyon V1 reseptörü → Gq → IP3 → Sarkoplazmik retikulum → Ca²⁺ salınımı
 - Trombosit agregasyonu; V1 reseptörü
 - Faktör VII ve von Willebrand faktör salınımı; Ekstrasrenal V2 reseptörleri
 - ACTH salınımı; V1b reseptörü
- Vazopressin preparatlarının kullanılmamasının uygun olmadığı durum... Nefrojenik diabetes insipidus
- Uygun olduğu durumlar: Von Willebrand hastalığı, Ösofagus varis kanamaları, Enürezis nokturna, Postoperatif ileus
- Vazopressin ve analogları hangisinin tedavisinde kullanılmaz... Superior mezenterik arter embolisi kullanılmaz
- Pituiter diabetes insipidus, Primer nokturnal enürezis, Hemofili A, Ösofagus varis kanamasi
- Hemofili tedavisinde kullanılan vazopressin analogu hangisidir... Desmopressin, Diğer vazopressin analogları; terlipressin, lipressin, felipressindir
- Vazopressinin antidiüretik etkilerine aracılık eden mekanizmalar hangileridir... V2 reseptör uyarısını takiben adenilat siklaz aktivasyonu sonucu cAMP artışı, topilayıcı tübüllerde suya geçirgenlik artışı

ENDOKRİN SİSTEM FARMAKOLOJİSİ

28. ADRENAL KORTEKS FARMAKOLOJİSİ

- **Steroidlerin etkileri nelerdir...**
 - Psikoz, öfori
 - Katarakt ve osteoporoz gelişimi
 - Hipertansiyon,
 - Çocuklarda büyüme baskılanması
 - Cushing sendromu ve üller aktivasyonu oluşur.
 - Lipokortin sentezini artırarak fosfolipaz A2'yi baskılar. Makrofaj fagositik aktivitesi azalır. Periferik lökosit dağılımı değişir
 - Steroid alımının ani kesilmesi adrenal yetmezlik yaratır.
 - Kaslarda protein sentezini baskılar. Kas ve ciltte atrofi yaratır.
 - Karaciğer glukoneogenez stimülasyonu, insülin artışı, glikojen sentez artışı, hiperglissemi ve lipoliz oluşur.
- **Steroidlerin inflamasyon üzerine etkileri nelerdir...**
 - Epitelizasyonu inhibe eder, nötrofil ve makrofaj migrasyonunu öler. Permeabilite artışı baskılar. Karaciğer haric protein sentezini baskılar, COX-2, IL-1, TNF alfa ve NO salınımını baskılar.
- **Steroidler hangi mekanizma ile prostaglandin sentezini baskılar...**
 - Lipokortin sentezini artırıp fosfolipazı baskılar ve arazidonik asid sentezlenmez.
- **Kolesterolden köken alan hormonlar nelerdir...**
 - Progesteron, androjenler, östrojenler, steroid ve aldosterondur.
- **Steroid hormon öncüsü olan hormon hangisidir...**
 - Progesteron
- **Progesteron etkileri hangileridir...**
 - İsi artışı, natürelizasyon, ovulasyon inhibisyonu, insülin artışı, androjenik etkiler, serviksste viskoz mukus, düz kas gevşemesi, antimitotik etkiler.
- **Androjenin idrarla atılım ürünü nedir...**
 - 17-ketosteroid.
- **Steroidlerin yararlı olmadığı durumlar nelerdir...**
 - Tikanma sarılığı ve katarakt.
- **Antiinflamatuvar etkinliği en yüksek olan kortikosteroid preparatı...**
 - Betametazon
- **Glukokortikoid etkinliği en yüksek olan ilaç...**
 - Betametazon
- **Su ve tuz tutucu etkisi olmayan kortikosteroid hangisidir...**
 - Deksaameton
- **Antiinflamatuvar etkisi olmayan preperat hangisidir...**
 - Dezoksikortikosteron.
- **Antiinflamatuvar etki güçlü daha yüksek olan kortikosteroid...**
 - Betametazon
- **Glukokortikoid preperatlarının antiinflamatuvar etki güçleri ve etki süreleri nelerdir...**
 - En zayıf kortizon ve kortizol, en kuvvetli betametazon ve deksameton.
 - En kısa etkili glukokortikoid preperatları kortizon ve kortizoldur.
 - En uzun etkili glukokortikoid preperatları betametazon ve deksameton.
- **Kolesterolden progesteron oluşumunu inhibe eden ilaç hangisidir...**
 - Aminoglutetimid. Metastatik meme kanseri ve Cushing hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçtır. 20-22 desmolaz enzimini inhibe eder. Tüm steroid sentezini baskılar.
- **Adrenal steroid sentez inhibitörleri nelerdir...**
 - Metirapon (11-beta hidroksilaz inhibitörü), aminoglutetimid, mitotan, ketokonazol, trilostan ve amfenon B'dir.

27. TIROID VE ANTITIROID İLAÇLAR

- **Vazopresin peptidlerinin V1 reseptörleri aracılığı ile olumsuzan terapötik veya profilaktik etkisi...**
 - Santral diyabetes insipidus (Oluşan etkiler: Özofagus varis kanaması, Akut hemorajik gastrit, Siklofosfamide ikincil hemorajik sistit, Ameliyat sonrası ileus).
- **ADH'n antidiüretik etkisini potansiyelize eden ilaçlar hangisidir...**
 - Klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, tiiazidler.
- **Hangisi, tiroit hormonlarının tiroit hormon bağlayan globuline bağlanmasını azaltarak total serum tiroksin düzeyini değiştirir...**
 - Androjen analogları
- **T4 ve T3'ün özellikleri nelerdir...**
 - Hücrede glikoz ve aminoasit uptakeini artırır. Mitokondride ATP üretimi artar. Na-K-ATP aza uyarak iyon transferine neden olurlar. T3, T4 den daha kısa etkili, potenttir ve reseptörlere daha yüksek afinite ile bağlanır.
- **Hipertiroid tedavisinde kullanılan ilaç hangisidir...**
 - Metimazol. Diğer ilaçlar propiltiourasil, karbimazol, iyot(lugol solusyonu), radyoaktif iyot, beta bloker, perteknetat perklorat, tiyosiyanat
- **Tiroidlerin (propiltiourasil, metimazol, karbimazol) etkileri nelerdir...**
 - Tiroit hücrelerinde iyodun oksidasyonunun inhibisyonu
 - Tiroglobulin iyodinasyonunun inhibisyonu
 - DIT ve MIT'ların keetlenmesinin inhibisyonu.
 - Periferde T4 - T3 dönüşümünün baskılanması (sadece propiltiourasil yapar).
- **Antitiroid ilaçlardan propiltiourasil ve metimazolun yan etkileri...**
 - Agranülostitoz, Döküntü, Hepatit, Artralji (Hipertansiyon yan etkisi değildir).
- **Tiroid bezine iyodür girişi inhibe ederek antitiroid etki gösteren ilaç hangisidir...**
 - Tiyosiyanat
- **Hipertiroid tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları eşleştirmelerinden doğru olanlar...**
 - Tiroit hormonlarının salıverilmesinin inhibisyonu, Metimazol
 - Tiroglobulin iyodinasyonunun inhibisyonu, Propiltiourasil
 - Periferde T4-T3 deiyodinasyonunun inhibisyonu, Tiyosiyanat
 - İyodun aktif transportunun inhibisyonu (Yanlış olan: Karbimazol - İyodürün tiroid bezine alımının inhibisyonu)
- **İyotun antitiroid etkisi nelerdir...**
 - İyotun oksidasyonunun ve depolanmasının baskılanması, tiroid bezinde proteolizis azalması ve bezin kanlanmasının azalmasıdır.
- **Guatrojen etkili ilaçlar hangileridir...**
 - Litium, fenilbutazon, barbituratlar, amiodaron, sülfonamidler, Na nitroprusiyat.
- **Tek başına kullanılmıyolan antitiroid ilaç hangisidir...**
 - İyot
- **Altmış yaşındaki erkek hasta, tirotoksik kriz nedeniyle yoğun bakım ünitesine alınıyor. Bu hastada, aşağıdaki tedavi seçeneklerinden hangisinin gastrointestimal sistemde etkili olarak dolayısıyla tiroid hormonu seviyesini azaltması en olasıdır...**
 - Kolestiramin

29. GONADAL HORMONLAR VE İNHİBİTÖRLERİ

- Steroid ve progesteron reseptör bloklerinin adı nedir...
- Mifepriston
- 17 α -hidrokisilyaz ve C-17,20-ilyaz enzimlerini inhibe ederek testosteron sentezini azaltan ve dirençli prostat kanseri tedavisinde kullanılan ilaç... Abirateron

- Östrojen pozitif meme kanseri tedavisinde ve cerrahi sonrası 2-5 yıl kullanılan, riskli yüksek olan kadınlarda kullanılması kanser gelişimini engelleyen östrojen reseptör antagonisti hangisidir... Tamoksifen. Benzer ilaç: toremifen
- Postmenopozal dönemde endometrial kanser riskini artıran... Tamoksifen
- Raloksifen ve tamoksifen meme kanseri oluşma riski yüksek hastalar tarafından kullanılabilen selektif östrojen modulatorleridir.
- Saf östrojen reseptör antagonisti... Fulvestrant
- Meme kanserinin tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörü ilaç... Letrozol
- Etki mekanizması östrojen sentezinin inhibisyonu ile ilgili olan meme kanseri tedavisinde kullanılan ilaçlar... Anastrozol, Letrozol, Eksemestan
- SS5'de östrojen reseptörlerini baskılayarak, FSH ve LH'ı stimüle eden ilaç hangisidir... Klomifen. Klomifen ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanılır.
- Oral kontraseptiflerin oluşturdugu etkilere hangileridir... Hematokrit ve sedim artışı. Açlık kan şekeri artışı, testosteron artışı ve hirsutizm.
- Oral kontraseptiflerin etkisini azaltan ilaçlar nelerdir... Ampisilin, fenitoin, rifampin ve barbituratlar.
- Östrojen analogu ilaç hangisidir... Mestranol. Diğerleri tibolon, etinil östradiol, dietilstilbestrol.
- Hangi hormonun yapısında karbonhidrat bulunur... Koryonik gonadotropin.
- İki peptid içeren hormon hangisidir... FSH, LH ve HCG'dir
- Meme kanseri oluşma riski yüksek hastalar tarafından kullanılabilen selektif östrojen modulatorleridir... Raloksifen ve tamoksifen.
- Benign prostat hiperplazisinin (BPH) tedavisinde kullanılan 5 α -redüktaz inhibitörü... Finasterid
- Androjen reseptör antagonisti hangisidir... Flutamid. Diğerleri; bikalutamid, simetidin, spiranolaktone ve siproteron asettir. Flutamid, androjen reseptörleri üzerindeki antagonistik etkisi nedeniyle metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.
- Androjen kullanımı kontrendikasyonu nedir... Erkek meme kanseri, yenidoğan dönemi.
- Androjenlerin kullanım endikasyonlarından biri olmayan... Erkek meme kanseri

30. PANKREATİK HORMONLAR VE ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

- En kısa etkili insülin hangisidir... Kristalize insülin.
- Dikkat günümüzde en kısa insülin afrezza insülin (inhaler) dir.
- En uzun etkili insülin preperati hangisidir... Protamin gliko insülin. Dikkat günümüzde en uzun insülin degludec'dir.
- Hipoglissemi nöbetinde hangisi görülmez... Deride kuruluk

31. KEMİK VE MİNERAL METABOLİZMASINI ETKİLEYEN İLAÇLAR

- Görülenler: Titreme, taşikardi, mental konfüzyon, anksiyete
- Sülfonilürelerin etki mekanizması nedir... ATP duyarlı K kanal blokajı sonucu insülin salınımı, glukagon baskılanması, insülinin periferik etkinliğinin artışı.
- AMP'ye bağımlı protein kinaz aktivitesini artırarak etki gösteren antidiyabetik ilaç... Metformin
- Biguanidlerin (metformin, buformin) yan etkileri nelerdir... Laktik asidoz
- PPAR γ selektif olarak agonistleri olan ve hedef hücrelerde insülin duyarlılığını artıran... Rosiglitazon / Pioglitazon
- İnsülinin salınımını arttırmadan periferik etki ile diyabet tedavisinde kullanılan ilaç hangisidir... Rosiglitazon, Pioglitazon PPAR gama reseptörüne bağlanarak insülin direncini baskılar.
- Hangisi diyabet tedavisinde kullanılan ve kilo artışına fazla neden olan bir ilaçtır... Pioglitazon
- Kanjesterif kalp yetmezliği ve tip 2 diyabeti olan bir hastada, yan etki olarak periferik ödem oluşturdugu için kullanılması riskli olan oral antidiyabetik... Rosiglitazon
- Alfa glisidaz inhibitörü Akarboz, miglitol, vogliboz hangisidir... Akarboz, miglitol, vogliboz
- İlaçlardan hangisi, "glukoza bağımlı" insülin salgılanmasını artırır... Eksestatid.
- Diğerleri: GLP-1 agonistleri (eksestatid, liraglutid) ve DPP-4 inhibitörleri (Staglitidin, saksaglitidin vb.)
- Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti antidiyabetik ilaç... Liraglutid
- Eksestatid ve liraglutid ile ilgili doğru olanlar... Pankreas beta hücrelerinde glukagon benzeri polipeptid-1 reseptörlerini uyarırlar.
- Liraglutid ve eksestatid, metformin ile birlikte kullanılabılır.
- Pankreas beta hücrelerinde glukagoza bağımlı insülin sekresyonunu artırırlar.
- Pankreas beta hücrelerinde insülinin sentezini artırırlar.
- Yanlış olan: Eksestatid, liraglutiddan daha uzun etkilidir.
- Dipeptid peptidaz-IV (DPP-IV) enziminin inhibe edilmesi ile oluşan antidiyabetik etkililik... Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) yıkımının azalması
- Antidiyabetik ilaçlardan hangisi dipeptid peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü... Sitagliptin
- Amilin analogu olup amilin reseptörlerine bağlanarak etki gösteren antidiyabetik ilaç... Pramlintid
- Hem tip 1 hem tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan antidiyabetik ilaç... Pramlintid. Diğer ilaç; insülin
- Proksimal tübüldeki sodyum-glukoz transporter 2'yi (SGLT-2) inhibe ederek glukoz reabsorpsiyonunu önleyen ve tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaç... Dapagliflozin
- Hangisi hipokalsemi tedavisinde kullanılabılır... Kalsitriol

TIBBİ FARMAKOLOJİ: İnsan-ilaç ilişkisi üzerine yoğunlaşmıştır ve 2 önemli alt bölüme ayrılır:

- **Farmakokinetik:** İlaçların emilim (absorpsiyon), dağılım, metabolizma (biyotransformasyon) ve atılımını vücudun ne şekilde etkilediğini inceler. Diğer bir deyişle biyolojik sistemin (insanın) ilaç üzerine olan etkisini inceler.
- **Farmakodinami:** İlaçların biyokimyasal ve fizyolojik etkileri ile onların etki mekanizmalarını inceler. Diğer bir deyişle ilacın biyolojik sisteme (insana) etkisini inceler. Örneğin: **İlaç-reseptör, ilaç-enzim, membran transport sistemlerinin** ilaçlar tarafından etkilenmesi, veziküllerin boşaltılması, ilaçların sinaptik geri alımı baskılanması gibi.

FARMAKOKİNETİK

- **Absorpsiyon:** İlacın uygulandığı yerden **kan** veya lenf dolaşımına girebilmesi amacı ile **emilmesi** olayıdır (ilaç doğrudan kana verilmeyi ise).
- **Dağılım (= Distribüsyon):** İlacın hedef **dokuya** ulaşdırılmasıdır.
- **Metabolizma (Biyotransformasyon):** İlaç moleküllerinin vücutta uğradığı değişimdir. Bir ilacın vücut içerisinde metabolize olması, ilaç etkisini sonlandıran ya da başlatan (ön-ilaçlar için) bir mekanizma olabilir. Bazı ilaçlar ise vücutta hiç metabolize olmadan, doğrudan elimine edilebilirler (iltıyum gibi).
- **Eliminasyon:** İlaç aktif moleküllerinin kan dolaşımından ya da vücuttan çıkmasıdır.

ABSORPSİYON (EMİLİM)

İlaçların biyolojik membranları geçişleri

1) Pasif Transport

- **Pasif difüzyon:** İyonize halde olmayan ilaç moleküllü, serbest fraksiyonu eşitleninceye kadar konsantrasyon gradiyenti boyunca membran dan geçiş gösterir. İyonize fraksiyonu Henderson-Hasselbalch denkleminde uygun şekilde geçiş gösterir.
- **Kolaylaştırılmış difüzyon:** Taşıyıcı aracılı mekanizmadır. **Plasma membranındaki proteinler** ile olur. Elektrokimyasal gradiyenti aracılığı ile katyon transporter (OCT), geçitli solütler, tiamin, metforminin gibi maddelerin taşınmasından sorumludur.
- **Parasellüler transport:** Hücreler arası boşluklardan geçiş olur.

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 inançlar açısından "yasak" ve "haram" dır. Kuli hakıdır ve TUSDATA ya da emeği geçen herhangi bir yazarımız, kuli hakkını hiçbir şekilde helal etmeyeceğini ve bir geçit "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayının fayda etmemesini gönlünden dilediklerini açıkça deklar etmektedir.

Bu esere geçtikten itibaren ilahî olan öğretiler, şubelerimize yazılı başvurusu da deklare ediyoruz. Durumunda, iyi niyetli ve cömertçe hediye etmeye hazır olduğumuzu da deklare ediyoruz.

Mülkiyet hakkına tecavüz ne kadar gülmeye, mülkiyet hakkına saygı da o kadar asil bir duruştur.

TUSDATA

2) Aktif Transport: Enerji gerektirir, doyurulabilir ve selektiftir, ko-transporterlar tarafından kompetitif inhibisyonu uğrayabilir. Elektrokimyasal gradiyente karşı yönde solütlerin taşınmasını sağlar. Na-K ATPaz, ABC ailesi üyesi p-glikoprotein, DAT (dopamin transporter), SERT (serotonin transporter), NET (norepinefrin transporter), dopamin, norepinefrin, serotonin transportu örnekle verilebilir.

Membranlarda transport mekanizmaları				
Mekanizma	Yön	Enerji gereksinimi	Taşıyıcı	Doyurulabilirlik
Pasif difüzyon	Konsantrasyon gradiente boyunca	Yok	Yok	Yok
Kolaylaştırılmış difüzyon	Konsantrasyon gradiente boyunca	Yok	Var	Var
Aktif transport	Konsantrasyon gradiente karşı	Var	Var	Var

Özel Taşıyıcılar

ABC taşıyıcı: Adenozin trifosfat (ATP)'ye bağlandıkları için ABC ailesi (ATP-binding cassette) olarak adlandırılır. Bu grupta **P-glikoprotein** bulunur. Yabancı maddeleri hücre dışına atan bir efflux pompasıdır. **Multidrug resistance tip 1 (MDR1)** geni tarafından kodlanır. Aktif transport süreçlerinde yer alırlar.

SLC (Solute Carrier) taşıyıcı: ATP kullanmayan bunun yerine iyon gradiyentini kullanan ayrı bir transporter ailesidir. Periferik ve santral dokularda **norepinefrin, dopamin ve serotonin** gibi nörotransmitterlerin, sodyum akımı boyunca veya bazen ters yönde **sodyum bağımsız** olarak taşınmasından sorumludurlar. Böbrekteki organik katyon taşıyıcılar (OCT) ve organik anyon taşıyıcılar (OAT) SLC ailesinin üyeleridir. Metformin OCT1 ile hepatositlere, OCT2 ile de böbrek tübüllerinde sekrete edilir. Genellikle kolaylaştırılmış difüzyon süreçlerinde rol oynarlar.

Norepinefrin transporter (NET): SLC6A2

Dopamin transporter: SLC6A3

Serotonin transporter: SLC6A4

Gaba transporter: SLC transporterları olan GAT1, GAT2, GAT3 (GAT1 antiepileptiklerin hedefidir)

ABSORPSİYONU BELİRLİYEN FAKTÖRLER

İlaç molekülünün fizikokimyasal özellikleri:

Farmasötik şekil ve çözünü:

- Tablet, draje gibi katı farmasötiklerdeki ilaçların absorpsiyonundan önce bunların ilk olarak parçalanması (disintegrasyon) ve daha sonra da bu parçaların mide ve bağırsak sıvılarında çözünmesi (dissolüsyon) gereklidir.
- **Absorpsiyon hızı açısından:** Çözelti > Emülsiyon > Süspansiyon > Kapsül > Tablet

- Bazen bir ilacın absorpsiyonunu yavaşlatıp etki süresini uzatmak için, kullanılan çözünürler yardımcı ile, suda çözünmeyen ilaçlar suda çözünmeyen esterleri haline getirilirler (**benzatin penisilin gibi**).

Molekül büyüklüğü:

- Molekül büyüklüğü arttıkça absorpsiyon yavaşlar.

Konsantrasyon: İlacın uygulandığı yerdeki konsantrasyonu veya membranlar arası **konsantrasyon farkı** yüksek olursa, absorpsiyonu genellikle daha hızlı olur.

İlacın Farmakolojik Özellikleri: Bazı ilaçların farmakolojik özellikleri emilim hızını etkileyebilir. Örneğin vazokonstriktör ilaçlar uygulandıkları yerden geçen kan akımını azaltarak kendi absorpsiyonlarını azaltırlar.

Lipofilité: Bir ilacın hücre membranının lipit ortamında çözünme eğiliminin ölçüsü lipit / su partitsyon (dağılım) katsayısı olarak ifade edilir. Bu katsayı ne kadar büyükse hücre membranından absorpsiyon hızı o kadar fazladır; çünkü lipide çözünürlük o kadar artmıştır.

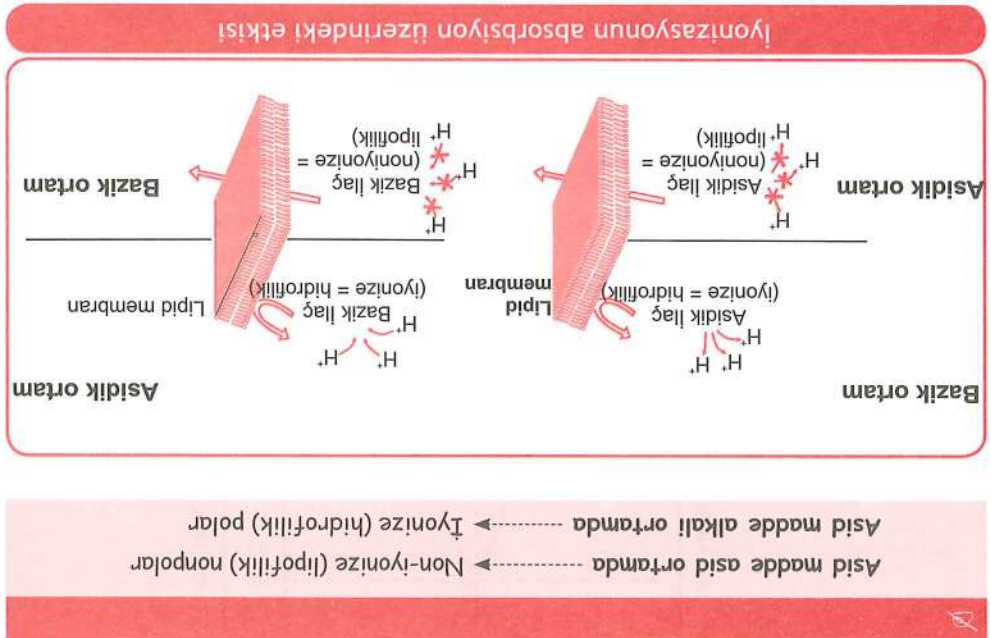
• Farmakolojik açıdan maddeler lipofilik ve hidrofilik olmak üzere ikiye ayrılır. Lipofilik maddeler yağda, hidrofilik olanlar ise suda yüksek oranda çözünür.

İyonizasyon:

• **Asidik ilaçlar** ortama hidrojen iyonu vererek, **bazık ilaçlar** ise ortamdaki hidrojen iyonu alarak iyonize olurlar.

• Asidik ilaçlar asidik ortamda, bazık ilaçlar bazık ortamda non-iyonize haldedirler; yani absorpsiyonları daha fazladır, çünkü iyonize olduğunda membranları geçemezler.

Asid maddeler asid ortamda -----> Non-iyonize (lipofilik) nonpolar
Asid maddeler alkali ortamda -----> İyonize (hidrofilik) polar



İyonizasyonun absorpsiyon üzerindeki etkisi

• **Lipofilik** ya da **hidrofilik** olmak, ortamın pH'sına göre değişiklik gösterir. Zayıf asid ve bazların sulu ortamda iyonize olma oranları, ortamın pH'sı ve ilacın pKa (=iyonizasyon sabiti = -log Ka) değeri ile ilgilidir. Bu oran Henderson-Hasselbach denklemi ile saptanır.

• **pKa (iyonizasyon sabiti):** İlaç moleküllerinin iyonize ve non-iyonize formlarının birbirine eşit olduğu pH değeridir. pKa absorpsiyonu etkiler.

• **Henderson – Hasselbach eşitliğinde,** ilaçlar, pKa değerlerine eşit pH'larda %50 iyonize ve %50 non-iyonize durumda bulunurlar. **Örneğin,** zayıf organik asidik yapıda bir ilacın iyonizasyon sabiti (pKa) 2.5'dir. İnce bağırsaklarda pH'nın 3.5 olduğunu varsayarsak, oral uygulanan bu ilacın yüzde kaçını bağırsaklarda non-iyonize (lipofilik) formda bulunur sorusunun cevabını arayacak olursak:

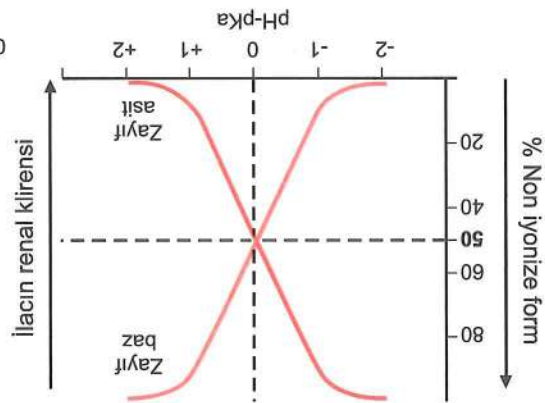
➤ Ortam pH'sı pKa değerine göre 1 ünite daha alkali olursa (pH 3.5) asid ilacımızın %10'u non-iyonize, %90'ı iyonize formda bulunur.

➤ Ortam pH'sı pKa değerine göre 2 ünite daha alkali olursa (pH 4.5) asid ilacımızın %1'i non-iyonize, %99'u iyonize formda bulunur.

İyonizasyon sabiti (pKa) değeri 2.5 olan örnek asidik ilacın, pH'a bağlı iyonizasyon oranları

Ortam pH'ı	İyonize ilaç Oranı (%)	Noniyonize ilaç Oranı (%)
0.5	1	99
1.5	10	90
2.5	50	50
3.5	90	10
4.5	99	1

İlacın iyonizasyon sabiti ve ortam pH'ı arasındaki ilişki



Asidik ve bazik ilaçlar

Asidik ilaçlar	Bazik ilaçlar
- Fenobarbital - NSAİ - Sülfonamidler - Sülfonamid türevi diüretikler (Furosemid/Tiazid/Asetazolamid) - Ampisilin (Penisilin) - Sefalosporinler - Varfarin - Teofilin - Penisilamin - Levodopa - Metotreksat - Fenitoin - Propiltiourasil - Klorpropamid / Tolbutamid - Etakrinnik asid	- Amfetamin, Kokain, Opiyatlar - Nikotin - Trisiklik antidepresanlar - Nöroleptikler - Antihistaminikler - Striknin - Lokal Anestezikler - Diazepam - Atropin / Skopolamin - Fizostigmin / Pilocarpin - Klonidin - Propranolol - Amiodaron - Aminoglikozid / Ertromisin - Kinin / Kinidin / Klorokin - Prokainamid - Sempatomimetik aminler / Dopamin / Serotonin / Histamin - Amilorid

İdrar bazikleştirilirse, böbreklerden atılımları artar	İdrar asitleştirilirse, böbreklerden atılımları artar
İdrar kalevileştiren maddeler: • Sodyum bikarbonat • Sodyum laktat	İdrar asitleştiren maddeler: • Asid • Askorbik asid • Amonyum klorür • Metionin • Arginin hidroklorür

İyon tuzacı

- Pasif difüzyona uygun bir membranla ayrılmış iki kompartmanda eğer pH farkı varsa, bu farka bağlı olarak ilaçlar daha fazla iyonize olmasına uygun olan kompartmanda toplanma eğilimindedirler. İyonize olduğunda lipit membranları geçemeyecekleri için, bulundukları kompartmanda "tuzaklandıkları" söylenebilir. Bu olaya iyon tuzacı denir.
- İyon tuzajından en fazla faydalanan durum ilaç zehirlenmeleridir. Örneğin asid bir madde ile zehirlenmede idrar alkali yapılır. Böylelikle tübüler sistemde asid maddenin iyonizasyonu artırılmış olur. Yani asid madde tübüler sistemde hidrofilik olarak bulunur. Hidrofilik olduğu için de vücutta reabsorbe edilemez ve idrarla vücuttan atılır.

İlaçın veriliş yeri ile ilgili biyolojik faktörler

- İlaçın verildiği doku içinden geçen kan akımının hızı: Kan akımının azalmasına neden olan durumlarda (şok, hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, lokal anesteziyelerin adrenalinle kombinasyonu, mikşödem ve arter tıkanıklıkları gibi) absorpsiyon hızı azalır.
- Absorbe eden yüzeyin genişliği ve geçirgenliği: İlaç ne kadar geniş bir yüzeye uygulanmışsa, absorpsiyon da o kadar hızlı olur.
- İlaçın absorpsiyon alanı ile temas süresi: Wide boşalmasını geciktiren durumlarda ilaçlar (metoklopramid) ise absorpsiyon hızlandırılabilir. Dişare hızlandırılan ilaçlar (atropin) ilaç absorpsiyonunu geciktirebilir. Wide boşalmasını azaltıcıları etkilerli mevcuttur.

Wide boşalma hızındaki değişiklikler

Wide boşalma hızını geciktirenler	• Antikolinergikler (atropin) • Morfin türevleri (difenoksilat, loperamid)
Wide boşalma hızını artıranlar	• Metoklopramid • Domperidon • Makrolidler • Betanekol

Bağırsak motilitesinin değişmesi: Dişarede absorpsiyon miktarı azalır.

Gıda-ilaç etkileşimi: Absorpsiyon oranından çok absorpsiyon hızını değiştirir ve özellikle tek doz ilaç kullanımında önemlidir (etkili konsantrasyona ulaşma hızı bakımından).

Hasatlıklar: Malabsorpsiyon, gastrektomi, bağırsak rezeksiyonu gibi.

PRESİSTEMİK ELİMİNASYON VE KAÇIŞ YÖNTEMLERİ

Presistemik eliminasyon (= ilk geçiş etkisi)

- Gastrointestinal sistemden emilen ilaçlar öncelikle karaciğere gelirler.

- Karaciğer, ilk geçiş sırasında bazı ilaçları büyük oranda parçalar ve sistemik dolaşıma çok düşük miktarlarda geçmesine neden olur. Yani ilacın biyoyararlanımı belirgin olarak azalır. Bu olay **presistemik eliminasyon**dur.

İlk geçiş eliminasyonuna uğrayan ilaçlar:

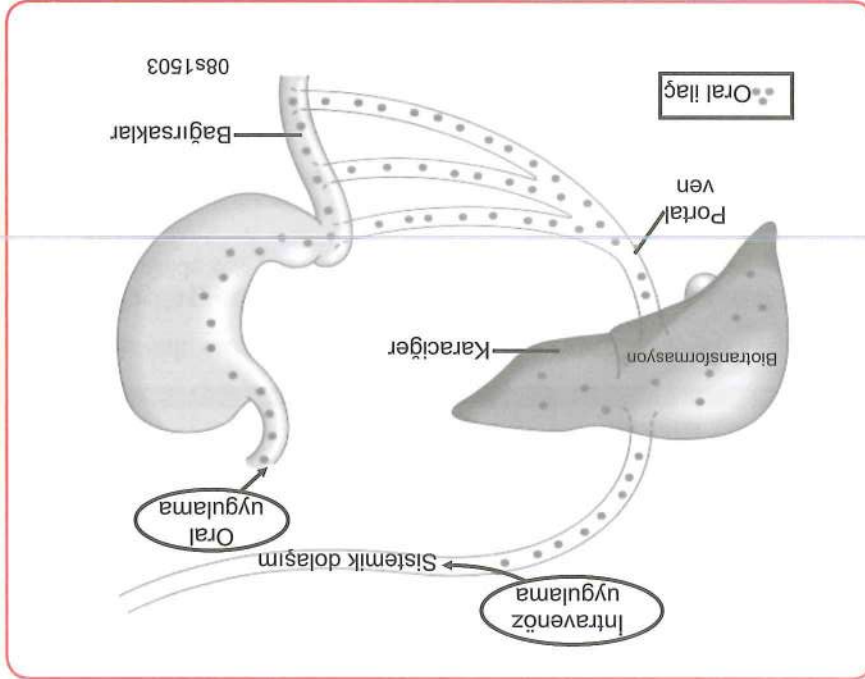
- Fazla lipofiliktir.
- Absorpsiyonları %100'e yakındır.
- Sistemik biyoyararlanımları düşüktür.
- Oral ve parenteral dozları arasında büyük fark vardır. En iyi örnek de **propранолol**dür.

Presistemik eliminasyon örnekleri

- Karaciğerde presistemik eliminasyon örnekleri**
- Beta blokörler: **Propранолol**, **Labetalol**, **Metoprolol**
 - Narkotik analjezikler ve antagonistleri: **Morfin**, **Naloksan**
 - Trisiklik antidepressanlar: **Amitriptilin**, **Imipramin**, **Nortriptilin**
 - Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar: **Aspirin**
 - Steroidler: **Kortizol**, **Budesonid**
 - Antianginaliler: **Nitritler**, **Nitrogliserin**
 - Lidokain, Verapamil, Diltiazem
- Bağırsak mukozasında presistemik eliminasyon örnekleri**
- Metildopa, Levodopa
 - Progesteron, Testosteron
 - Klorazepat, Klorpromazin, Siklosporin, Klonazepam, Midazolam
- Bronş mukozasında presistemik eliminasyon örnekleri**
- Izoprotorenol
 - Nikotin

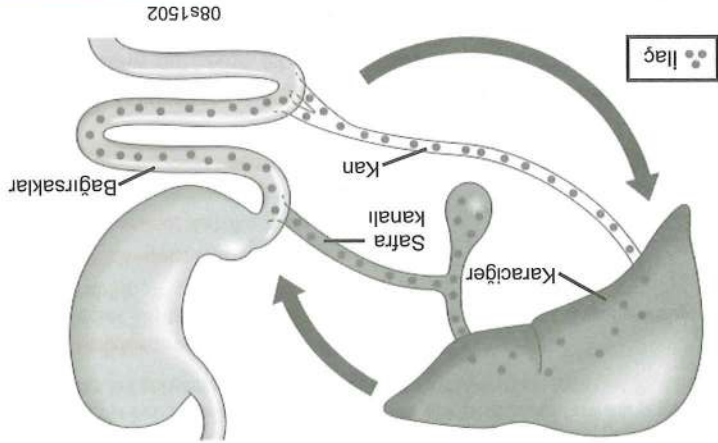
Presistemik Eliminasyondan Kaçış Yöntemleri

- Hig presistemik eliminasyona uğramaması isteniyor ise: Parenteral yoldan uygulanmalıdır.
- Presistemik eliminasyonu azaltan enteral ilaç uygulama şekilleri, **sublingual** uygulama ve oral uygulamaya göre daha az presistemik eliminasyona uğrayan **rektal** uygulamadır.



ENTEROHEPATİK SİRKÜLASYON

- **Faz II** reaksiyon sonucunda **glukuronat ve sülfat ile konjüge** edilen ilaçlar bağırsaklara atılır.
- Bağırsaklarda, ilaçla konjüгатı arasındaki bağı koparan **sülfataz ve α-glukuronidaz enzimli salgılayan bakteriler** vardır.
- Bakteriler bu enzimler sayesinde ilacı hidrolize ederek **serbest hale geçirirler** ve **ilaç tekrar absorbe olarak dolayına geçer.**
- **Enterohepatik sirkülasyon** doğru ilacın plazma konsantrasyonunun ve etki sürelerinin uzamasına neden olur.
- Sadece oral olarak alınan ilaçlar değil, parenteral olarak uygulanan ilaçlar da enterohepatik sirkülasyona girer.
- **Geniş spektrumlu antibiyotikler** enterohepatik sirkülasyonu bozdukları için doğru ilacın (özellikle **oral kontraseptif**) plazma düzeyinde ve etkisinde **azalmaya** neden olurlar.
- İstisna olarak **tetrasiklin** kullanımını sırasında **dişital** duyarlılığında **artış** ve **3. kuşak sefalosporin** kullanımını sırasında oral antikoagülan (**varfarin**) etkisinde **artış** gözlenir.



Enterohepatik sirkülasyon

Belirgin enterohepatik sirkülasyona uğrayan ilaçlar

- Dijitoksin
- Morfin
- Steroid yapıdaki ilaçlar (Oral kontraseptifler)
- Kloramfenikol
- Fenitoin
- Karbamazepin
- Tiroksin
- Rifampin

ABSORPSİYON DÜZEYİNDEKİ ETKİLEŞİMLER

1. **GİS motilitesinin değişmesine bağlı etkileşimler:** Antikolinerjik etkili ilaçlar ve opiyatlar bağırsak motilitesini azaltarak diğer ilaçların bağırsaktan geçiş süresini uzatır ve absorpsiyonunu artırabilirler. **Metoklopramid** gibi prokinetik ilaçlar mide boşalmasını hızlandırır ve ilaç absorpsiyonlarını artırır.
2. **Mide pH'nın değiştirilmesine bağlı etkileşimler:** Daha önce bahsedildi.
3. **GİS içinde kimyasal-fiziksel Kompleks Oluşturmaya Bağlı Etkileşimler:** **Tetrasiklin** gibi bazı ilaçlar inorganik metal bileşiklerle birlikte alındıklarında, **GİS'den absorbe edilemeyen bileşikler** oluştururlar.

Şelat oluşturan ve antasidlerle alınmaması gereken ilaçlar:

- Tetrasiklinler
- Kinolonlar
- İzoniazid
- Azitromisin
- Kinin / Kinidin / Klorokin
- Klindamisin
- Klorpromazin
- Prednizolon

4. Bağışsak geçerinde P-glikoprotein düzeyinde etkileşim: P-glikoprotein ilaçların bağışsak epiteli hücrelerinden aktif olarak lümen eflüksünde (atılımında) rol oynayan bir pompa sistemidir. P-glikoprotein, ilaç yaygın olarak bulunur. Bu iki proteini inhibe eden ve indükleyen maddeler genelde aynıdır. P-glikoprotein inhibisyonu ilaçların plazma seviyelerinde artışa neden olabilir.

P-glikoprotein inhibitörleri

- **Kalsiyum kanal blokörlerinden:** Verapamil, Diltiazem
- Bu ilaçlar özellikle antineoplastikler ve antiprotozoonlara karşı gelişen direnç (eflüks ile gelişen direnç) azaltmak için kullanılırlar.
- **Antaritmiklerden:** Amiodaron, Kinidin
- Bu ilaçlar, dijitallerin çizgili kaslarda sekrestasyonunu engelleyerek etkisini artırabilir.
- **Antibiyotiklerden:** Eritromisin
- **Antifungalilerden:** Ketokonazol, İtrakonazol
- **Diğer:** Siklosporin

5. Taşıyıcı Moleküller İçin Yarışmaya Bağlı Etkileşimler: Bazı ilaçlar aktif transport ve kolaylaştırılmış difüzyon gibi mekanizmalarla emilirler ve taşıyıcı moleküller için birbirleri ile yarışırar.

- Örneğin **fenitoin ve folik asid, L-dopa ve proteinli yiyecekler** aynı taşıyıcı için yarışırar ve fenitoin, folik asid emilimini, proteinli yiyecekler **L-dopa** emilimini azaltır.

6. Bağışsak Florasını Bozarak Etkileşme:

- Bağışsak florasını bozan ilaçlar; **K vitamininin sentez ve absorpsiyonunu azaltır ve varfarin etkinliğini artırır.**
- **Tetrasiklin ve ampisilin** tedavisi sırasında mikrobiyofloranın azalmasına bağlı olarak **oral kontraseptiflerin etkinliği azalır.** Bunun nedeni; safra atılımı ile enterohepatik sirkülasyona uğrayan steroid konjugatların, mikrobiyofloranın hidrolize olamaması ve reabsorpsiyonunun (enterohepatik sirkülasyonun) azalmasıdır.
- İstisna olarak **tetrasiklin kullanımında** dijitallerin, 3. kuşak sefalosporin kullanımında varfarinin etkinliği artabilir.
- Bağışsak florasında bulunan **Eubacterium lentum** isimli bakteri dijitallerin inaktivasyonunu sağlar. Bağışsak florasını bozan ilaçlar bu bakteriyi ortadan kaldırmak için dijitallerin etkinliğini artırarak etkisini artırır.

Absorbsiyonu etkileyen faktörler

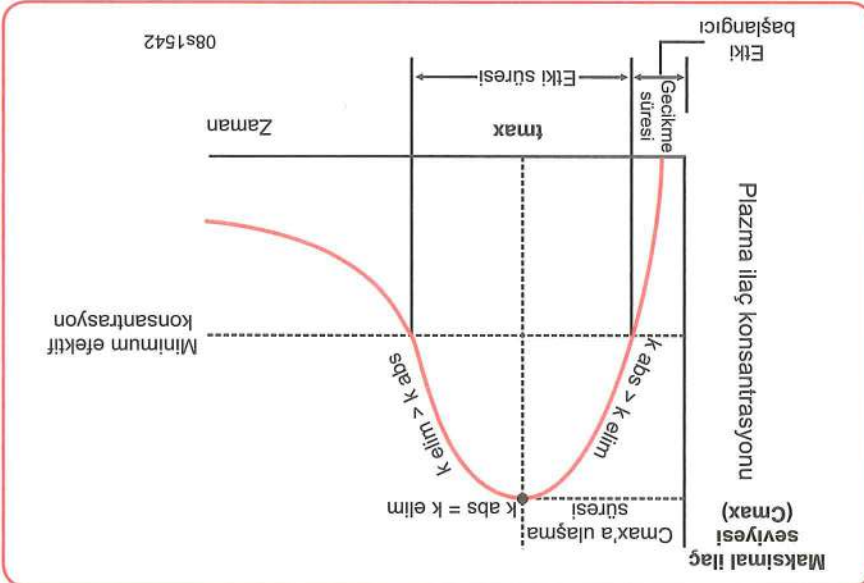
Faktör	Örnek / özellik
İlaç konsantrasyonu	Konsantrasyon farkı artışı absorbsiyonu olumlu etkiler.
P-glükoprotein ekspresyonu	P - glukoprotein aktivitesinin azalması, absorbsiyonu artırırken, tam tersine artışı absorbsiyonu azaltır.
İlaç molekülünün katı veya sıvı oluşu	Katı formlar zor, sıvılar kolay absorbe olur. Absorbsiyon hızları: Çözültü > emülsiyon > süspansiyon > kapsül > tablet
İlaç pKa (iyonizasyon sabiti) değeri	İlaç pKa değeri absorbsiyon bölgesindeki pH değerine yaklaşırsa absorbsiyon olumlu, uzaklaşırsa olumsuz etkilenir.
Plazma proteinlerine bağlanma oranları	Baglanma oranı artarsa absorbsiyon azalır, azalır absorbsiyon artar.
Doku kalınlığı	Doku kalınlığı artarsa absorbsiyon azalır, azalır absorbsiyon artar.
İlaçın çözünürlüğü	İlaçların absorbe olabilmesi için çözünmeleri gerekir.
Lipofilitte (noniyonize-nonpolar ilaç)	Lipofilitte artışı absorbsiyonu olumlu etkiler.
İlaçın farmasötik şeklinin ve çözünmesinin fiziksel özellikleri	Benzatin penisilin çözünmesinin özelliğinden dolayı yavaş absorbe olur.
İlaçın verildiği dokunun kanlanması	Kanlanma azalışı absorbsiyonu olumsuz etkiler tam tersi de doğrudur.
Yüzey alanı	Bağırsaklar, mideye göre daha büyük absorbsiyon alanı sundukları için ilaçlar bağırsaklarda daha fazla absorbe olurlar. Metoklopramid ve domperidon mide boşalma hızını artırarak diğer ilaçların absorbsiyonunu artırır.
Absorbsiyon alanı ile temas süresi	Süre azalır absorbsiyon azalır (ör. diyare).
İlaçlar arası etkileşim	Antiasitlerin diğer ilaçların absorbsiyonunu azaltması örnektir.
İlaçın verilmiş yolu	İntravenöz uygulama en hızlı ve en verimli (biyoyararlanım %100) ilaç uygulamasıdır.

ABSORPSİYONUN KİNETİĞİ

Doz-Konsantrasyon ilişkisi

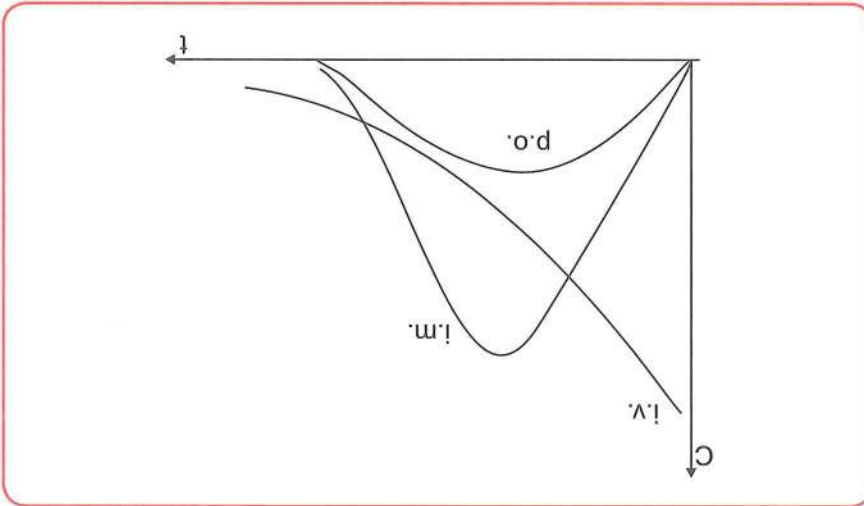
Tek doz ilaç uygulamalarında absorpsiyon ve farmakokinetik:

Aşağıdaki şekilde farklı yollardan tek doz ilaç uygulamasına ait konsantrasyon-zaman eğrileri görülmektedir. Bu eğrilerden C_{max}, t_{max} ve EAA hesaplanabilir.



- Her ilaç için bir k_{abs} ve k_{elim} sabiti bulunmaktadır ve bu sabitler absorpsiyon hızını (V_{abs}) ve eliminasyon hızını belirler (V_{elim}).

İlacın konsantrasyon zaman eğrisi



Tek doz ilaç uygulamasında konsantrasyon-zaman eğrisi

Konsantrasyon – zaman eğrilerinin değerlendirilmesinde **farmakokinetik olarak 3 parametre kullanılmaktadır:**

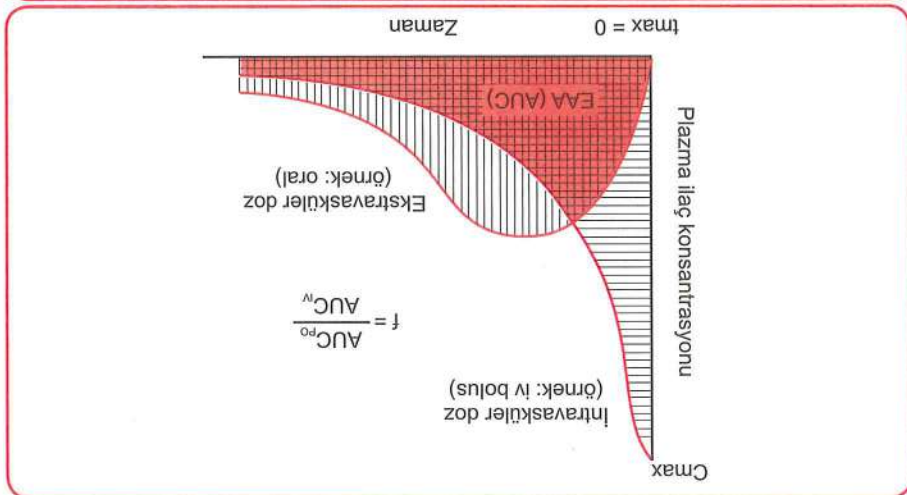
- 1. t_{max}:** İlaç uygulandıktan sonra $V_{abs} = V_{elim}$ oluncaya kadar, yani **kandaki ilaç konsantrasyonu maksimuma ulaşınca** kadar geçen süreye **denir**. Absorpsiyon hızı ile ilişkilidir.

- 2. C_{max}:** İlacın **kanda ulaştığı maksimum konsantrasyondur**.

$$C_{max} = \text{doz} / \text{dağılım hacmi}$$

- 3. Eğri Altındaki Alan (EAA):** İlaç konsantrasyonunun zamana karşı çizdiği tüm eğrinin altında kalan alanıdır. EAA absorpsiyon oranını gösterir.

Konsantrasyon-zaman eğrisinde oral ve iv ilaç uygulamaları



- Pasif difüzyon gibi doyumlanmayan kinetiklerde t_{max} dozdan bağımsızdır. Bunun nedeni, absorpsiyon arttıkça eliminasyon hızının da artması, ve bu nedenle, K_{abs} ve K_{elim} sabitlerinin değişmemesidir. Dolayısıyla bu değerlere bağlı olarak gelişen hızlar denge durumunda sabit kalmaktadır.
- Buna karşılık doyum ulaşan kinetiklerde (aktif transport), artan ilaç dozlarında, transport sistemi bir noktada doyum ulaşacağı için, t_{max} uzamaktadır.

Aynı ilacı iv olarak uygularsak grafik aşağıdaki gibi olur ve eğri C_{max} 'dan başlar. Çünkü ilaç damara ilk verildiğinde kan konsantrasyonu **en yüksek** seviyededir. Dolayısıyla t_{max} da 0 (sıfır) olarak tespit edilir.

konsantrasyon-zaman eğrisinden; **C_{max} , T_{max} , EAA, biyoyararlanım ve ilaç yarı ömrü** hesaplanır. Etkasi (maksimum ilaç yanıtı) ise hesaplanamaz.

Oral ve iv ilaç uygulama özellikleri	
Oral uygulama	iv uygulama
$T_{max} > 0$	$T_{max} = 0$
EAA (Biyoyararlanım) < 100	EAA (Biyoyararlanım) $= 100$

Biyoyararlanım

- **Biyoyararlanım** verilen bir ilacın sistemik doluşma gecme hız ve derecesidir.

- Biyoyararlanım çalışmalarında ilacın C_{max} , T_{max} ve EAA (eğri altındaki alan) parametreleri ölçülür.

- **Biyoyararlanımı en iyi gösteren parametre: EAA'dır.**

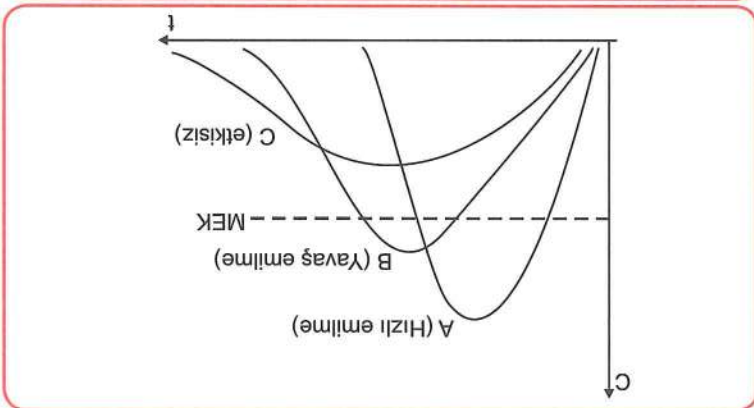
- Kana geçen miktarın, verilen ilaç miktarına oranı biyoyararlanımı gösterir ve % olarak ifade edilir. Doğrudan kana uygulanan ilaçlar için bu oran 1 olacaktır.

- **Oral ilaç kullanımında** ise bu oran %100'den azdır ve bunun temelde 2 nedeni vardır:

- GİS'den absorpsiyonun az veya yavaş olması
- İlacın ilk geçiş eliminasyonuna uğraması

• **Biyoyararlanımın iki temel ögesi bulunmaktadır:**

1. İlacın absorpsiyon derecesi
2. İlacın absorpsiyon hızı



Biyoyararlanım

Yukarıdaki şekilde A, B ve C ilaçlarının EAA'ları aynıdır; ancak C ilacının minimum etkili konsantrasyonun altında kaldığına dikkat ediniz. Bu nedenle biyoyararlanımda EAA kadar C_{max} da önemlidir.

Mutlak biyoyararlanım

Oral, rektal, intramusküler, intrakutan, transdermal yollarla verilen ilacın sistemik dolaşımda oluşturduğu ilacın miktarının, aynı ilacın intravenöz yolla verilmesiyle oluşturduğu sistemik dolaşımdaki ilacın miktarına bölünmesiyle elde edilir.

Mutlak biyoyararlanımın formülü:

$$EAA \text{ (oral, im, sc...)} / EAA \text{ (iv)}$$

Sistemik biyoyararlanım; F ile gösterilir.

Göreceli (= Rölatif) biyoyararlanım

Suda yeterince çözünmeyen ilaçlar intravenöz uygulamaz ise bu durumda ilacın **intravenöz yol dışında en yüksek** biyoyararlanımı sağlayan uygulama şekli **referans kabul** edilerek biyoyararlanım hesaplanır.

İlaç eşdeğerliği kavramı

İlaçlar arası eşdeğerlik kavramı üçe ayrılır:

1. **Farmasötik Eşdeğerlik:** İki farklı müstahzarın, aynı etkin maddenin aynı molar miktarını, aynı veya karşılaştırılabilir standartlara uyan farmasötik şekiller (**tablet, kapsül, ampul vb.**) içinde içermesidir.

2. **Biyoeşdeğerlik:** Farmasötik eşdeğer iki müstahzarın, **sağlıklı gönüllülere**, aynı molar dozda verilenden sonra **biyoyararlanımının** (absorpsiyon hız ve derecesi boyutuyla) ve böylece terapötik etkilerinin hem etkililik (efikasite) hem de güvenli bakımından aynı olmasını sağlayacak derecede **benzer olmasıdır**. Biyoyararlanım oranları **%80-125** aralığında olan iki ilaç biyoeşdeğer kabul edilir.

Biyojenler: İlaçlarda gösterilen biyoefektiflik, benzer biyolojik ürünler (örneğin monoklonal antikorlar) için söylenen karşılığıdır. Biyolojik ürünün referans ürüne, güvenli ve güçlü ağısından çok benzer olduğu anlamını taşır. İmmünojenite farklılığı nedeni ile biyobenzer bir ilaç, referans ilaca göre şiddetli ve ölümcül yan etkilere yol açabilir.

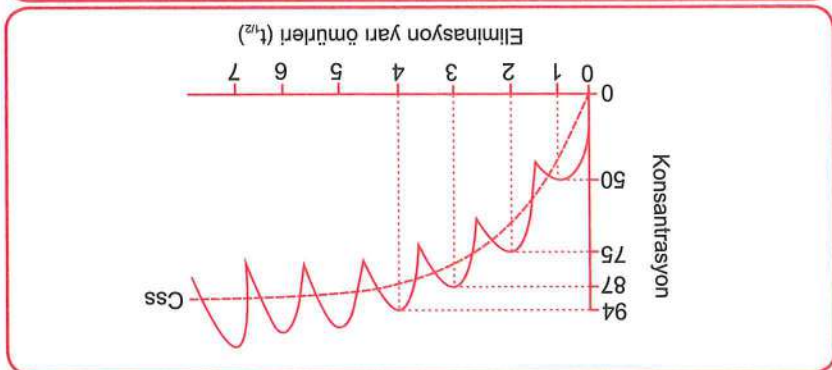
3. Terapötik Eşdeğerlik: Biyoefektif olan iki ilacın, klinik olarak da aynı etkililik ve güvenliğini göstermesi halidir. Biyoefektifliğe göre saptanması daha zor olduğundan, günümüzde terapötik eşdeğerliğin en iyi göstergesi biyoefektiflik olarak kabul edilir.

Yinelenen İlaç Uygulamalarında absorpsiyon ve farmakokinetik

Yinelenen dozlarda ilaç verilmesine ait 3 önemli parametre vardır:

I. C_{ss} =Kararlı durum konsantrasyonu

- İlaç alınımı takiben ilaç metabolize olarak plazmada giderek azalır. İlaç konsantrasyonu plazmada sıfıra inmeden tekrar yeni dozun alınması ve dozların belli aralıklarla tekrarlanması ile zamanla ilaç plazmada kararlı durum konsantrasyonuna (C_{ss}) ulaşır.
- Kararlı durum konsantrasyonu belli zaman aralığında vücutta girer ve çıkan ilaç konsantrasyonunun birbirine eşit olduğu aralıktır.



Yinelenen oral dozlarda konsantrasyon-zaman grafiği

II. C_{ss} 'e erişme hızı

- İlaçlar 1 yarı ömürde C_{ss} 'in %50'sine, 2 yarı ömürde %75'ine, 3 yarı ömürde %87,5'ine ve 4 yarı ömürde %93,75'ine ulaşır.

Kararlı durum konsantrasyonuna (C_{ss}) ulaşma süresi (pratik olarak) $= 4-5 \times t_{1/2}$

Kararlı durum konsantrasyonuna erişme hızı:

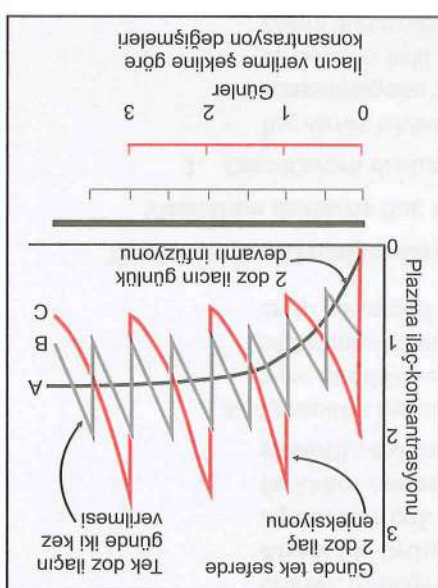
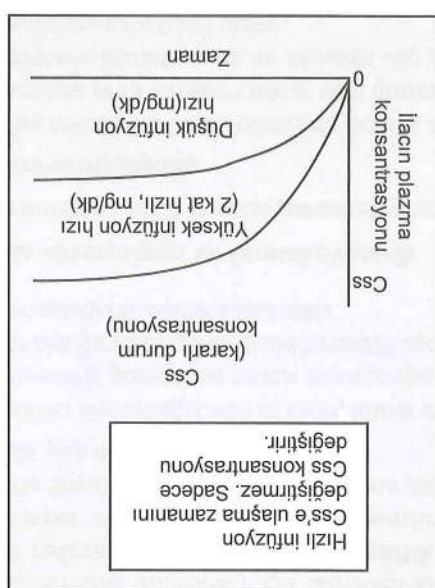
- Doz intervaline bağlı değildir.
- Eliminasyon hız sabitine (k_e) ve $t_{1/2}$ 'ye bağlıdır.

III. C_{ss} =Kararlı durum konsantrasyonunun hesaplanması

$$\text{Kararlı durum konsantrasyonu (C}_{ss}\text{)} = \frac{\text{doz x biyoyararlanım (F)}}{\text{Kliren x doz aralığı (}\tau\text{)}}$$

İlacın i.v. infüzyonla verilmesi

$$\text{Kararlı durum konsantrasyonu (C}_{ss}\text{)} = \frac{\text{doz (infüzyon hızı, mg/dk)}}{\text{Kliren}}$$



ilaç hızının Cste etkisi

ilaçın verilme şekline göre konsantrasyon değişimleri

Kararlı durum konsantrasyonu ve 1. derece eliminasyon kinetiği

- Kararlı durumda plazmadaki ilaç konsantrasyonu infüzyon hızıyla doğru orantılıdır. **Klrens** ile ters orantılıdır.
- İntravenöz infüzyonda plato düzeyine erişmek için geçen süre **infüzyon hızına bağımlı değildir**, K_e ve $t_{1/2}$ 'ye bağlıdır.

DAĞILIM

- Absorpsiyon aşamasını tamamlayan ilaçların **kandan** interstisyel sıvıya, daha sonra da **dokulara** ve hücrelerin içine yayılmasına **dağılım** denir.
- Genellikle **pasif difüzyon** ile olur.
- İnterstisyel sıvıya geçiş, organın veya yapının içinden geçen kan akımının hızına göre değişen hızda olur (Ör: kalp, akciğerler, böbrekler, karaciğer gibi fazla kanlanan organlara geçiş hızlı, yağ, cilt, kemikler ve iskelet kasi gibi az kanlananlara geçiş ise yavaş olur).

• Plazma proteinlerine bağlanma	• Kan akımı
• Sekestasyon	• Yaş ve cinsiyet
• Redistribüsyon	• Difüzyon hızı
• İyon tuzakı	• Doku perfüzyon hızı
• Organ büyüklüğü	• Lipofilité

Plazma proteinlerine bağlanma

- İlaçların dokulara erişimini ve dağılımını etkileyen **en önemli** faktörlerdendir.
- Etki gösteren ilaç **serbest formdur** ve serbest ilaç membranlar arası geçiş yapabilir.
- Plazma proteinlerine bağlanma **nonselektiftir**. Çoğu ilaç albümine bağlanırken bazık yapıda ilaçlar genel olarak **alfa1 asit glikoproteine** (orosomukoid) bağlanırlar.
- Çoğu ilaç için geri dönüşümlü (**reversibl**). İstisna olarak **alkilleyleci** ilaçlar plazma proteinlerine **irreversible** bağlanırlar. Aralarında oluşan kuvvetli olan kovalent bağdır.
- Genel olarak ilaçların renal **tübüler sekresyonunu** ve karaciğerde **biyotransformasyonunu etkilemez** ancak ilacın **glomerüler filtrasyonunu** sınırlandırır.
- Eritrositlere bağlanma: **Siklosporin, takrolimus** gibi ilaçlar eritrositlerin içinde, plazmanın 50 katı kadar yoğun olarak bağlanırlar. Hematokrit değeri düştükçe, ilacın total kan konsantrasyonu da düşer, biyolojik aktivitesi değişmez.

Lipofilik ve zayıf asidik ilaçlar -----> Albümine bağlanırlar.
 Bazık ilaçlar -----> $\alpha 1$ -asid glikoproteine bağlanırlar.
 Nötral ilaçlar -----> α, β -lipoproteinlere bağlanırlar.

$\alpha 1$ -asid glikoproteine bağlanırlar	• Lidokain gibi LA'ler • Kinin / kinidin • Propranolol • Metadon • Imipramin • Prazosin • Klorpromazin
Lipoproteinlere bağlanırlar	• Siklosporin (LDL) • Imipramin • Kinidin • Klorpromazin
γ -globülinlere bağlanırlar	• Tuboklürarin • Pankuroniüm • Morfin • Steroidler • Kodein

İlaçların albümine bağlanma oranları

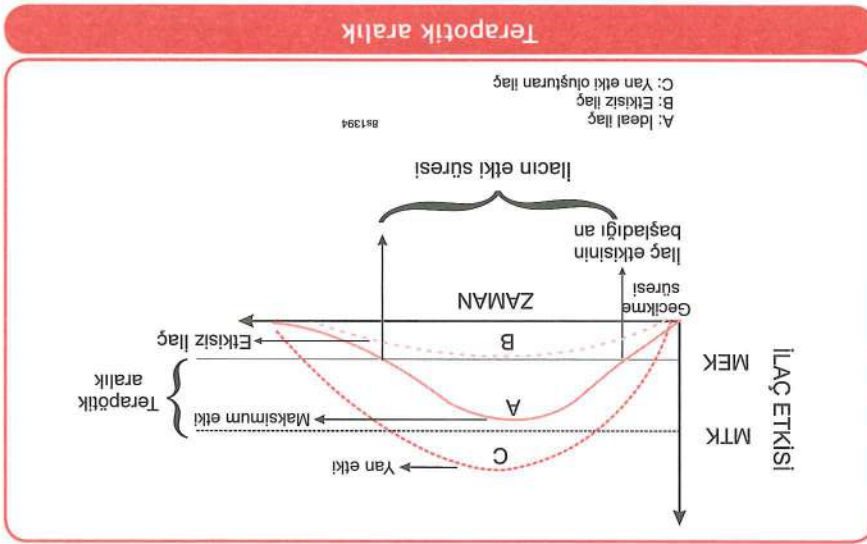
Albümine en fazla bağlanırlar	• Amiodaron (%99.9) • Dikumarol / Varfarin (%99.6) • Diazepam • Fenilbutazon • Probensid • Klorpromazin • Furseimid • Nifedipin • Klorpropamid / Tolbutamid • Fluoksetin • Indometasin • TAD • Amfetorsin • Propranolol
Albümine en az bağlanırlar	• Litium (%0) • Asetaminofen • Alkol • Nikotin • Lizinopril • Aminoglikozidler • Uvabain • Metronidazol • Asiklovir • Gabapentin

- Albümine fazla bağlanan ve terapötik aralığı dar olan ilaçlar için hipotalbünemi (karaciğer yetmezliği, idrarla albümin kaybı gibi, kalp yetersizliği, gebelik, yaşlılık) durumu serbest ilaç konsantrasyonunu artıracacağı için önemlidir. Toksikite riskinde artış oluşturun.

Terapötik aralığı dar olan önemli ilaçlar

- Digoksin
- Varfarin
- Litium
- Teofilin
- Genel anestezipler
- Antiepileptiklerin çoğu
- Antiaritmiklerin çoğu
- Aminoglikozidler
- Siklosporin

Terapötik aralık: İlacın minimal efektif konsantrasyonu (MEK) ve minimal toksik konsantrasyon (MTK) aralığıdır.



Sekestrasyon

- Vücuda alınan bir ilacın, **belli bir hücre veya dokuya affinite** gösterip o dokuda birikmesidir.
- Dokulara bağlanması, **ilaç rezervuarı (deposu)** görevi yapabilir.
- Tedavinin başlangıcında verilen ilacın büyük kısmı depolara gideceğinden etki geç başlayabilir (amiodaron gibi).

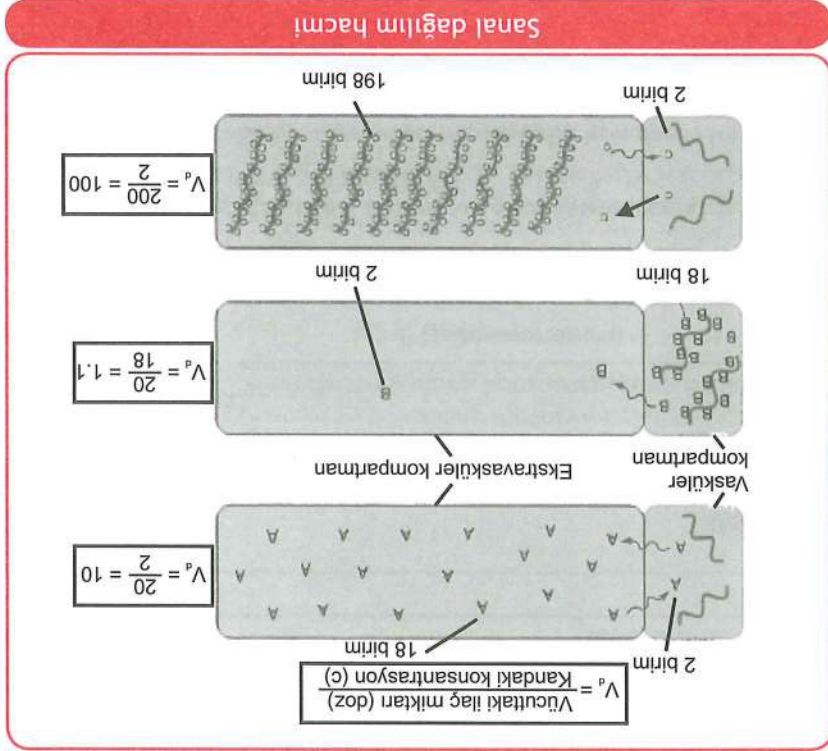
Bazı Önemli Sekestasyon Örnekleri ve Klinik Sonuçları

İlaç	Sekestasyon yeri	Sonuç
Dijitaler	Çizgili Kas	Dijitalerin dozu kasektik hastalarda azaltılmalıdır.
Klorokin	Retina	Makülopati
Iyot 131 (Radioaktif iyot)	Tiroid	Kanser tedavisinde kullanılır.
Griseofulvin ve Terbinafin	Keratinize dokular	Dermatozit tedavisinde kullanılır.
Tetrasiklinler	Kemik	Gebelikte teratojendir.
Fosfonatlar (Aldronat, Etidronat)	Kemik	Osteoporoz tedavisinde kullanılır.
Kurşun, radyum, foskarnet sodyum	Kemik	
Arsenik	Keratinize dokular	Toksik etkileri genellikle keratinize dokularda gözlenir.
Azitromisin	Fagositik hücrelerde	Eliminasyon yarı ömrü uzar.
Trisiklik antidepressanlar	Akciğerde	
Tiyopental	Adipoz dokuda	

DAĞILIM HACMI

- İlaçların vücutta plazma konsantrasyonlarına eşit konsantrasyonda dağılıkları varsayılan sıvı hacmine sanal **dağılım hacmi** denir ve **Vd** ile gösterilir.

$$Vd (L/kg) = \text{Vücuttaki toplam ilaç miktarı (g/kg)} / \text{İlacın plazma konsantrasyonu (g/L)}$$



- **Bu Hesabın Sanal Olmasının Nedenleri:** Bu hesabın doğru olabilmesi için aşağıdaki şartların tümünün sağlanması gerekir. Ancak aşağıda sıralı olan şartların pratikte olması çoğu kez mümkün değildir.

- İlacın vücutta **homojen** dağılması gerekir.
- İlacın **hiçbir yere bağlanmaması** olması gerekir.
- İlacın vücuttan **hiç atılmaması** olması gerekir.
- Sanal dağılım hacmine en iyi örnek digoksin'dir. **Digoksin** belirgin olarak **kas dokuya** sekestre olduğu için sanal dağılım hacmi hesaplandığında çok yüksek değerler bulunabilir. Çünkü plazma konsantrasyonları gerçek miktarına oranla daha küçüktür. Plazma proteinlerine fazla bağlanan ve kandaki konsantrasyonunu dokulara göre yüksek olan bir ilacın **sanal dağılım hacmi** ise, formülünden de anlaşılacağı gibi, **gerçek dağılım hacmine göre daha küçük** bulunur. Sekestrasyon ve eliminasyon yanlısı yüksek sanal dağılım hacim hesabının nedeni olabilir.

Sanal dağılım hacminin sağladığı 3 önemli yarar vardır:

- Pratik önem, belirli bir plazma konsantrasyonunu sağlamak için verilmesi gereken ilaç dozunu belirlememizi sağlamasıdır. Örneğin **ilaçların yüklem doz**u sanal dağılım hacmine göre hesaplanır.
- Vücutta o anda var olan ilaç konsantrasyonunu hesaplanabilir.
- İlacın total klerensine dayanarak **eliminasyon hızını** veya onun göstergesi olan **eliminasyon hız sabitini** (K_e) kestirmek mümkün olur. ($K_e = \text{Klerens} / V_d$)

Dağılım hacminin büyük çıkmasının sonucunda yapılacak yorumlar:

- Genellikle (her zaman değil) vücuttaki dokuların ilaca yavaş olarak maruz kaldıklarını veya görece selektif bir şekilde maruz kaldıklarını gösterir. Bu da **ilacın dokularda fazla tutulduğu** bilgisini verir.
- **Sanal dağılım hacminin büyüklüğü** genellikle etki süresinin uzunluğunu da gösterir. **Dağılım hacmi** ile **yarı ömür** arasında doğru orantı vardır.

$$t_{1/2} \text{ (Yarılma ömrü)} = 0,693 \times \frac{\text{Dağılım hacmi (Vd)}}{\text{Klerens}}$$

$$\text{Yüklem doz} = V_d \text{ (L/kg)} \times \frac{\text{Hedeflenen plazma konsantrasyonu (mg/L)}}{F \text{ (biyoyararlanım)}}$$

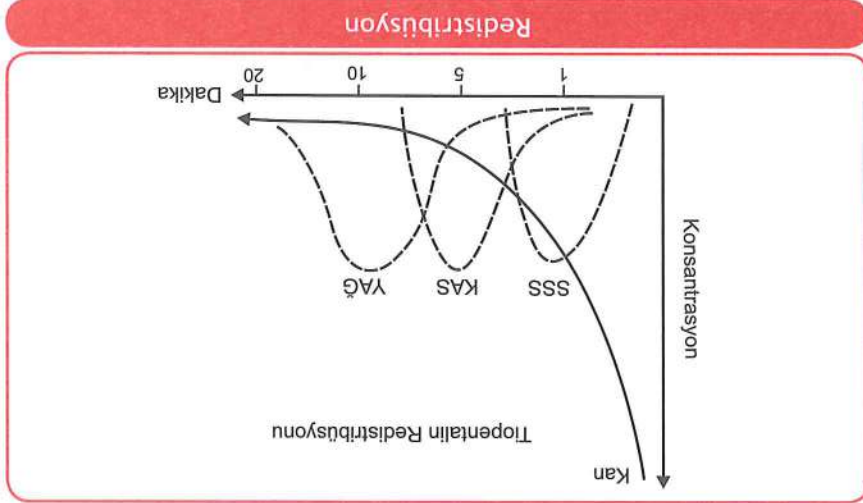
$$\text{Doz} = \frac{\text{Hedeflenen plazma konsantrasyonu} \times \text{Klerens}}{F \text{ (biyoyararlanım)}}$$

$$\text{İdame doz} = \frac{\text{Hedeflenen plazma konsantrasyonu} \times \text{Klerens}}{F \text{ (biyoyararlanım)}} \times \text{doz intervalı}$$

Redistribüsyon (= Yeniden dağılım)

- **Redistribüsyon kavramı; genel anestezikler, benzodiazepinler ve barbitüratlar gibi lipofilitesi** çok yüksek ilaçlar için geçerlidir.
- Redistribüsyona **i.v. veya inhale yolla kullanılan lipofilik** ilaçlar uğrar.

- **Genel anestezikler**, etkilerini **santral sinir sisteminde** gösterirler. Bu yüzden ilk uygulamalarıyla birlikte yüksek konsantrasyonda **santral sinir sisteminde** birikirler. **Daha sonra** hızlı bir şekilde santral sinir sisteminden gıkar ve toplamda en büyük yapı olan **kas dokusuna**, oradan da **adipoz** dokuya geçerler. Bu şekilde üç aşamalı bir dağılım, yani redistribüsyon ortaya gıkartılır.



Redistribüsyon

Redistribüsyon

- Bir eliminasyon veya metabolizma **örneği değildir**: Çünkü ilaç her konuda hala vücuttadır. Eliminasyon için ilacın vücuttan atılması gerekir.
- Bir etki **sonlandırma biçimidir**: Çünkü ilaçlar bu şekilde primer etki yerleri olan santral sinir sisteminden uzaklaştırılmaktadır.
- Bu ilaçları genellikle **inhaler veya parenteral yoldan** hızla uygulamak gerekir: Çünkü primer etki yerlerinden hızla uzaklaştırdıkları için, buralarda etkin konsantrasyona erişebilmeleri için hızlı bir uygulama gereklidir.

Organ büyüklüğü:

- Bu parametre, kan ile organ arasındaki **konsantrasyon gradientini** belirler.
- Kas dokusu geniş bir alan olduğu için buraya büyük oranda ilaç dağılımı olabilir.

Kan akımı:

- İyi perfüze olan dokularda ilaç daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

Yaş ve cinsiyet:

- Kadın ve erkeklerde **yağ kitlesinin ve kas dokusunun farklı olması** nedeniyle ilaç dağılımı farklılıklar gösterir.
- Yaşlılarda kas kitlesi azalmakta, yağ kitlesi ise artmaktadır. Plazma albümininin düzeyi de azalmaktadır.

İlaçların Santral Sinir Sistemine Geçişi:

Fazla lipofilik ilaçlar kan-beyin engelini daha kolay geçer.

Kan-beyin engelinin geçişi kolaylaştırılan durumlar:

- Meninkslerin enfeksiyonu (ensefalit, menenjit)
- Santral radyoterapi uygulanması

Glukokortikoidler ise artmış kapiller permeabiliteyi azaltır.

DAĞILIM DÜZEYİNDEKİ ETKİLEŞİMLER

Albumin üzerinde aynı yere bağlanan ilaçlar arasında, bu bağlanma noktası için yarışma vardır. **Affinitesi fazla olan ilaç**, düşük affiniteli olanı kovarak onun yerini alır. Kovulan ilacın plazma serbest fraksiyonu artar.

Dağılım düzeyindeki etkileşimlere örnekler

1. Bilirubin ile etkileşime:

Sülfonamidler ve türevleri (loop diüretikler) albümine bağlı bilirubini serbestleştirerek **sarılık riskini** artırabilirler.

2. Serbest yağ asitleri ile etkileşime:

Plazma serbest yağ asid düzeyini azaltan ilaçlarla birlikte benzodiazepinler kullanılırlarsa, benzodiazepinlerin serbest fraksiyonu yaklaşık 2 kat azalır.

3. Diüretikler: Dağılım hacmini azaltarak diğer ilaçlarla etkileşir.

4. Oral kontraseptifler (OKS) ile etkileşim:

OKS'ler su ve tuz tutulumu yaptıkları için, örneğin fentoin gibi antiepileptiklerin dağılım hacmini artırır. Bu nedenle fentoin ile tedavi edilen epilepsili kadınlar, OKS kullandıklarında konvülsiyonlar oluşabilir.

5. NSAİ, OAK etkileşimi: NSAİ ilaçlar plazma proteinlerinden **varfarin ve dikumarol** gibi oral antikoagulanları kovarak serbest düzeylerini artırıp etkinliklerinde ve **yan etkilerinde artışa** neden olabilmektedir.

SPOT BİLGİLER

- Farmakokinetik faz aşamaları nelerdir...
Absorbsiyon, dağılım, metabolizma, eliminasyon
- Absorbsiyon hızları... Gözelti > emülsiyon > süspansiyon > kapsül > tablet
- Vazokonstriksiyon yapan ajanlar bölgesel kan akımını azaltarak kendi emilimlerini azaltabilir.
- Molekül büyüklüğü ile emilim hızı arasındaki ilişki nasıldır... Ters orantılı
- Hücre membranında bulunan ATP kullanan özel taşıyıcılara örnek... ABC taşıyıcı
- Hücre membranında bulunan ATP yerine iyon gradiyenti kullanan özel taşıyıcılara örnek... SLC
- Norepinefrin taşıyıcısı... SLC6A2
- Dopamin taşıyıcısı... SLC6A3
- Serotonin taşıyıcısı... SLC6A4
- İyonizasyonu artan ilacın hidrofilitesi ne olur...
- Artar
- Lipofilik: noniyonize: nonpolar, Hidrofilik: iyonize: polar
- Hidrofilik ilaç molekülleri mi lipofilik ilaç molekülleri mi membranı daha kolay geçer... Lipofilik
- İlaç moleküllerinin % 50'sinin iyonize durumunda olduğu pH değeri nedir... pKa
- Bir ilacın pH farklığı nedeniyle belli bir kompartmanda toplanması olayına ne ad verilir... İyon tuzluğu
- Bir ilacın iyonizasyon özelliği nedeniyle belli bir kompartmanda toplanması olayına ne ad verilir... İyon tuzluğu
- İyon tuzagında ilaçlar nerede birikir... İyonize oldukları ortamda
- Asid maddelerle meydana gelen zehirlenmede tedavide idrar pH'si nasıl yapılmalıdır... Alkali
- İdrarı alkaliileştirmek için kullanılan maddeler hangisidir... Sodyum bikarbonat, sodyum laktat
- İdrarı asitleştirmek için kullanılan maddeler hangisidir... İdrarı asitleştirmek için kullanılan maddeler

- Hangisidir... Askorbik asid, amonyum klorür, arjinin klorür, lizin klorür
- Asid ilaç ile zehirlenmede idrar alkaliize edilince ne olur... İlacın tübüler reabsorbsiyonu engellenir
- İlacı absorbe eden yüzey ne kadar genişse emilim hızı da gubuk olacaktır.
- İlaçların sistemik dolaşıma geçmeden önce büyük ölçüde parçalanması ve sistemik dolaşıma geçen miktarlarının az olmasına ne denir... Presistemik eliminasyon (ilk geçiş etkisi)
- İlk geçiş etkisine uğrayan bir ilacın oral ve parenteral dozları arasında belirgin fark vardır.
- Özellikle karaciğerde belirgin presistemik eliminasyona uğrayan ilaçlar nelerdir... Beta blokerler, narkotikler, steroidler, trisiklik antidepressanlar
- Özellikle bağırsak tarafından belirgin presistemik eliminasyona uğrayan ilaçlar kimlerdir... Metildopa, levodopa
- Özellikle bronş mukozasında belirgin presistemik eliminasyona uğrayan ilaçlar kimlerdir... İzoprotorenol, nikotin
- Karaciğerde presistemik eliminasyonun az olduğu enteral uygulama şekilleri nelerdir... Sublingual, rektal
- Karaciğerde presistemik eliminasyon olmaması için ilaç nasıl uygulanmalıdır... Parenteral
- İlaçların karaciğerde bir radikalile konjuge edilerek bağışaklara atılması ve oluşan ilaç konjugatının enzimlerle parçalandıktan sonra serbest forma geçen ilacın bağışaktan tekrar emilmesine ne ad verilir... Enterohepatik sirkülasyon
- Belirgin enterohepatik sirkülasyona uğrayan ilaçlar nelerdir... Dijitoksın, morfin, steroidler
- Enterohepatik sirkülasyon ilacın etkisini, plazma konsantrasyonunu ve yarı ömrünü nasıl etkiler... Arttırır
- Selat oluşturdugu için antasitlerle alınmaması gereken ilaçlar... Tetrasiklin, kinolonlar, INH, azitromisin
- P-glikoprotein nedir... Absorbsiyonu engelleyen bir aktif ters pompa sistemi.

- P-glikoprotein ABC taşıyıcı sisteminin bir örneğidir.
- Önemli p-glikoprotein inhibitörleri nelerdir... Verapamil, diltiazem, siklosporin, ketokanazol
- Özellikle antineoplastikler ve antiprotazoonlara karşı gelişen dirençte kullanılan p-glikoprotein inhibitörleri kimlerdir... Verapamil, diltiazem
- Absorpsiyon aşamasında taşıyıcı moleküller için yarışmaya bağlı etkileşim... Fentoin-Fokil asid
- Geniş spektrumlu antibiyotik (Ampisilin, tetrasiklin) kullanımda etkisi azalır... EHS bozulur ve Oral kontrseptif etkinliği azalır. İstisna olarak sefalosporin kullanımımda Varfarin etkinliği artar, tetrasiklin kullanımımda dijitalin etkinliği artar.
- İlaç moleküllerinin sistemik doluşma geçme oranına ne ad verilir... Biyoyararlanım
- İlaç biyoyararlanımını gösteren parametreler... Tmax, Cmax, EAA
- Biyoyararlanımı en objektif gösteren parametre nedir... Eğri altındaki alan (EAA)
- İlaç plazmada maksimum konsantrasyona ulaşması için gereken en kısa süreye Tmax denir.
- Mutlak biyoyararlanımın formülü... EAA (oral) / EAA (iv)
- Mutlak biyoyararlanım hesabında payda hangi uygulama şekli bulunur... İlaçın en fazla biyoyararlanıma sahip olduğu uygulama bulunur. Bu, genellikle intravenözdür.
- Relatif biyoyararlanım hesabında payda da hangi uygulama şekli bulunur... Intravenöz yol dışında en yüksek biyoyararlanımı sağlayan uygulama yolu bulunur.
- Farmasötik eşdeğerlik şartları... Aynı etken madde, aynı doz, aynı veya karşılaştırılabilir farmasötik şekil (kapsül, tablet...)
- Biyoeşdeğerlik şartları... Farmasötik eşdeğer + benzer biyoyararlanım (%80-125)
- Konsantrasyon- zaman eğrisiden: Cmaks, Tmaks, EAA, Biyoyararlanım, t1/2 hesaplanır, etkisi hesaplanamaz.
- Aynı ilaç doz uygulamasında EAA en fazla hangi uygulamada elde edilir... Intravenöz
- İlaçın emilim ve atılım hızlarının birbirine eşit olduğu konsantrasyon değeri ne ad verilir... Kararlı durum konsantrasyonu
- Kararlı durum konsantrasyonu ile doğru orantılı parametreler nelerdir... Doz, biyoyararlanım
- Kararlı durum konsantrasyonu ile ters orantılı parametreler nelerdir... Klarens, doz aralığı
- $C_{ss} = Vd / Ke$ (eliminasyon hız sabiti)
- Oral yoldan tekerrürlenen dozlarla uygulanan bir ilacın plazma kararlı duruma ulaşma zamanı... 4-5 X T1/2
- İlaçların plazma proteinlerine genellikle nasıl bağlanır... Nonselektif ve reversibl
- İlaçların plazma proteinlerine bağlanma Özellikleri:
- Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçların özellikleri genellikle nasıldır... Lipofilik ve zayıf asidik

- Plazma proteinlerine fazla bağlanan terapötik aralığı dar olan ilaçlar kendi aralarında ilaç etkileşimine daha fazla girerler.
- Alfa 1 asid glikoproteine bağlanan... Lidokain
- Lipoproteine bağlananlar... Siklosporin
- Gama globulinlere bağlanan... Tübokurarin
- Plazmada albümine çok bağlanan ilaçlar... Amiodaron, varfarin, fluoksetin, diazepam
- Plazmada albümine az bağlanan ilaçlar... Litium, uvabain, asetaminofen, aminoglikozidler
- Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı için sıkça ilaç etkileşimine giren antikoagülan hangisidir... Varfarin
- Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlar... Diazepam
- Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanan ve yüksek oranda böbreklerden atılan mani ilacı hangisidir... Litium
- Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanan ve hidrofilitesi yüksek olan antibiyotikler... Aminoglikozidler
- Terapötik aralığı en dar olan üç önemli ilaç hangileridir... Digoksin, varfarin, litium
- En küçük moleküllü ilaç hangisidir... Litium
- Albümin sentezinin az ya da alümin kaybının çok olduğu durumlarda bağlı ilaç formu azalacağından yan etki ve toksik etkilerin olmaması için ilaç dozunun azaltılması gerekebilir.
- Plazma proteinlerine bağlı olma, ilacın glomerül filtrasyonunu azaltırken, tübüler sekresyonunu ve metabolizmasını etkilemez...
- İlaçların dokularda bazı hücre içi veya hücre dışı yapılarla sıkı bir şekilde bağlanıp oralarda birikmesine ne denir... Sekreasyon
- Çizgili kaslarda sekestre olduğu için kasgeli hastalarda etkisi artan pozitif inotropik hangisidir... Dijitaler
- Retinada sekestre olduğu için retinopatiye neden olan malarya ilacı hangisidir... Klorokin
- Trioid bezinde sekestre olduğu için tiroid kanserinde kullanılan madde hangisidir... Radyoaktif iyot
- Keratinize dokularda birikimi için dermatofit tedavisinde etkin olan antifungal hangisidir... Griseofulvin, terbinafin
- Kemiklerde birikimi için osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaç hangisidir... Bisfosfonatlar
- İlaçların vücutta dağıldığı varsayılan hacme ne denir... Sanal dağılım hacmi (Vd)
- Sanal dağılım hacminin birimi nedir... Litre / Kg
- Bütün vücut sıvılarına dağıldığı hâlde dokularda sekestre olmayan bir ilaç, 70 kg ağırlığındaki bir erişkinde... Sanal dağılım hacminin yaklaşık olarak 0,6 L / kg'dır.

2.

1. Sadece santral sinir sistemi lokalizasyonu gösterir.
- II. Dopamin geri taşıyıcı protein, SLC ailesinin içinde yer alır.
- III. Sodyum iyonundan bağımsız bir mekanizmayla ters yönde transmittör taşıyabilirler
- Nörotransmitter geri alım taşıyıcıları olan SLC ailesi proteinleriyle ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?**
- A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve II
D) I ve III
E) II ve III

Doğru cevap: E

3. Aşağıdakilerden hangisi solüt taşıyıcı transporter sistemi (SLC) için doğru bir ifade değildir?
- A) İki ortam arasındaki gradiente farkından faydalanan.
- B) Na⁺dan bağımsız bir mekanizma ile aynı yönde hareket eder.
- C) Nörotransmitterlerin transportunu sağlayabilir.
- D) Sero-tonin taşıyıcısı SLC6A4 olarak da bilinir.
- E) Substrat örneği glutamat veya norepinefrin de olabilir.

Doğru cevap: B

4. Aşağıda verilen durumlardan hangisinde iyon tuzluğu ilişkili mekanizma ile ilgilidir?

- A) Fenobarbital zehirlenmesinde sodyum bikarbonat kullanımı
- B) Nitroglisserin sublingual kullanımı
- C) Amoksisilin oral kontraseptif etkinliği azaltması
- D) Verapamilin antineoplastiklere karşı gelişen dirençli kılması
- E) Pantoprazolün tetrasiklinlerin absorpsiyonunu azaltması

Doğru cevap: A

5. Antineoplastiklere karşı gelişen etküs direncini azaltmasına
- I. Antineoplastiklere karşı gelişen etküs direncini azaltmasına
- II. Antiprotazoal ilaçlara karşı direnç gelişiminde
- III. Oral yoldan alınan ilaçların biyoyararlanımının artmasına
- IV. İlaçların santral sinir sisteme yan etkilerinin azaltmasına
- P glikoprotein inhibitörünü yukarıdakilerden hangisine neden olur?
- A) I ve II
B) I ve III
C) I ve IV
D) II ve III
E) III ve IV

Doğru cevap: B

6. İlaçların plasmadan geçişlerini sınırlandıran özellik aşağıdakilerden hangisidir?

- A) İlaçların lipofilikliğinin yüksek olması
- B) İlaçların iyonizasyon oranının düşük olması
- C) Plasmada p-glikoprotein ekspresyonunun yüksek olması
- D) İlaçların molekül büyüklüğünün küçük olması
- E) İlaçların plazma proteinlerine düşük oranda bağlanması

Doğru cevap: C

7. Antineoplastiklere karşı gelişen dirençli kırımağ için kullanılan p-glikoprotein inhibitörü ve kalsiyum kanal antagonist ilağ aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Kinidin
B) Dantrolen
C) Nifedipin
D) Verapamil
E) Etosüksimid

Doğru cevap: D

SORULAR

1. Aşağıdakilerden hangisi bir ilacın farmakodinamik etkinliğini en iyi tanımlar?

- A) İlaçın etki-oluşturduğu değişimdir.
- B) İlaçın maksimal etkiyi oluşturduğu değişimdir.
- C) İlaçın reseptörüne bağlanma yeteneğidir.
- D) İlaçın reseptöre bağlanarak uyarı oluşturabilme yeteneğidir.
- E) İlaçın maksimal etkinin yarısını oluşturduğu değişimdir.

Doğru cevap: D

- Sekestreasyonda sanal dağılım hacmi nasıl değişir... Artar
- Plazma proteinlerine fazla bağlanan ilaçların sanal dağılım hacmi nasıl çıkar... düşük çıkar
- İlaç moleküllerinin santral sinir sisteminde biriktikten sonra kas dokusuna oradan da adipoz dokuya geçmesine ne ad verilir... Redistribüsyon
- Redistribüsyon bir metabolizma veya eliminasyon şekli midir... Hayır
- Redistribüsyonun amacı nedir... Bir etki sonlandırma şeklildir.
- Redistribüsyona uğrayan ilaçlar hangi yoldan uygulanmalıdır... İntravenöz veya inhaler yoldan
- Plazma proteinlerine bağlanma üzerinden meydana gelen etkileşimler ne tip etkileşimdir... Dağılım düzeyinde
- Vartarin ile oral antiyabebetiklerin etkileşimi ne tür bir etkileşimdir... Dağılım düzeyinde, taşıyıcı proteinler üzerinden
- Yaşlılarda ve kadınlarda vücut yağ oranı nasıl çıkar... Yüksek.
- Sülfonamidler plazmada albumin bağlanarak bilürübinin serbest kan düzeyini artırır.

8. Bikarbonat verilmesi aspirinin etkisini nasıl azaltır?

A) Aspirinin oral emilimini azaltır.

B) Aspirinin metabolizmasını yavaşlatır.

C) Bağırsak florasını bozar.

D) Aspirinin tübüler reabsorpsiyonunu azaltır.

E) Aspirinin tübüler sekresyonunu azaltır.

Doğru cevap: D

9. İdrarın bazikleştirilmesi aşağıdaki ilaçlardan hangisinin renal yolla atılımını artırır?

A) Amifipilin

C) Klorpromazin

E) Amfetamin

B) Kinin
D) Fenobarbital

Doğru cevap: D

11. Bir ilacın maksimal plazma konsantrasyon değeri (C_{max}) aşağıdakilerden hangisine bağlı değildir?

A) Biyoyararlanım oranına B) Absorpsiyon yarı ömrüne

C) Uygulanan dozuna D) İlacın dağılım hacmine

E) İlacın etkinliğine

Doğru cevap: E

11. Kararlı durum konsantrasyonu (C_{ss}) aşağıdakilerden hangisine bağlı değildir?

A) Biyoyararlanım oranına

C) Doz aralığı

E) Sanal dağılım hacmi

B) Doz
D) Klerens

Doğru cevap: E

12. Eliminasyon yarı ömrü 4 saat olan bir ilaç, oral yoldan tekerrüran dozlarda kullanılmaya başlandığında kararlı durum konsantrasyonuna en erken kaç saat sonra erişebilir?

A) 4 B) 8 C) 20 D) 40 E) 80

Doğru cevap: C

13. Plazma proteinlerine ilaç bağlanması ilgili ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Alkileyleyici antineoplastikler plazma proteinlerine irreversibl bağlanırlar.

B) Asidik ilaçlar albümine, bazik ilaçlar alfa₁ asid glükoproteine daha çok bağlanırlar.

C) Plazma proteinlerine bağlı ilaçlar, renal tübüler ekskresyona uğramazlar.

D) Plazma proteinlerine çok bağlanan ilaçlar ilaç etkileşimine açıktır.

E) Siklosporin lipoproteinlere, tubokürarin ise gama globulinlere bağlanır.

Doğru cevap: C

14. Aşağıdakilerden hangisinin plazma proteinlerine bağlanma oranı en düşüktür?

A) Nikotin

C) Nabumeton

B) Naproksen
D) Nifedipin

E) Nikardipin

Doğru cevap: A

16. Streptokok enfeksiyonu tanısı alan 35 yaşındaki erkek hasta ampisilin kullanmaktadır. Ampisilin pKa değeri 2.5 olan zayıf organik asittir. İlacın ne kadarı ortam pH'sının 1.5 olduğu duodenunda suda çözünür (iyonize) durumda olacaktır?

A) %1
B) %10
C) %50
D) %90
E) %99

Doğru cevap: B

17. Aşağıdaki ilaçlar ağız yolundan kullanıldıklarında, ilk geçiş etkisi nedeniyle hangisinin biyoyararlanımı diğerlerine göre daha düşüktür?

A) Amoksisilin
B) Diazepam
C) Litium
D) Morfin
E) Fenobarbital

Doğru cevap: D

19. Absorpsiyon düzeyinde etkileşimlerle ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) Tetrasiklinin absorpsiyonunu antiasidlerle birlikte alındığı zaman azaltır.
B) Fenitoin ve folik asid aynı taşıyıcı moleküle bağlanmak için yarışarak birbirlerinin absorpsiyonunu azaltır.
C) Bağırsak florasını bozan ilaçlar oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır.
D) Üçüncü kuşak sefalosporinler oral antikoagulanların etkinliğini artırır.
E) Metoklopramid mide boşalmasını hızlandırarak ilaç absorpsiyonunu yavaşlatır.

Doğru cevap: E

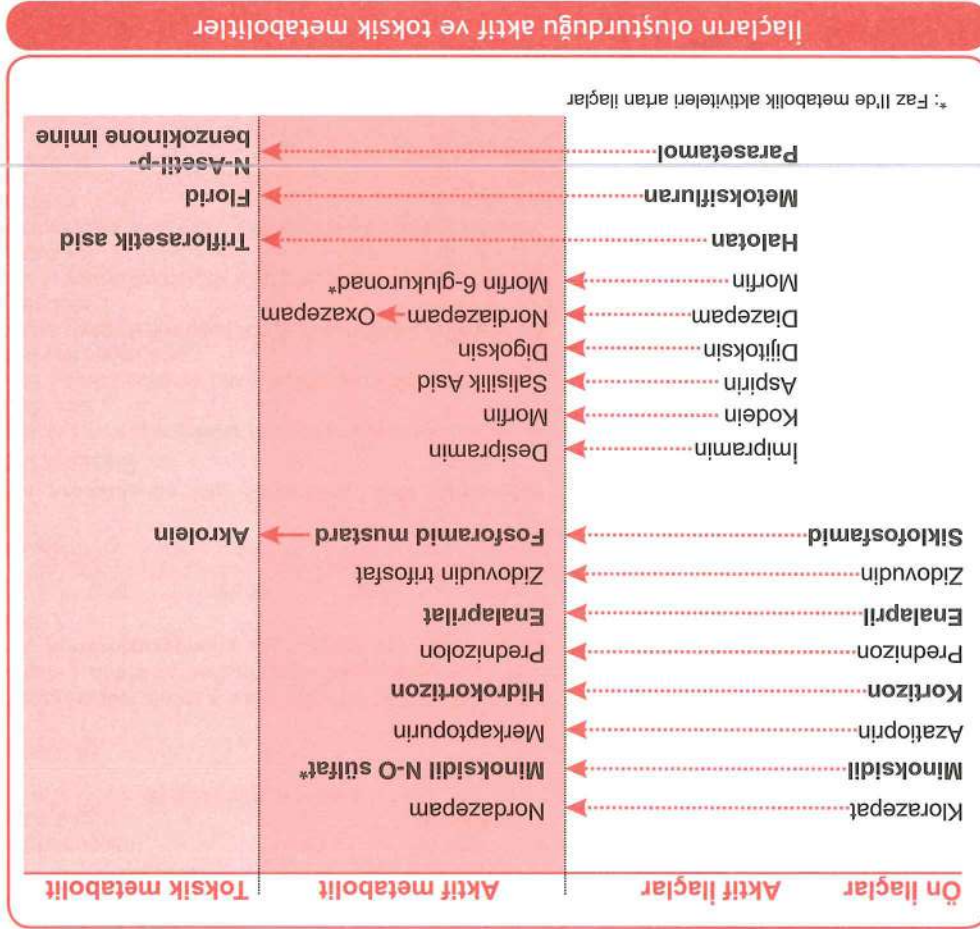
20. Aşağıdaki ilaç-sekestre olduğu yer eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

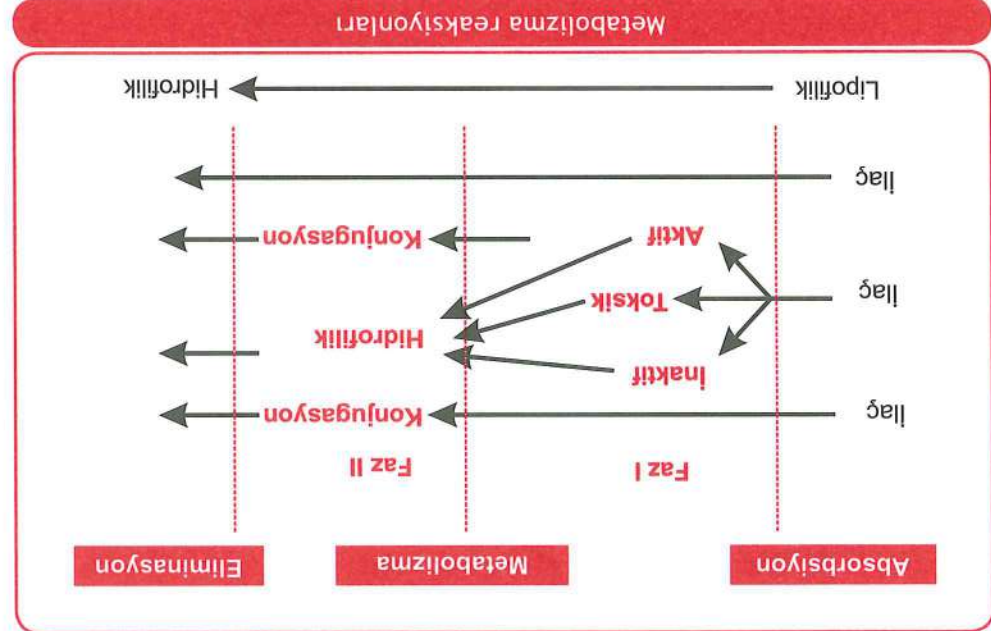
A) Klorokin-retina
B) Terbinafin-keratinize doku
C) Alendronat-kemik
D) Tiopental-adipoz doku
E) TAD-miyokard

Doğru cevap: E

İLAÇ BİYOTRANSFORMASYONU (METABOLİZMA)

- İlaçlar **biyotransformasyona** uğrayarak vücutta metabolize edilirler.
- Biyotransformasyon her organda değişik oranlarda olabilmekte birlikte temel olarak **karaciğerde** gerçekleşir. Karaciğerde faz I ve faz II metabolizma reaksiyonları sonucunda yukarıda tariflendiği gibi ilaçlar biyotransformasyona uğrarlar.
- Bazı ilaçlar ise vücutta hiç **metabolize edilmeyiz**, yani değişmeden atılırlar.
- Biyotransformasyon sonucunda ilaçlar genellikle **inaktif metabolitlerine** dönüşürler. Bununla birlikte bazen ilaç **aktif metabolit** oluşturabilir. Bazen ilaç **toksik** veya **kanseröjen** metabolitler de oluşturabilir.
- **Inaktif ilaçlar** ise biyotransformasyon sonucunda aktif metabolitlerine dönüşebilirler. Bu ilaçlara **ön ilaç** denir.
- **Faz I** reaksiyonları mikrozomal oksidaz sistemini (**sitokrom P450** vb.) kullanır.
- **Faz I** reaksiyonları sonucu ilaçlar inaktif veya olabildiği gibi aktive de olabilirler (örnek: ön ilaçlar). Ayrıca faz I'de aktif metabolit oluşumu, **toksik kanserojen** metabolit oluşumları da görülebilir. Faz I ilacın hidroflititesini (iyonizasyon) az da olsa artırır.
- İlaçlar genellikle faz I'den sonra faz II'ye geçerler. Bazı ilaçlar direkt faz II'ye girebildiklerini gibi **önce faz I** sonra faz II'ye girebilen ilaçlar da (**INH**) mevcuttur.
- **Faz II** konjugasyon reaksiyonlarından oluşur ve ilacı genel olarak inaktif ve ederkem hidroflititesini faz II'ye daha fazla olmak üzere artırır. **Hidrofilik ilaçlar** başta renal yol olmak üzere vücuttan kolaylıkla uzaklaştırılırlar.





Metabolizma reaksiyonları	
FAZ 1 reaksiyonlar	FAZ 2 reaksiyonlar
I. Oksidasyon Reaksiyonları: a. Sitokrom P-450 bağimli olanlar: • Aromatik hidroksilasyon • Alifatik hidroksilasyon • Epoksidasyon • Oksidatif dealkilizasyon • N-Dealkilasyon • O-Dealkilasyon • 5-Dealkilasyon • N-Oksidasyon • Deaminasyon • Desüfurasyon • Deklorinasyon b. Sitokrom P-450 bağimli olmayanlar: • Flavın monooksijenaz (FMO) (Ziegler enzimi) • Amin oksidaz • Dehidrojenasyon	II. Redüksiyon: • Azo redüksiyon • Nitro redüksiyon • Karbonil redüksiyon III. Kopma: Hidroliz Reaksiyonları • Karboksilesteraz • Epoksit hidrolaz • Esteraz IV. Diğer: • Dihidropirimidindehidrogenaz
Vücutta hiç metabolize edilmeyen veya çok az metabolize edilerek atılan ilaçlar • Furosemid, Amilorid • Aminoglikozidler (minimal metabolize olur) • Digoksin • Penisilinler • Kromoglikat • Li • Gabapentin • Pregabalin • Azot protoksid, Xenon (akciğer)	

FAZ I REAKSİYONLAR

Oksidasyon

Bu olayda rol oynayan enzimler iki gruba ayrılır:

1) Mikroozomal enzimler

Bu enzimler karaciğer ve farklı yerlerde hücrelerin **düz endoplazmik retikulumu** üzerinde yerleşmiştir. Bu enzimlere **monooksijenazlar** denir.

• Sitokrom P450 (CYP)

• **Flavin-igeren monooksijenaz (FMO/Ziegler enzim)**: İlaç

metabolizmasından sitokrom P450 enzimlerine göre daha az sorumludur. İndüksiyon ve inhibisyonla hemen hemen hiç uğramaz. Her zaman **benign metabolitler** oluştururlar. FMO 1-6 subtipi vardır. **FMO-3 enzim eksikliği**nde insan terinde trimetiamin N-oksit birikimine bağlı **balık kokusu** oluşur.

2) Mikroozomal olmayan enzimler

• Monoamin oksidaz (MAO)

• Ksantin oksidaz

• Tirozin hidroksilaz

• Histaminaz (diamin oksidaz)

• Hem peroksidazlar

• Alkol ve aldehit dehidrogenazlar

Mikroozomal Enzimler

• Bu enzimlerin aktif noktasında bir demir iyonu bulunur.

• Demir iyonu, +2 ile +3 arasında gidip geldiği için, **bu enzimler indüksiyona ve inhibisyona uğrayabilirler**.

• **Sitokrom P450 enzimleri** aktivite göstermek için nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve oksijene ihtiyaç duyarlar.

• **Mikroozomal enzim indüksiyonu**; karaciğer hücrelerinde endoplazmik retikulumda belirgin hiperplazi ve karaciğer hücrelerinde büyüme oluşturan bir enzim indüksiyonudur.

• **CYP enzimleri çok sayıda izomerdan oluşan bir grubudur**.

• Bu enzim izomerleri arasında ilaçların yıkımından en fazla sorumlu olan izomer; **CYP3A4** tür.

Sitokrom P450 enzimlerinin izoformları

• İlaç metabolizmasında **en sık** kullanılan alt tipin **CYP3A4/5** olduğuna dikkat ediniz.

CYP enzimlerinin önemli özellikleri	
CYP enzimleri	Özellikleri
CYP3A4	→ Klinikte kullanılan ilaçların %50'sinin metabolizmasından sorumludur. Karaciğerde en yaygın bulunan CYP enzimidir.
CYP2D6	→ Genetik polimorfizm gösterir. İndüklenmez. İkinci en yaygın CYP'dir.
CYP2B6	→ İlaçların %1'inin metabolizmasından sorumludur.
CYP19	→ (Aromataz) ilaçları metabolize etmeyen CYP'dir.
Testosteronu östradiole çevirir.	

Bu enzimlerden **CYP2D6'nın** en belirgin özelliği; belirgin genetik polimorfizm göstermesidir. Bu durum, özellikle kodein, metoprolol gibi β blokörler ve antidepressan metabolizmasında önemlidir.

CYP enzimleri: Bireyler, CYP enzimlerinin gelişme hızına göre:

• **Yavaş** metabolize ediciler (normal ilaçlar için etkinlikte artma, ön ilaçlar için etkinlikte azalma).

Klinik: Genetik polimorfizm örnekleri

Enzim	Defekt	Genotip	İlaç	Klinik Sonuç
CYP1A2	N-Demetilasyon	Hızlı	Kafein (5S5 stimülanı)	Azalmış 5S5 stimülasyonu
		Yavaş	Kafein (5S5 stimülanı)	Artmış 5S5 stimülasyonu
CYP2A6	Oksidasyon	Yavaş	Nikotin (kolinoresseptör stimülanı)	Nikotin toksisitesi. Daha az nikotin isteği
	Oksidasyon	Hızlı	Nikotin (kolinoresseptör stimülanı)	Hızlı nikotin metabolizması. Dagüha fazla nikotin isteği.
	Oksidasyon	Yavaş	Kumarin (antikoagülan)	Artmış kanama
	Oksidasyon	Hızlı	Kumarin (antikoagülan)	Artmış klerens. Tromboz riskinde artma.
CYP2B6	Oksidasyon	Yavaş	Siklofosamid, İfosamid (anti-neoplastik)	Azalmış klerens. Van etkilerde artış.
	Oksidasyon	Yavaş	Efavirenz, Nevirapin (anti-HIV)	Azalmış klerens. Van etkilerde artış.
CYP2C8	Hidroksilasyon	Yavaş	Repaglinid, Rosiglitazon, Pioglitazon (antidiyabetik)	Azalmış klerens. Van etkilerde artış.
	Hidroksilasyon	Yavaş	Paklitaksel (anti-kanser)	Azalmış klerens. Van etkilerde artış.
	N-deetilasyon, N-dealkilasyon	Yavaş	Amodiaquin, Klorokin (anti-malarya)	Azalmış klerens. Van etkilerde artış.
	N-deetilasyon	Yavaş	Amiodaron (antiaritmik)	Azalmış klerens. Van etkilerde artış.
CYP2C9	Hidroksilasyon	Yavaş	Selekoksisib, Diklofenak, Flurbiprofen, Ibuprofen (NSAİ)	Azalmış klerens. Van etkilerde artış.
	Hidroksilasyon	Yavaş	Varfarin, Azenokoumarol (antikoagülanlar)	Artmış kanama riski. Yeniden doz ayarı gerekir.
	Hidroksilasyon	Yavaş	Tolbutamid (antidiyabetik)	Kardiyotoksite
	Hidroksilasyon	Yavaş	Fenitoin (antiepileptik)	Nistagmus, Diplopi, Ataksi
CYP2C19	N-demetilasyon	Yavaş	Amtriptilin, Klomipramin (antidepresan)	Azalmış klerens. Van etkilerde artış.
	Oksidasyon	Yavaş	Moklobemid (MAO inh)	
	N-demetilasyon	Yavaş	Sitalopram (SSRI)	Gastrointestinal yan etkide artış
	O-demetilasyon	Yavaş	Omeprazol (PPI)	Artmış terapötik etfikasi
	Hidroksilasyon	Yavaş	Mefenitoin (antiepileptik)	Yüksek doz toksisitesi
	N-demetilasyon	Hızlı	Essitalopram (antidepresan)	Artmış gen transkripsiyonu sonucu artmış aktivite ve azalmış terapötik etfikasi
	O-demetilasyon	Hızlı	Omeprazol (PPI)	Azalmış terapötik etfikasi
	Hidroksilasyon	Hızlı	Tamoksifen (anti-neoplastik)	Artmış metabolik aktivasyon, artmış terapötik etfikasi, azalmış relaps riski. Doz ayarı gerekir.
	Oksidatif siklizasyon	Hızlı	Klorproguanil (antimalarya)	Artmış metabolik aktivasyon, artmış terapötik etfikasi. Doz ayarı gerekir.
	Oksidasyon	Hızlı	Klupidogrel (antiagregan)	Artmış metabolik aktivasyon, artmış terapötik etfikasi. Doz ayarı gerekir.

- **Hızlı** (normal hızda) metabolize ediciler.
- **Çok hızlı** metabolize ediciler olarak gruplandırılabilir (normal ilaçlar için etkinlikte azalma, toksik metabolit olan ilaçlar için toksik etkilerde artış).

Klinik: Genetik polimorfizm örnekleri (Devamı)				
Enzim	Defekt	Genotip	İlaç	Klinik Sonuç
CYP2D6	Oksidasyon	Yavaş	Buprenorol (beta blokör)	Beta blokaıda ekzerbasyon, bulantı
	O-demetilasyon	Yavaş	Kodein (analjezik)	Morfine dönüşümde yavaşlama ve azalmış analjezik etki
	Oksidasyon	Yavaş	Debrisoquin (antihipertansif)	Ortostatik hipotansiyon
	N-demetilasyon	Yavaş	Nortriptilin (antidepresan)	Azalmış klereNS. Yan etkilerde artış.
	Oksidasyon	Yavaş	SparteİN	Oksitosik semptomlar
	O-demetilasyon	Yavaş	Dekstrometorfan (antitussif)	Azalmış klereNS. Yan etkilerde artış.
	O-demetilasyon	Yavaş	Tramadol (analjezik)	Epilepsi riskinde artış
	Hidroksilasyon	Yavaş	Tamoksifen (anti-neoplastik)	Azalmış metabolik aktivasyon (endokstifen'e dönüşüm) azalmı terapötik etfikasi
	O-demetilasyon	Çok hızlı	Kodein (analjezik)	Morfine dönüşümde hızlanma, artmış solunum depresyon riski
	N-demetilasyon	Çok hızlı	Nortriptilin (antidepresan)	Artmış klereNSe bağıli azalmış terapötik etfikasi
	O-demetilasyon	Çok hızlı	Tramadol (analjezik)	Artmış klereNSe bağıli azalmış terapötik etfikasi
		Yavaş	Metoprolol	Yavaşlamış metabolizma, metoprolol kan seviyesinde artış, bradikardi ve hipotansiyon oluşumu
CYP3A4		Yavaş?	Bu ezimle metabolize olan tüm ilaçlar	Azalmış klereNS. ilaç-ilaç etkileşimini engellemek için doz ayarı gerekebilir.
CYP3A5		Yavaş?	Sakinavir, midazolam ve CYP3A4 substratları	
ALDH	Aldehit dehidrogenasyon	Yavaş	Etanol	Yüzde flushing, hipotansiyon, taşikardi, bulantı, kusma
BCHE	Ester hidroliz	Yavaş	Süksinilkolin (kas gevşetici)	Uzamış apne
			Mivakurium (nöromusküler blokör)	Uzamış kas paralizisi
			Kokain (SSS stimülanı)	Artmış kan basıncı, taşikardi, ventriküler aritmi
GST	GSH-konjugasyon	Yavaş	Asetaminofen (analjezik), Busulfan (anti-neoplastik)	Gen delesyonuna bağıli GSH konjugasyonunda bozulma
NAT2	N-asetilasyon	Yavaş	Hidralazin (antihipertansif)	Lupus eritamotozus benzeri sendrom
	N-asetilasyon	Yavaş	Izoniazid (anti-tüberküloz)	Periferik nöropati
TPMT	5-metilasyon	Yavaş	6-tiopurinler (anti-neoplastik)	Miyelotoksite
UGT1A1	Glukuronizasyon	Yavaş	Bilirubin (heme metaboliti)	Hiperbilirubinemi
UGT1A1	Glukuronizasyon	Yavaş	İrinotekan (anti-neoplastik)	Azalmış klereNS. Doz ayarı gerekir.
UGT1A1	Glukuronizasyon	Yavaş	Atazanavir	Sarılık riskinde artış

Diğer genlerde polimorfizme bağlı ilaç kullanımı ve yan etkiler	
Gen polimorfizmi	İlaç ve yan etki
SLCO1B1	Organik anyon transporter (OAT) 1B1 hepatositlerde bulunur ve SLCO1B1 tarafından kodlanır. Statin metotretksat ve bilirubin karaciğere geri alımından sorumludur. Simvastatine bağlı miyopati oluşumuna neden olabilir.
G6PDX	Rasburticaza bağlı hemolitik anemi ve methemoglobinemisi oluşum riskinde artış
Interferon lambda-3 (interlökin-28B)	Hepatit C tedavisinde kullanılan, interferon alfa ve ribavirin kombinasyonunun etkinliğinde değişme
Meme kanseri direnç proteini (Breast cancer resistance protein (BCRP, ABCG2))	ABCG2 geni ATP ailesine bağlı BCRP eflüks transporterini kodlar. Bu transporter; böbrek, karaciğer, bağırsak ve kan beyin bariyerinde bulunur. ABCG2 gen polimorfizminde allopürinol, rosuvastatin yanıtı değişir antineoplastiklerin toksitesinde artış oluşabilir. Birçok ilacın farmakokinetiği etkilenebilir.

HLA genlerinde polimorfizm	
HLA gen varyantı	İlaç ve yan etki
HLA-B*57:01	Abakavir deri toksitesi
HLA-B*58:01	Allopürinol deri toksitesi
HLA-DRB1-DRB5-DQB1	Amoksisilin klavulanata bağlı karaciğer toksitesi
HLA-B*15:02	Karbamazepine bağlı deri toksitesi
HLA-B*57:01	Flukloksasiline bağlı karaciğer hasarı
HLA-DRB1	Ksimelagatran ilaç reaksiyonu, ALT artışı
HLA-DQB1	Çeşitli ilaçlara bağlı karaciğer hasarı veya kolestatik sarılık (INH, rifampin, etambutol)
HLA-DRB1	

Sit P450 (CYP) enzimlerini etkileyen ilaçlar

Enzim inhibisyonu yapan ilaçlar	Enzim indüksiyonu yapan ilaçlar
• Simetidin • Kloramfenikol • Metronidazol • Izoniazid (**) • Greyfurt suyu (Naringin, Furanokumarin) • Kırmızı şarap • CO • Alkol (akut etki ile)* • Amiodaron • Oral kontraseptifler • Ritonavir* • Makrolid antibiyotikler • Klaritromisin • Troleandomisin • Eritromisin (CYP3A4) • Streptograminler • Antifungaliler • Ketokonazol (CYP3A4) • Flukonazol • İtrakonazol • Kinolon antibiyotikler • Siprofloksasin • Norfloksasin • Enoksasin • SSRI'lar • Fluoksetin • Paroksetin • Sertalin • Fluvoksamin • Ca²⁺ kanal blokörleri • Nifedipin • Nikardipin • Diltiazem • Verapamil • Antipsikotikler • Haloperidol • Tioridazin • Diğer • Kinidin • Valproik asid • Nefazodon • Disulfiram • Dikumarol • Tiklopidin / Klopidoğrel • Ko-trimoksazol • Trimetoprim • Allopürinol • Antihistaminikler (Difenhidramin, prometazin) • Sekobarbital • Androjenik steroidler • Propiltiourasil • Fenilbutazone (**) • Spirinolaktone • Omeprazol (***)	• Barbitüüratlar (Sekobarbital hariç) • Fenitoin • Karbamazepin • Rifampisin • Gritseoflavin • Sigara dumani (Polisiklik aromatik hidrokarbonlar) • Alkol (kronik etki) • Glukokortikoidler • Rifabutin • Pioglitazone • Klofibrat • Tolbutamid • Siklofosfamid • Fenilbutazon (**) • Omeprazol (***) • Izoniazid (**) • Ritonavir (**) • St. John's Wort

* Alkol ve Ritonavir akut etki ile enzim inhibisyonu yaparlar. Özellikle ritonavirin inhibitör etkisi çok kuvvetlidir. Kronik etki ile bu iki madde enzimlerde indüksiyon yaratırlar.

** İNH ve Fenilbutazon CYP enzimlerini hem indüklerler hem de inhibe edebilirler. CYP enzimlerinin 50'den fazla alt tipi olduğu unutulmamalıdır.

*** Omeprazol CYP2C19'u inhibe edip fenitoin, disulfiram seviyelerinde artışa neden olur. Omeprazol aynı zamanda CYP1A2 enzimini indükleyerek imipramin, teofilin plazma seviyelerinde azalmaya neden olur.

Farmakokinetik Tolans: Karaciğerde p-450 (CYP) enzimlerini indükleyen bazı ilaçlar, sadece birlikte kullanıldıkları diğer ilaçların metabolizmasını değil, kendi metabolizmalarını da indükleyebilirler. Bu ilaçların devamlı kullanılması, "farmakokinetik tolans" olarak da adlandırılan bir duruma yol açarak ilaç etkisinin giderek azalmasına neden olur.

İndirgenme

- Memelilerde sık kullanılmaz. İndirgenme ile parçalanılan ilaçlara örnekler: Prednizon, Varfarin, Kloramfenikol

Kopma

- Bu olay geçitli şekillerde olabilir:
- **Hidroliz:** Bu olayda **esterazlar (asetilkolinesteraz / karboksilesteraz gibi)** ve epoksid hidrolaz gibi enzimler rol oynar. Örneğin dijital glikozidler, moleküllerindeki çeker zincirini oluşturan monosakkaridlerin vücutta β-glikozidaz tarafından koparılması suretiyle biyotransformasyona uğrar.
- **Epoksid Hidrolaz:** Bu enzim bir ön ilaç olan karbamazepin'i parçalar. Valproik asid bu enzimin inhibitörüdür.
- **Karboksilesteraz:** İrinotekan'ın yıkımından sorumludur.
- **Asetilkolinesteraz:** Asetilkolinin yıkılmasının yanı sıra; atropin, skopolamin, prokain gibi bazı lokal anesteziklerin ve remifentanil gibi bazı opiyatların yıkımında da esterazlar rol oynar.

Hidroliz yoluyla yıkılan ilaçlar:

- **Esterler:** Prokain, süksinilkolin, aspirin, kloribrat, metilfenidat, esmolol, klevidipin
- **Amidler:** Prokainamid, lidokain, indometazin

FAZ II REAKSİYONLAR (KONJUGASYON)

Faz 2 reaksiyonlar

Reaksiyon tipi	Reaksiyona giren endojen madde	Enzim	Metabolizma örnekleri	Enzim özellikleri ve lokalizasyon
Glukuronidasyon	UDP glukuronik asit	UDP glukuronozil transferaz	Bilirubin, steroid, morfin, asetaminofen****, diazepam	Mikroozomal enzimler tarafından gerçekleştirilir.
* Asetilasyon	Asetil CoA	N-Asetiltransferaz	Süfonamidler, hidralazin, asetaminofen (parasetamol), prokainamid, izoniazid, klonazepam, dapson, meskalin	Sitoplazma
Glutasyon konjugasyonu	Glutasyon	GSH-S-transferaz	Etkirlik asid, bromo-benzen	Sitoplazmik + Mikroozomal lokalizasyon
Glisin konjugasyonu	Glisin	Acy-CoA glisin transferaz	Nikotinik asid, salisilik asid	Mitokondri lokalizasyonu
** Sülfat konjugasyonu (sülfasyon)	Fosfoadenozil fosfosülfat	Sülfotransferaz	Kumadin, metildopa, östrojen, asetaminofen	Sitoplazma
*** Metilasyon	S-adenozil metionin	Transmetilaz	Dopamin, adrenalın, histamin, tiourasil	Sitoplazma
Su konjugasyonu	Su	Epoksid hidrolaz	Lökotrien A ₄	Mikroozomal (epoksid hidrolaz + sitozol (yağ asitleri epoksidler)

* Yavaş asetilleyiçi kişilerde asetilasyonla metabolize edilen izoniazidin (INH) metabolizması yavaşlar ve INH birikimine bağlı nörotoksik yan etkiler oluşabilir.

** Yavaş asetilleyiçi kişilerde hidralazin SLE oluşur.

*** Sülfotransferaz enzimi sülfat konjugasyonu gerçekleştirir ve bu enzim kumarin, metildopa, östrojen ve asetaminofenin yıkımından sorumludur.

**** Noradrenalinin adrenaline çeviren feniletanolamin N-Metil Transferaz enzimi (PNMT) metilasyon reaksiyonlarına örnektir. Asetaminofen (parasetamol) %60 glukuronidasyon, %30 sülfat konjugasyonu ve %10 sitokrom p450 yolu ile metabolize edilir.

- **İlaçların metabolizmasında genel sıra;** önce faz I reaksiyonuna uğramak, daha sonra faz II reaksiyonuna uğramaktır. Ancak bazı ilaçlar sadece faz I veya sadece faz II ile metabolize olabildikleri.
- Bu durumun önemli bir istisnası vardır. **INAH (izoniazid) önce asetillenir (faz II), sonra da hidrolize uğrar (faz I).**
- Radikallerin **kovalent bağlarla** bağlanması sayesinde gerçekleştiği için **irreversibl** olan aşamadır.
- Konjugasyon reaksiyonuyla bileşikler polar (**suda çözünür**) hale getirilir ve vücuttan atılır.
- Faz II reaksiyonlarından **en sık** kullanılan, **glukronik asit** ile konjugasyondur.

Glukronik asitle birleşme:

- Endoplazmik retikulum düzeyinde gerçekleşir. En yaygın Faz II metabolizma reaksiyonudur.
- Bir çok endojen madde (bilirubin ve steroidler gibi) bu yolla elimine olur:

➤ **Morfin / Kodein**
➤ Kloramfenikol
➤ İndometazin
➤ Niasin
➤ Asetaminofen
➤ Lorazepam / oksazepam

N-metilasyon:

- Noradrenalinli adrenaline geviren enzim, **feniletanolamin N-metil transferaz (PNMT)** enzimidir. Yani adrenalinin oluşumu bir N-metilasyon reaksiyonudur.
- Histaminli parçalayan iki enzim vardır. Bunlardan bir tanesi de **histamin N-metil transferaz** enzimidir. Yani histaminin parçalanması bir N-metilasyon reaksiyonudur.

O-metilasyon:

- Katekolaminleri parçalayan iki enzim vardır. Bunlar **MAO** ve **COMT**'dir. COMT'un aktif adı katekol O-metil transferazdır. Yani katekolaminlerin COMT ile parçalanması bir O- metilasyondur.

N-asetilasyon:

- N-asetilasyondan sorumlu enzim **N-asetiltransferaz-2 enzimidir.** N-asetiltransferaz-2 enziminin parçalandığı en önemli ilaçlar aşağıda sunulmuştur.

Yavaş asetilleyicilerde asetilasyonla yıkılan ilaçlar ve yan etkileri:

- Bazı kişilerde N-asetiltransferaz-2 enzimi eksik ya da gelişme hızı yavaştır. Bu kişilere "**yavaş asetilleyiciler**" denir. Aksine bu enzim hızlı çalışıyor da olabilir. Bu durumda olan kişilere de "**hızlı asetilleyiciler**" denir.
- **Yavaş asetilleyicilerde yukarıdaki ilaçların etki süresi belirgin olarak uzar.** Örneğin izoniazid kullanan **yavaş asetilleyici** bir kişide ilaçın yan etkisi olan periferik nöropati sık görülürken, **hızlı asetilleyici** olan kişide ise, hızla oluşan toksik metabolit sonucu hepatit görülme riski artar.

N-asetil transferaz ile metabolize olan ilaçlar

ilaç	Endikasyon	Maor yan etki
Asebutolol	Aritmi, Hipertansiyon	Uyusukluk, Güçsüzlük, Uykusuzluk
Amantadin	İnfluenza-A, Parkinson	İştah azlığı, Bağırsık ağrısı, Gece kabusu
Aminobenzoik asit	Cilt hastalıkları	Wide rahatsızlığı
Aminosalisilik asit	Ülseratif kolit	Allerjik ateş, Kasınç, Lökopeni
Amonafid	Prostat kanseri	Miyelosupresyon
Amrinon	Kalp yetmezliği	Trombositopeni, Aritmi
Benzokain	Lokal anestezi	Dermatit, Kasınç, Methemoglobinemi
Kafein	Respiratuvar distress	Uykusuzluk, Taşikardi, Bağırsık ağrısı
Klonazepam	Epilepsi	Ataksi, Konuşma bozukluğu
Dapson	Lepa, Dermatit	Bulantı-kusma, Methemoglobinemi, Dermatit
Dipiron, Metamizol	Analjezik ilaçlar	Agranülositoz
Hidralazin	Hipertansiyon	Hipotansiyon, Taşikardi, Flushing, Bağırsık ağrısı, Lupus
İzoniazid	Tüberküloz	Periferik nöropati
Nitrazepam	İnsomnia	Bağırsık ağrısı, Samnolans
Fenelzin	Depresyon	SSS ekisitasyonu, Ortostatik hipotansiyon
Prokainamid	Aritmi	Hipotansiyon, Lupus benzeri tablo
Sülfonamid	Enfeksiyon	Hipersensitivite, Hemolitik anemi, Lupus benzeri sendrom, Ateş

Sülfat ile konjugasyon

- Sülfat konjugasyonuna uğrayan önemli madde **östrojen**dir. Bu konjugasyonun gerçekleştirilen enzim sülfotransferaz enzimidir.

Glutayon ile konjugasyon (glutayon-S-transferaz)

- Özellikle **epoksitler** ve diğer reaktif elektrofilik metabolitlerin inaktivasyonunda rol oynar.
- Bu yol ile oluşan metabolitlerden birisi; N-asetilsisteindir.
- Adriamisin
- Busulfan
- Fosfomisin

Amino asitler ile konjugasyon

Glisin ve glutamin ile gerçekleştirilir.

Faz I ve II metabolizma reaksiyonlarının özellikleri

FAZ I	FAZ II
ilaç biyolojik aktivitesini değiştirir. ilacın kimyasal aktivitesi, toksisitesi ve bazen de karsinojenik özellikleri artabilir.	Biyolojik aktiviteyi daha az etkiler.
ilacın hidrofilitesini az oranda artırır, lipofilitesi azalır.	ilacın hidrofilitesini yüksek oranda artırır.
Düz endoplazmik retikulum düzeyinde oluşur.	Sitoplazmik reaksiyonlardır.
Tersinir.	Bazı reaksiyonlarda kovalent bağ vardır. İrreversibl olabilir.
Yavaş reaksiyonlardır.	Faz I' e göre daha hızlıdır.
Katabolik reaksiyonlardır.	Anabolik reaksiyonlardır.
Lipofilik (nonpolar) ilaçlar, polar olanlara göre daha fazla metabolize olurlar.	ilacın molekül büyüklüğü artar.
Yaşlılıkta genelde yavaşlar.	Yaşlılıkta genelde etkilenmez.

- **Glukuronat konjugasyonu** endoplazmik retikulum düzeyinde oluşabilen tek faz II reaksiyondur.

METABOLİZMA DÜZEYİNDEKİ ETKİLEŞİMLER

Enzim indüksiyonu – inhibisyonu ve karaciğer kan akımı değişiklikleri şeklinde oluşur.

- **Enzim indüksiyonu ve inhibisyonu:** İlaç metabolize eden enzim inaktiflenmesi veya inhibe edilmesi şeklinde olan ilaç-ilaç etkileşimleridir. Bazen de ilacın metaboliti kendi metabolizmasını baskılayabilir ve bu ilaçlara **suisid inhibitörler** denilir. Örnek olarak spironolakton, etinil östradiol verilebilir.

- **Karaciğer kan akımını azaltarak etkileşme:** Hepatik klirens, bir ilacın kandan karaciğere alınıp elimine edilme hızıdır. Karaciğer kan akımını azaltan **β-blokör ve simetidin** gibi ilaçlar veya **siroz gibi hastalıklar, hepatik klirensi yüksek olan ilaçların** karaciğerde **metabolize olma hızını azaltır.**

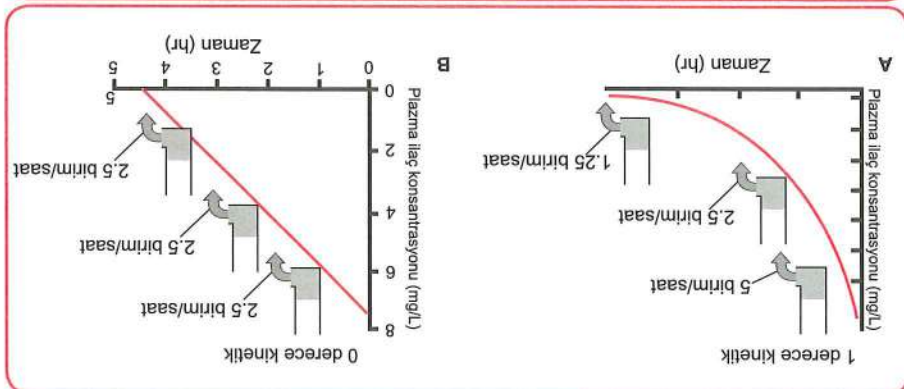
Hepatik klirensi yüksek olan ilaçlar

• B-blokrler / Labetolol • Morfin / Meperidin / Pentazosin / Propoksifen • Lidokain • TAD / INH • Verapamil • Klorpromazin • Alprenolol • Klometiazol	Bunlar yüksek ekstraksiyon oranlı ilaçlardır. Bu ilaçlar karaciğer kan akımı hızlanırsa, bu ilaçlar etkilendir. Karaciğer kan akımı hızlanırsa, bu ilaçların eliminasyonu artar.
--	---

Düşük ekstraksiyon oranlı ilaçlar: Bunlar karaciğerde eliminasyonu yavaş olan ilaçlardır. Karaciğer enzim indüksiyonu ve inhibisyonundan yüksek ekstraksiyonlu ilaçlara göre daha çok etkilendir.

FARMAKOKİNETİK AÇIDAN İLAÇLARIN ELİMİNASYONU

İlaç farmakokinetiğinde 2 temel olay vardır:



1. ve 0. derece eliminasyon kinetikleri

1- Lineer kinetik (1. Derece kinetik) (Dozdan bağımsız kinetik)

- Pasif difüzyona uğrayan ilaçlar böyledir.

- **Birçok ilaç** bu gruba girer.

- Bu ilişki şu denkleme uyar: $\text{Hız} = k \text{ (sabit değer)} \times C \text{ (konsantrasyon)}$

- Burada "k" sabit bir değer olduğu için eliminasyon hızı, konsantrasyona doğru orantılıdır. Yani konsantrasyonun artışı ile birlikte ilacın

vücutta metabolizma ve atılım hızı da artar.

- Bu yüzden birinci derece kinetikle vücuttan atılan ilaçların eliminasyon yarı

ömrüleri dozdan bağımsız olarak sabittir.

- Birim zamanda ilacın belli bir oranı vücuttan atılır (örneğin kalan ilacın %50'si gibi).

- Yarı ömrü 3 saat olan bir ilaç 80 mg uygulandığında zamana karşı eliminasyonu 1. derece kinetikte aşağıdaki gibidir.

80 mg → 3 saat
40 mg → 3 saat
20 mg → 3 saat
10 mg → 3 saat
5 mg → 3 saat

2- Non-lineer kinetik (0. Derece kinetik) (Doza bağımlı kinetik)

- Aktif transporta uğrayan ilaçlar böyledir.

- Bu ilişki şu denkleme uyar: $\text{Hız} = k$

- Birim zaman içerisinde vücuttan atılan ilaç miktarı sabit bir değerdir. Bu

nedenledir ki **sıfırıncı derece kinetiğe uğrayan ilaçların yarı ömrüleri konsantrasyon artışı ile birlikte uzamaya başlar.**

- Doyurulabilir metabolizmaya sahip ilaçlar için, ilacın kararlı durum konsantrasyonunda (**Css**) ve yarı ömründe belirgin bir artış olunken,

klerensinde ise azalma olmaktadır.

- Birim zamanda ilacın **sabit bir miktarı atılır** (örneğin dakikada 1 mg

gibi).

- Yarı ömrü 3 saat olan bir ilaç 80 mg uygulandığında ve her yarı ömründe 10 mg eliminasyona uğradığında, zamana karşı eliminasyonu 0. derece kinetikte

aşağıdaki gibidir:

80 mg → 3 saat
70 mg → 3 saat
60 mg → 3 saat
50 mg → 3 saat
40 mg → 3 saat

Sıfıncı derece kinetikle atılan ilaçlara en önemli örnekler:

- Heparin
- Alkol
- Fenitoin
- Salisilatlar (yüksek dozda)
- Fluoksetin
- Verapamil

ELİMINASYON

Renal İtrah: İlaçların vücuttan atılmasında en önemli organ böbreklerdir. İki şekilde gerçekleşebilir:

• Glomerüler filtrasyon:

- Sadece serbest ilaç glomerüler filtrasyona uğrar.
- Hem iyonize hem de non-iyonize ilaçlar glomerüler filtrasyona uğrarlar.
- İlaçın glomerüler filtrasyon hızı, **glomerüler kan akımı ile doğru, plazma proteinlerine bağlanma oranı ile ters orantılıdır.**
- Pasif difüzyon yoluyla meydana gelir.

• Tübüler salgılanma:

- Proksimal tübülden **aktif transporta** gerçekleşir.
- Serbest ilaç ve bağlı ilaç bu yolla atılabilir. Serbest ilaç atıldıkça bağlıdan gözleme meydana gelir.
- Sadece non-iyonize ilaçlar aktif sekresyona ve aktif veya pasif reabsorbsyona uğrarlar.
- **p - glikoprotein** bir aktif transport proteindir. İlaçları lümene taşıır. Bu proteini verapamil, siklosporin gibi ilaçlar inhibe eder.

Renal Klerens

- Birim zamanda ilaçtan temizlenen plazma hacmidir (mL/dakika). Sanal bir hacimdir çünkü gerçekte birim zamanda plazmanın bir kısmının tamamen temizlenmesi mümkün değildir.
- İlaçın **eliminasyon hızının** bir göstergesidir.

$$t_{1/2} = 0.693 \cdot V_d / K_l$$

K_l: Klerens

Klerens: İlaç eliminasyon hızı / plazmadaki ilaç konsantrasyonu

Klerensi etkileyen faktörler:

- Doz (doz arttıkça klerens artar)
- Kan akımı
- Karaciğer ve böbreğin fonksiyonu: Eliminasyon organlarının hastalıkları ve hepatik enzim aktivitesini değiştiren ilaçların kullanımını bu bağışık altında ele alınır.
- Plazma proteinine bağlanma
- Tübülüslerden reabsorbe olma oranı

Safra içine itrah

- Bazı ilaçlar, ilaç metabolitleri veya endojen maddeler hepatik safrada konsantre edilirler.
- Safrayla itrah, ilaçla ilgili 3 özelliğe bağlıdır: (1) molekülün kimyasal yapısı, (2) molekülün polarlığı. Çok iyonize olanlar, safrayla çok ve hızlı itrah olur, (3) molekülün ağırlığı.

- Birçok antibiyotik bu yolla vücuttan uzaklaştırılır.

Akciğerlerden İdrar

- **Ufak moleküllü**, nonelektrolit niteliğinde ve lipit/su partisyon katsayısı yüksek **lipofilik maddeler** bu yolla vücuttan atılır.

Süt İçine İdrar

- **İnsan sütü** plazmaya göre **asidiktir**.
- Bu nedenle **bazık ilaçlar, iyon tuzları** mekanizması ile süt içine girerler.

İdrar Düzeyindeki Etkileşimler

Tubulustardan reabsorbsiyon düzeyindeki etkileşimler:

- Bu etkileşme, zayıf asid ve baz özelliği gösteren ilaçların, asidik ve bazık ortamlarda iyonizasyon oranlarının değişmesi esasına dayanır.

- **İdrarı kalevileştiren maddeler:** Sodyum bikarbonat, laktat, sitrat, asetazalamid
- **İdrarı asidleştirilen maddeler:** Askorbik asid, mandelik asid, amonyum klorür, metionin, arginin hidroklorür

- Bu tür etkileşmeye bir diğer örnek, **litiumdur**. Litium yapıcı Na⁺a çok benzer. Proksimal tübüllerden Na⁺ gibi ve aynı taşıyıcı ile reabsorbe edilir. Diüretik kullanımı veya diğer hiponatremi durumlarında; böbrekler Na⁺ tutmaya çalışacağı için, vücutta Na⁺ ile birlikte, kimyasal yapısı Na⁺a benzeyen litium da tutulur. Bunun sonucunda **litium intoksikasyonu** gelişebilir.

Tubulustardan salgılanma düzeyinde etkileşimler:

Bunun en güzel örneği; proksimal tübülde aynı taşıyıcı için yarışan ve tübüllerden salgılanarak atılan **penisilinler ve probenesid'dir**. Probenesid taşıyıcı proteine bağlanarak, penisilinlerin ve bazı asid yapıda ilaçların (sefalosporinler, metotreksat, salisilat, fenilbutazon, sülfonamid) salgılanmasını inhibe eder.

İLAÇ UYGULAMA ŞEKİLLERİ

LOKAL UYGULAMA

- **İntrakutan:** Bu yolla uygulanan ilaç **hacmi 0.1 ml'yi geçmemelidir**. Lokal anestezi ve alerji testleri için kullanılır.
- **Konjunktiva:** Göze uygulamaya özgü preparatlara **kollir** denir.
- **Burun içi**
- **Ağız içi ve bukkal uygulama** (örneğin gargara / pastil)
- **Dış kulak yolu**
- **GIS'e lokal uygulama:** Antiasid uygulaması, laksatifler, bağırsaklarda emilimleyen antibiyotik uygulaması, rektal suppozituar.
- **İntrakardiyak uygulama**

- **İntrapleural uygulama:** Plevraya enjeksiyon genellikle 7. interkostal aralıktan girilerek yapılır.
- **İntrapertoneal uygulama:** Karın boşluğuna genellikle göbek-pubis mesafesinin 1/3'ü kadar altındaki bir noktadan girilerek enjeksiyon yapılır.
- **İntravajinal uygulama (ovül-köpük-jel uygulanması)**
- **İntrauterin uygulama**
- **İntravüretal uygulama:** Bu yolla uygulanan ilaçlara **buji** denir.
- **İntraartiküler uygulama** (steroidlerin eklem hastalıklarında kullanılması gibi)

SİSTEMİK UYGULAMA

- İlacın kolaylıkla ulaşılmasını bir dokuda, organda veya tüm vücutta etki gösterebilmesi için uygulanmasıdır.
- 1. **Enteral** (oral – sublingual – rektal)
- 2. **Parenteral** (iv – subkutan – im – intraarteriyel – intratekal)
- 3. **Transdermal** uygulama
- 4. **İnhalasyon**

- Rektal ve intranazal uygulamada primer amaç lokal veya sistemik etki elde etmek olabilir.

Enteral Uygulama Şekilleri

Oral:

- Bu yolla alınan ilaçların en önemli absorpsiyon yeri **ince bağırsaklardır**.
- Kalın bağırsaklardan olan absorpsiyon önemsizdir. Bunun nedeni, kalın bağırsak mukozasında villusların ve mikrovillusların bulunmaması ve kalın bağırsaklarda sıvı içeriğinin düşük olmasıdır.
- Oral uygulanan ilaçların en önemli sakıncası, bazı ilaçların **karaciğerden** geçerken belirli oranda **eliminasyona** uğramasıdır. Bu nedenle karaciğerde ileri derecede presistemik eliminasyona uğrayan ilaçlar (nalokson, lidokain) **oral kullanılmaz**.
- Rahat kullanım, ekonomik avantaj ve hasta uyumunda avantaj sağlar.
- **Bulantı kusma** yaratan ilaçlar bu yolla kullanılmaz.
- **Bilinci kapalı**, mental olarak yetersiz hastalarda ve **uyumsuz çocuklarda tercih edilmez**.
- Oral yolla uygulamada dozaj şekillerinin absorpsiyon oranları; **gözetli > emülsiyon > süspansiyon > kapsül > tablet**

Aç karnına alınması gereken ilaçlar

- Penisilinler
- Tetrasiklinler
- İzoniazid
- Levodopa
- Metoteksat
- 6-Merkaptopürin
- Penisilamin
- Bifosfonat

Sublingual:

- Küçük bir absorpsiyon yüzeyi söz konusudur.
- Emilim gabuk olur ve **etki gabuk başlar**.
- İlacın sistemik dolayımı için karaciğerden geçmesi gerekmeyi için, ilaç karaciğerdeki **presistemik eliminasyondan korunmuş olur**.

• **Sublingual kullanılabilen ilaçlar;**

- Organik nitratlar
- Piroksikam
- Buprenorfin
- Nifedipin
- Steroid yapılı seks hormonları (metilttestosteron)
- Bazı ergot alkaloidleri

Rektal:

- Lümendeki su miktarı az olduğu için ilaçların rektum boşluğunda dissolüsyonu zordur ve dolayısıyla absorpsiyonları az olur.
- **Kusan ve biling kaybı** olan hastalarda oral uygulamanın alternatifidir.
- Rektumun alt kısımlarını perfüze eden orta ve alt hemoroidal venler, doğrudan vena cava inferior'a ağırlırlar. Bu nedenle ilaç ilk geçişinde karaciğere uğramaz ve ilk geçiş etkisinden korunmuş olur. Fakat superior hemoroidal venler, vena portae'ya doküldüğü için **ilk geçiş etkisine uğrar.**

• **Hem sistemik hem lokal etki için kullanılır.**

• **Belirgin rektal absorpsiyona uğrayan ilaçlar:**

- Tiopental/metoheksital
- Diazepam/nitrazepam
- NSAİİ (aspirin, parasetamol, sodiyum salisilat)
- Pentazosin
- Propranolol

Parenteral Uygulama Şekilleri

- Bu yolla verilecek solüsyonların **vücut pH'ına yakın** olması gerekir.
- İM ve SC uygulamada absorpsiyon hızını kısıtlayan en önemli faktör; ilaç uygulanan bölgedeki kan akımıdır.

Intravenöz (IV)

- **En hızlı yolla** etkisi başlayan, dokulara ilaç dağılımını sağlayan ve en verimli ilaç uygulama yoludur.

• **Biyoyararlanım %100'dür.**

• **Acil girişimlerde** tercih edilir.

• **Yüksek molekül ağırlığına sahip peptit ilaçlar** bu yolla kullanılabılır.

• **Doz titrasyonu için** uygundur, yüksek volümlü ilaçlar bu yolla kullanılabılır.

• **Her tip hastada** (biling kapalı vb.) uygundur.

• **Karaciğer ve gastrointestinal sistemde** yıkılan ilaçların kullanımını ağısından avantaj sağlar.

• **Gözünürlüğü düşük ve yağlı solüsyonlar** bu yolla kullanılmaz. Yan etki riskini artırır.

Subkutan (SC)

- Verilecek sıvının hacmi **2 cc'yi geçmemelidir.**

- Yağlı solüsyonlar cilt altına verilmeliler.

Intrarteriyal (anjiyografi amacıyla) : Radyokontrast madde vermek veya kanser kemoterapisinde bir organın lokal perfüzyonu amacıyla kullanılır.

Intramüsküler: Verilecek sıvının hacmi 5 cc'yi geçmemelidir. Antikoagülan kullanan hastada hematom riski oluşturur. **Kreatin kinaz** test sonuçlarını **bozabilir.**

Intratekal uygulama: L3-4 seviyesinde subaraknoid uygulama bu yola örnektir. Anestezide, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları ve beyin tümörlerinde subaraknoid boşluğa etkili ve hızlı ilaç uygulama yoludur. Yanıklı hastalarda diğer ilaç uygulama yolları elverişli değilse bu yol kullanılabilir.

Transdermal Uygulama (TT5) (Ciltten Emilim)

- Bu yol için **liposolüblü** maddeler kullanılır.
- Cildin absorpsiyon yeteneğini azaltan tabakası stratum korneumdur.
- Bölgeye göre cildin geçirgenliğinin değişmesinde korneumun kalınlığı, kıl ve kıl foliküllerine ağlanan yağ bezlerinin sıklığı rol oynar. Geçirgenliğin sırası şu şekildedir:
- **Skrotum** > kulak arkası > koltuk altı > saçlı deri > göğüs > ön kol > **bacak**
- Yanmış deriden emilim çok daha fazla olur.

Transdermal uygulanan ilaçlar

- Nikotin
- Nitrogliserin
- Skopolamin
- Testosteron
- Estradiol
- Fentanil
- Klonidin

Inhaler Uygulama

- Lipit/su partiyon kat sayıları büyük ve ufak moleküllü ilaçlar gaz veya buhar halinde uygulanabilir (örn. genel anestezikler).
- **En hızlı absorpsiyonun gerçekleştiği** uygulama şeklidir.

İlaç uygulama yollarının özellikleri			
İlaç uygulama yolları	Absorpsiyon Özellikleri	Karaciğerde presistemik eliminasyon	Biyoyararlanım
Oral yol	Biyoyararlanım değişken	(++)	> 5 < 100
Sublingual yol	Hızlı etki. Nitrat kullanımı örnektir.	(-)	
Intravenöz yol	En hızlı etki	(-)	%100
Intramüsküler yol	Absorpsiyon uygulama bölgesindeki kan akımına bağlıdır.	(-)	> 75 < %100
Inhalasyon yolu	Çok hızlı absorpsiyon	(-)	> 5 < %100
Rektal yol	Absorpsiyon düzensiz ve değişken	(+)	> 30 < %100
Göz uygulamaları	Lokal amaçla ilaç uygulanır Sistemik toksisite gözlenmez.	(-)	
Transdermal uygulama	Yavaş etki gösterir. Örnek; klonidin, testosteron, nikotin, fentanil uygulamaları	(-)	> 80 ≤ %100
Intrartiküler uygulama	Sadece lokal etki için kullanılır.	(-)	

SPOT BİLGİLER

- Aktif ilacı inaktif, lipofilik ilacı da hidrofilik hale getirmeye yarayan olaya ne ad verilir...
- Metabolizma
- Vücutta alındığında inaktif olan ve karaciğerde metabolize olduktan sonra aktifleşen ilaç moleküllerine ne ad verilir... Ön ilaç
- Ön ilaçlara örnekler... Klorazepat, Minoksidil, Azotiopürin, Kortizon, Prednizon, Enalapril, Siklofosfamid
- Hem kendisi hem de metaboliti aktif olanlar... Imipramin, Kodein, Morfin, Aspirin, Difenhidramin, Diazepam...
- Faz2' de aktifleşen 2 ilaç... Minoksidil ve Morfin
- Vücutta metabolize edilmeyen veya çok az metabolize edilen ilaçlar... Furosemid, Aminoglikozidler, Digoksin, Penisilinler, Litium, Gabapentin, Pregabalin, Azot protokst...
- Metabolizmada en sık kullanılan faz I reaksiyonu hangisidir... Oksidasyon
- Oksidasyonda rol oynayan enzim grubları nelerdir... Mikrozomal enzimler (Monooksijenazlar) ve Non mikrozomal enzimler (Ksantin oksidaz ve monamin oksidaz)
- Mikrozomal enzimler nerede bulunur... Düz endoplazmik retikulumda
- Mikrozomal enzimler hangiler... Sitokrom p450 (CYP) ve Flavon içeren monooksijenaz (FMO)
- Karaciğerde ve farklı yerlerde hücrelerin düz endoplazmik retikulumu üzerinde yerleşen metabolizma enzimini hangisidir... Sitokrom p450
- Enişkinde ilaçların yıkımından büyük oranda sorumlu olan sitokrom p450 alt tipleri hangisidir... CYP3A4-5
- Sitokrom p450 enzimleri arasında en fazla genetik polimorfizm gösteren alt tip hangisidir... CYP2D6
- CYP2D6'da genetik polimorfizmi bulunan bir kişide kodeinin analjezik etkisi ne olur... Azalır veya morfine fazla dönüşerek solunum depresye edici etkiler oluşturur.
- CYP2D6'da genetik polimorfizmi bulunan bir kişide metoprolol neye neden olabilir... Bradikardi
- CYP2D6'da genetik polimorfizmi bulunan bir kişide varfarin neye neden olabilir... Kanamaya
- CYP2C9'da genetik polimorfizmi bulunan bir kişide bir kişide tolbutamid neye neden olabilir... Kardiyotoksisteye
- CYP 2C19 genetik polimorfizminde etkisi değişen ilaç... Klpidogrel
- N-asetil transferaz enziminde genetik polimorfizm bulunan bir kişide hidralazin neye neden olabilir...
- Lupus benzeri tabloya
- N-asetil transferaz enziminde genetik polimorfizm bulunan bir kişide izoniazid neye neden olabilir...
- Periferik nöropatiye
- Psödokolesterezaz enziminde genetik polimorfizm bulunan bir kişide süksinilkolin ve mivakurium neye neden olabilir... Uzmanış apne sendromuna

- Azotiopürin ve 6-merkaptopürinin metabolizmasında görevli Tiopürin-S-metil transferaz aktivitesi yüksek ise ne olur... Hepatotoksiste
- Azotiopürin ve 6-merkaptopürinin metabolizmasında görevli Tiopürin-S-metil transferaz aktivitesi düşük ise ne olur... Miyelotoksiste
- Mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçlar kimlerdir... Kronik alkolizm, rifampin, fenitoin, karbamazepin, griseofulvin, barbitüratlar (sekbabarbitol hariç), sigara dumanı (nikotin değil, polisiklik aromatik hidrokarbonlar)
- Mikrozomal enzimlerde hem indüksiyon hem de inhibisyon oluşturan ilaçlar kimlerdir... Alkol, Ritonavir, İzoniazid, Fenilbutazon, Omeprazol
- Mikrozomal enzim inhibityonu yapan barbitürat türleri hangisidir... Sekobarbitol
- Asetilkolesterezaz hangi metabolik reaksiyona örnekler... Hidroliz
- Nörotransmitter sentezinde en sık rol oynayan reaksiyon hangisidir... Dekarboxilasyon
- İkinci faz reaksiyonu hangisidir... Konjugasyon
- Glukuronik asitle konjugasyona giren önemli maddeler... Asetaminofen, bilirubin, morfin
- Metabolizmada en sık kullanılan faz II reaksiyonu hangisidir... Glukuronidasyon
- Endoplazmik retikulum düzeyinde gerçekleşen tek Faz 2 reaksiyonu nedir... Glukuronidasyon
- Mikrozomal enzimler tarafından gerçekleştirilen tek konjugasyon reaksiyonu nedir... Glukuronidasyon
- İzoniazid hangi reaksiyonla parçalanır... N-asetilasyon
- N-asetil transferaz ile metabolize olan ilaçlar... Hidralazin, izoniazid, prokainamid, sülfonamidler
- Sülfat ile konjugasyona uğrayan en önemli madde... Östrojen
- Morfin 6 glukuronat ve minoksidil N-O sülfat faz 2'de daha da aktifleşen ilaç molekülleridir.
- Toksik nötralizasyonunda (örn: asetaminofen toksikasyonu) görev alan konjugasyon reaksiyonu... Glutasyon ile konjugasyon
- Enzim indüksiyonu hangi düzeydeki etkileşime örnekler... Metabolizma
- Karaciğer kan akımını azaltarak kendi biyoyararlanımını artıran ilaç... Propranolol
- İlaçların eliminasyonu hızı konjugasyonu ile doğru orantılı olan eliminasyon hangisidir... Birinci derece kinetik
- İlaçların eliminasyonu hızı konjugasyondan bağımsız olduğu eliminasyon tipi... Sıfırıncı derece kinetik
- Sıfırıncı derece kinetiğe uyan ilaç örnekleri... Fenitoin, alkol, heparin, yüksek dozda salisilatlar
- Hangi ilacın yarı ömrü plazma konsantrasyonundan etkilenir... Sıfırıncı derece kinetiğe uyan ilaç
- Hangi ilacın intoksikasyonunda tedavi zorudur... Sıfırıncı derece kinetiğe uyan ilaç
- Glomerüler filtrasyon pasif bir olaydır ve sadece serbest ilaç glomerüller filtrasyonuna uğrar

SORULAR

1. İlaçların vücuttan atılması ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Yağda çözünen ilaçlar biyotransformasyon ile daha polar hale dönüşükten sonra kolaylıkla atılabilir.
B) Gastrointestinal sistemden absorbe olmayan ilaçlar dışkı ile atılır.
C) Renal atılımda: glomerüler filtrasyon, aktif tübüler sekresyon ve pasif tübüler reabsorpsiyon belirleyicidir.
D) Hepatositlerde bulunan P-glikoprotein gibi taşıyıcı proteinler ilaçların safraya atılmasını sağlar.
E) Polar bileşikler yağda çözünen bileşiklere göre pulmoner yol ile daha kolay atılır.

Doğru cevap: E

3. Metabolizmadan sorumlu faz reaksiyonları için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Faz 1 reaksiyonu sonrası ilaçların hidrofiliteği artar.
B) Faz 1 reaksiyonu sonrası ilaçların biyolojik aktiviteleği değişebilir.
C) Faz 2 reaksiyonu sonucu oluşan ilaç metabolitleri genellikle hidrofilik ve inaktiftir.
D) Faz 2 reaksiyonları, Faz 1'de rol alan sitokrom P450'nin oluşturduğu reaksiyonlara göre daha yavaştır.
E) Faz 2 konjugasyon reaksiyonlarından oluşur.

Doğru cevap: D

4. İn vivo etki eden fakat invitro olarak etki etmeyen bir ilaç için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) Parsiyel agonisttir
B) Tam agonisttir.
C) Tam antagonisttir
D) İlaç produrğdur
E) Ters (invers) agonisttir.

Doğru cevap: D

5. Aşağıdakilerden hangisi bir ön ilaçtır?

- A) Metildopa
B) Reserpin
C) Esmolol
D) Klonidin
E) Propranolol

Doğru cevap: A

6.

- I. Kodein
II. Minkosidil
III. Imipramin
IV. Siklofoslamid

Yukarıdaki ilaçlardan hangisi ya da hangilerinin hem kendisi hemde metaboliti aktiftir?

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

Doğru cevap: E

7. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, N - asetiltransferaz enzimi ile metabolize olur?

- A) Fenitoin
B) Omeprazol
C) Varfarin
D) Tolbutamid
E) İzoniiazid

Doğru cevap: E

• Tübüler sekresyon aktif bir olaydır ve hem serbest hem de bağlı ilaç tübüler sekresyona uğrayabilir.
• Akciğerden atılan maddeler hangi yapıda olmalıdır...
• Akciğerden atılan maddeler hangi yapıda olmalıdır...
• Ayni protein bağlandıkları için tübüler salgılanma düzeyinde etkileşime örneği... Penisilin... Probenesid
• İyon tuzağı mekanizması ile süt içine giren ilaç asid midir baz mıdır... Baz

İlaç Uygulama Yollarının Özellikleri:

- **Oral Uygulama:** Rahat kullanım, ekonomik avantaj ve hasta uyumunda avantaj sağlar. Dezavantajı Biyoyararlanımın düşük olmasıdır. Karaciğerde presistemik eliminasyona uğramasındır. Bulantı kusma yaratan ilaçlar bu yolla kullanılmaz. Bilinci kapalı, mental yetersiz hastalarda ve uyumsuz çocuklarda tercih edilmez.
• **Sublingual Uygulama:** Gabuk emilim ve hızlı etki, Örnekle: Buprenorfini Piroksikam, Nitrat
• **Rektal Uygulama:** Kusan ve bilinç kaybı olan hastalarda oral uygulamadan alternatifidir. Oral uygulamaya göre karaciğerde presistemik eliminasyona daha az uğrar.
• **İntravenöz Uygulama:** En hızlı yolla etkiyi sağlayan ve dokulara ilaç dağılımını sağlayan ve en verimli ilaç uygulama yoludur. Biyoyararlanım %100'dür. Acil girişimlerde tercih edilir. Yüksek molekül ağırlığına sahip peptit ilaçlar bu yolla kullanılabılır. Her tip hastada (bilinç kapalı vb.) uygundur. Karaciğer ve gastrointestinal sistemde yüksek ilaçların kullanımını engellediğinden avantaj sağlar. Çözünürlüğü düşük ve yağlı solüsyonlar bu yolla kullanılmaz. Yan etki riskini artırır.

- **İntravenöz Uygulama:** Hangi durumlarda iyi bir seçenektir... Yüksek molekül ağırlıklı irrite edici ilaçların uygulanmasında
• **İntrarteriyel Uygulama:** Radyokontrast madde vermek veya kanser kemoterapisinde bir organın lokal perfüzyonu amacıyla kullanılır.
• **Intramüsküler Uygulama:** 3-5 cc hacim uygulanabilir, antikoagulan kullanan hastada hematom riski oluşur. Kreatin kinaz test sonuçlarını bozar.
• **L3-L4 seviyesinde subaraknoid uygulamaya ne denir... İntratekal**
• **İntratekal Uygulama:** Subaraknoid boşluğa etki ve hızlı ilaç uygulama yoludur. Yanık hastalarda diğer ilaç uygulama yolları elverişli değilse medulla spinalis kullanılabilir.

- **Transdermal Uygulama:** Yavaş absorpsiyon ve uzamış etki, Örnekle: Skopolamin, Fentanil, Nikotin, Nitrogliserin, Testosteron, Estradiol...
• **İnhalasyon Uygulama:** Etki çok hızlı başlar, lipofilik ilaçlar akciğerden atılır. Presistemik eliminasyondan korunur.
• **Absorpsiyonun en hızlı olduğu ilaç uygulama şekli nasıldır... İnhaler uygulama**

8. Genetik polimorfizmde neden olan enzimler ve etkilenen ilaç eşleştirmelerinden hangisi yanlış?

- A) Varfarin – CYP 2C9
B) 5-FU – Dihidropirimidinhidrogenaz
C) Klipidogrel – CYP2C19
D) Azatiopurin – Tiopurin S-metiltransferaz
E) Kodein – CYP3A5

Doğru cevap: E

9.

1. Metoprolol kullanımında bradikardi riski
II. Klipidogrel kullanımında artmış kanama riski
III. Tamoksifen kullanımında meme kanseri riski
IV. Irinotekan kullanımında artmış kolinejik yan etki riski
V. Kodein kullanımında solunum depresyonu riski

Karaciğerde CYP2D6 genetik polimorfizme sahip kişilerde yukarıdaki durumlardan hangileri oluşabilir?

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

Doğru cevap: D

10. Böbrek transplantasyonu yapılmış 20 yaşındaki kadın hastanın postoperatif dönem laboratuvar incelemelerinde ciddi lökopeni, trombositopeni saptanıyor. Tiyopünnimetiltransferaz aktivitesinin ise normal sınırların çok altında olduğu belirtiliyor.

Bu hastanın transplantasyon sonrasında kullanmakta olduğu en ileri ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Milkofenolatmofetil
B) Takrolimus
C) Siklosporin
D) Azatioprin
E) Sirolimus

Doğru cevap: D

11.

Genetik polimorfizm - Klinik sonuç
I. UGT1A1 irinotekana bağlı nöropeni ve diyare riski
II. CYP2D6 tamoksifenin meme kanseri antineoplastik etkilerinin azalması
III. G6PDX rasbunrıkaza bağlı methemoglobinemi riski
IV. HLAB 57:01 abakavir kullanımında hipersensitivite reaksiyonu
V. SLC01B1 simvastatine bağlı miyopati riski

Yukarıdaki genetik polimorfizmler ve klinik sonuçları eşleştirmelerinden hangileri doğru eşleştirilmiştir?

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

Doğru cevap: E

12. Aşağıdaki ilaçların hangisi karaciğerdeki mikrozomal enzimleri indükler?

- A) Simektin
B) Eritromisin
C) Fenobarbital
D) Kloramfenikol
E) Fenibutazon

Doğru cevap: C

13. Aşağıdakilerden hangisinin etkileşiminde ikinci ilacın metabolizması azalır?

- A) Rifampisin - Kindein
B) Karbamazepin - Kortikosteroid
C) Simektin - Fenitoin
D) Barbiturat - Doksisiklin
E) Karbamazepin - Östrojen

Doğru cevap: C

14. Aşağıdaki hangi eşleştirmede ikinci ilacın metabolizması etkilenmez?

- A) Levettiracetam - Midazolam
B) Omeprazol - Klipidogrel
C) Sarı kantaron - Oral kontraseptif
D) Kasparungin - Takrolimus
E) Aprepitant - Irinotekan

Doğru Cevap: A

15. Esteraz ile yıkılan ilaçlar grubunun yarı ömrü kısa ömürlü üyelerdir.

Aşağıdakilerden hangisi esteraz ile yıkılmaz?

- A) Asetaminofen
B) Remifenantil
C) Esmolol
D) Prokain
E) Klevidipin

Doğru cevap: A

16. Propranolol hangi etkisi ile kendi biyoyararlanımını artırır?

- A) P-gp pompayı inhibe ederek
B) Kendi taşıyıcısının konsantrasyonunu artırarak
C) Karaciğer kan akımını artırarak
D) Karaciğer kan akımını azaltarak
E) Böbrek kan akımını artırarak

Doğru cevap: D

17. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin eliminasyon kinetiği sıfırcı derece kinetiğe uyar?

- A) Amtriptilin
B) Imipramin
C) Morfin
D) Heparin
E) Alprazolam

Doğru cevap: D

18. Birinci derece kinetiğe uyan eliminasyon ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğru değildir?

- A) Plazma konsantrasyonunu artıran eliminasyon hızı artar.
B) Eliminasyon birim zamanda belli bir oranda gerçekleşir.
C) Bu şekilde elimine olan ilaçların sabit yarı ömrü vardır.
D) Çok nadir gözlenen bir eliminasyon şeklidir.
E) Fizyolojik dozlarda kullanıldıklarında, doz bağımlı ilaç birikimine daha az neden olurlar.

Doğru cevap: D

19. Aşağıdaki ilaç uygulama biçimlerinden hangisi, sistemik etki elde etmek için kullanılmaz?

- A) Rektum içi
B) İntranasal
C) İntraartiküler
D) Sublingual
E) Transdermal

Doğru cevap: C

20. Aşağıdaki ilaç uygulama yollarının özellikleriyle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Oral uygulamada ilacın biyoyararlanımı değişkendir.
B) Sublingual uygulamada karaciğerde presistemik eliminasyona uğramaz.
C) İntravenöz uygulama en hızlı etkinin elde edildiği ilaç uygulama yoludur.
D) Transdermal uygulamada etki hızlı başlar.
E) İntraartiküler uygulamada sadece lokal etki için kullanılır.

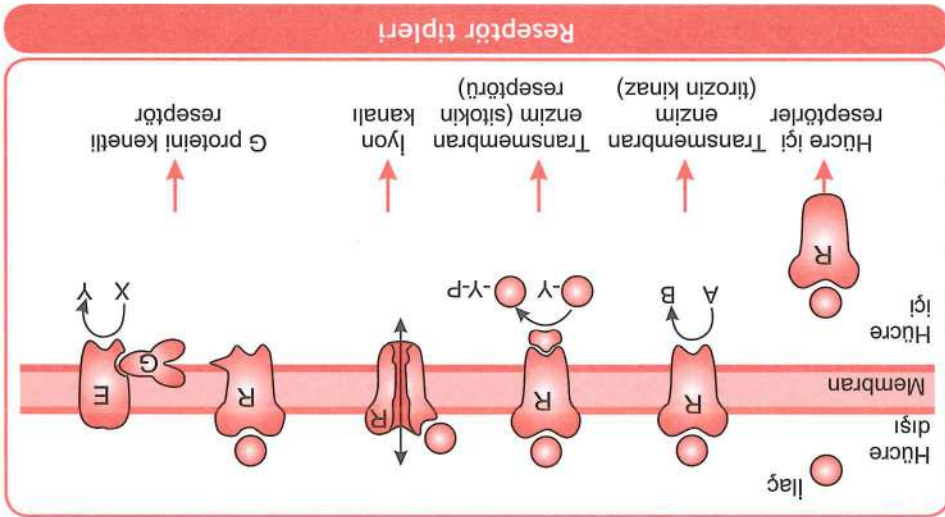
Doğru cevap: D

FARMAKODİNAMİK FAZ

İlaçların etki mekanizmalarını inceleyerek (ilaç-reseptör, ilağ-enzim, ilağ-iyon kanalı etkileşimleri gibi).

RESEPTÖR ÇEŞİTLERİ

1. G protein kenetli reseptörler (serpentin reseptörleri)
2. İyon kanalı yapısında reseptörler
 - Ligand kapılı iyon kanalları (ligand-gated, reseptörle işleyen kanallar)
 - Voltaj kapılı iyon kanalları
3. Hücre içi enzimlerle ilişkili transmembranal reseptörler
 - Tirozin kinaz reseptörleri
 - JAK-STAT reseptörleri (Sito kin reseptörleri)
 - Serin-Treonin kinaz reseptörleri
 - Toll-ilike reseptörler
 - TNF-alfa reseptörleri
 - c-GMP sentezini uyaran reseptörler (membran bağlı guanilat siklaz (GC))
4. Hücre içi reseptörler
5. Hücre içi enzimler



G-PROTEİNLERİ İLE KENETLİ RESEPTÖRLER (METABOTROP/SERPENTİN RESEPTÖRLERİ)

Ana çalışma prensibi:

- G proteinleri, **bilgiyi** (örneğin, agonist bağlanması) reseptörden efektör proteinlere **taşıyan** sinyal aktarıcılardır. Reseptör proteinleri membranı 7 kez geçerler.
- Burada rol alan efektörler, adenilil siklaz, fosfolipaz C, fosfodiesteraz gibi enzimler ya da plazma zarındaki Ca^{++} , K^{+} 'a seçici iyon kanalları gibi yapılardır.
- **G proteini** üç alt birimden (α , β , γ) oluşur. Bu proteinlere bağlı olarak da **GDP** bulunur.

- Bazal durumda (agonist yokken) α alt birimi, membranda, GDP ile kompleks halindedir.
 - Agonist gelip reseptöre bağlandığı zaman α alt birimi kompleksten ayrılır ve GDP de GTP'ye dönüşür. Bu aşamaya kadar ki olaylar bütün alt tiplerde aynıdır.
 - Gerek serbestleşmiş α -GTP kompleksi, gerekse birlikte hareket eden β , γ alt birimleri, bir efektör sistemle etkileşime potansiyeline sahiptir.
 - α -GTP kompleksi, hücre membranının diğer tarafında bulunan adenilil siklaz, fosfolipaz C gibi bir efektör protein olan enzim sistemini aktive eder. Enzim aktif olması ile bir ikinci haberci oluşur ve bu ikinci haberci de protein kinaz enzimini uyarır. Protein kinaz enzimi de hücre içi bazı proteinlerdeki serin ve treonin rezidülerini fosforile eder ve konfigürasyon, dolayısıyla fonksiyon değişikliği oluşturur.
 - Ayrılmış olan β , γ alt birimlerinin bilinen efektör sistemleri K^+ kanalları, Ca^{++} kanalları ve P13-kinaz'dır (P13K)
- G proteininin etkisinin azaltılması:**
- GTP'nin GDP'ye hidrolizi ve Beta-arrestin bağlanması

Gs subtipinin çalışma prensibi:

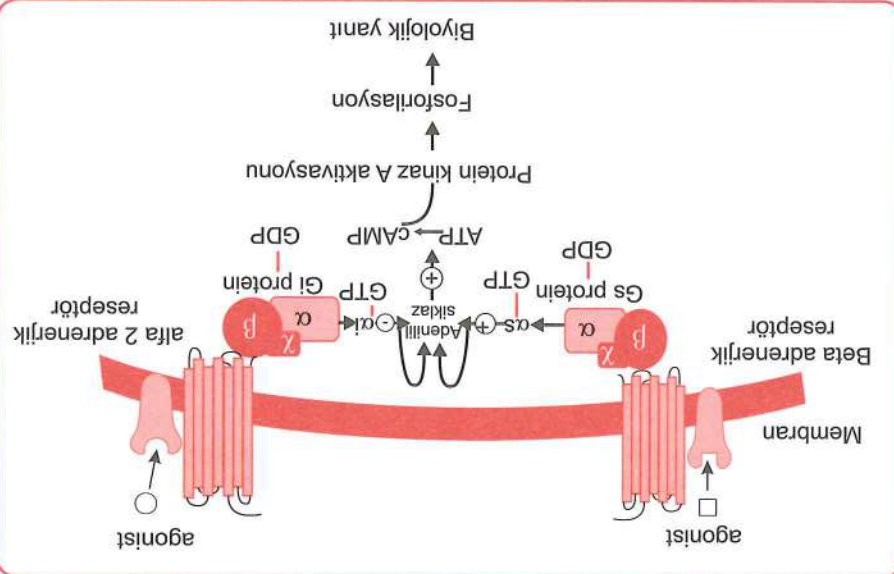
- Agonist gelip reseptöre bağlandığı zaman α alt birimi kompleksten ayrılır ve GDP de GTP'ye dönüşür.
- Aktif hale gelen α -GTP kompleksi hücre membranının diğer tarafında bulunan adenilil siklaz enzimini uyarır.
- Bu enzimin uyarılmasıyla birlikte ikinci haberci olarak cAMP üretilir.
- cAMP de, protein kinaz-A enzimini uyarır.
- Protein kinaz-A (PK-A) da fosforilasyonu gerçekleştirir ve etki ortaya çıkar.

Gi subtipinin çalışma prensibi:

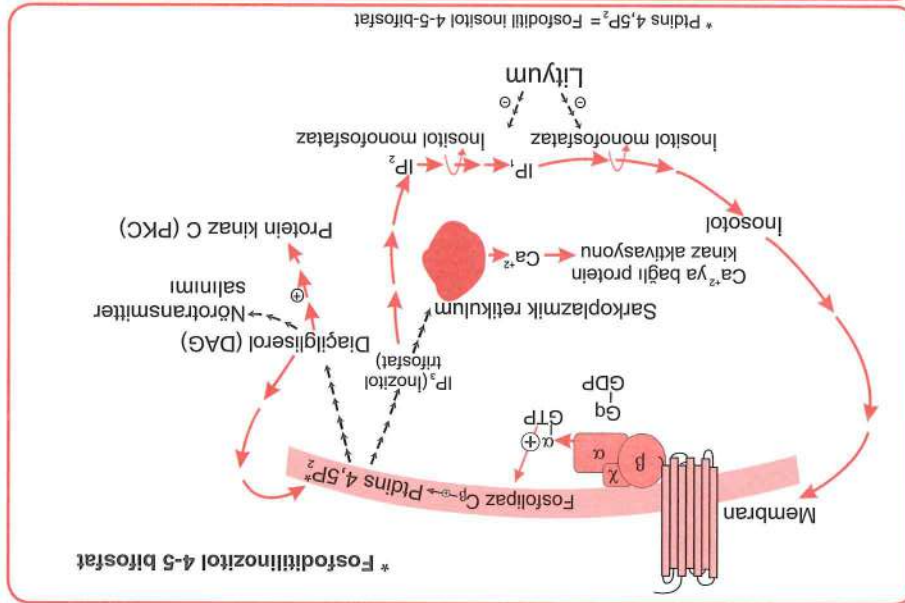
- Agonist gelip reseptöre bağlandığı zaman α alt birimi kompleksten ayrılır ve GDP de GTP'ye dönüşür.
- Aktif hale gelen α -GTP kompleksi hücre membranının diğer tarafında bulunan adenilil siklaz enzimini bu kez inhibe eder.
- Sonuçta adenilil siklaz inhibisyonuna bağlı olarak cAMP düzeyi azalır.
- Sonuçta PK-A aktivasyonu baskılanır.

Gq subtipinin çalışma prensibi:

- Agonist gelip reseptöre bağlandığı zaman α alt birimi kompleksten ayrılır ve GDP de GTP'ye dönüşür.
- Aktif hale gelen α -GTP kompleksi hücre membranının diğer tarafında bulunan fosfolipaz C enzimini uyarır.
- Uyarılmış olan fosfolipaz C enzimi iki tane ikinci haberci oluşturur.
- Bunlar, inozitoltrifosfat (IP_3) ve diacylglycerol (DAG) dır.



Gs ve Gi proteinlerinin etkileri



Gq kenetli reseptör ve ikinci haberci sistemleri

Gq-proteinleri ile ilişkili ikinci haberciler:

- **Diacylgiserol (DAG):** Protein kinaz C'yi aktive eder.
- **Inositol trifosfat (IP3):** Sitoplazmada IP4'e dönüşür ve endoplazmik retikulumdan Ca²⁺ salıverilmesine yol açar.
- **IP3 salıverildikten sonra,** inositol monofosfat enzim tarafından **inositol** parçalanır. Inositol ise **DAG ile birleşir** ve tekrar membrana geri döner. Bu bir doğru biçimde devam eder.
- **Lityum bu döngüyü; IP3'in inositol dönüşmesini engelleyerek (inositol monofosfatı inhibe ederek) kırar** ve yıkılan bu fosfolipidlerin hücre membranına geri gelmesini engeller.

G proteinleri ile kenetli reseptörler

Efektör	İkinci haberci	Sonuç etki
Gs	Adenilat siklaz cAMP ↓	cAMP = Protein kinaz A aktivasyonu
Gi	Adenilat siklaz Reseptör bağımlı K kanalları	Kardiyak K kanallarının açılması
Gq	Fosfolipaz C / A2 IP3 ↓ DAG ↓	IP3 = Sarkoplazmik retikülünden Ca salınımı DAG = Protein kinaz C aktivasyonu
Golf	Adenilat siklaz (Olfağör epteli)	cAMP ↓
Gt ₁ , Gt ₂	cGMP Fosfodiesteraz ↓ cGMP ↑	
Go	?	SSS

G protein kenetli reseptörler

Gs kenetli reseptörler	Gi kenetli reseptörler	Gq kenetli reseptörler
Beta 1-2-3	Alfa 2	Alfa-1 adrenenjlik
Dopamin 1-5	Dopamin 2-3-4	Anjiyotensin-AT1
Glukagon	Muskarınik 2-4	Muskarınik 1-3-5
5-HT 4-6-7	5-HT 1	Histamin - 1
H ₂ (Histamin)	GABA B	5-HT ₂
IP (PGI ₂)	Nöropeptid 1, 5	Bombesin
EP ₂₋₃₋₄ (PGE ₂)	Somatostatın 1-5	Taşikinin NK ₁₋₂₋₃
Adenozin (P1) A2A-B	Opioid reseptörleri (mü, delta, kappa)	Nörotensin NTS ₁₋₂
	Adenozin → P1 A _{1,2} , P2Y _{12,13,14}	P2Y _{1,2,4,6,11}
	Kanabinoit CB1-2	Kolesistotokinin 1-2
	EP ₃ (PGE ₂)	Cys LT-1 rsp (Lökotrien D4)
	DP ₂ (PGD ₂ -15dPGJ ₂ ** PPAR J6'yı uyandır)	Cys LT-2 rsp (Lökotrien C4-D4)
	TPA- B (TXA ₂)	TPA- B (TXA ₂)
	BLT _{1,2} (Lökotrien B4)	EP ₁ (PGE ₂)
		EP ₃ (PGE ₂)
		BLT ₂ (Lökotrien B ₄)

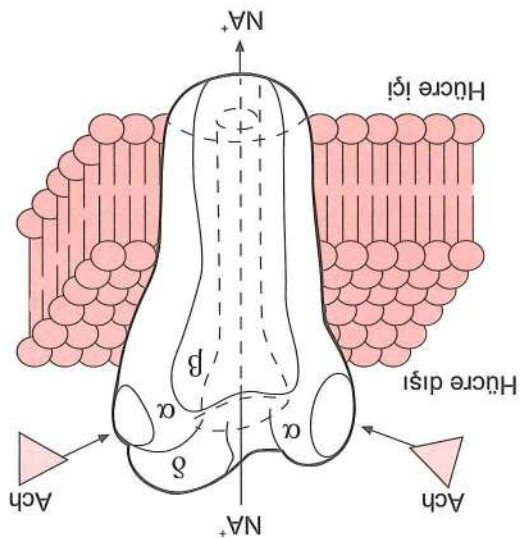
İYON KANALI YAPISINDA RESEPTÖRLER

En hızlı sinyal mekanizmasıdır.

Reseptörler ve ilaçlar tarafından regüle edilen 2 tip iyon kanalı vardır:

- **Voltaaj kapılı iyon kanalları:** Depolarizasyon sonucu kanal açılır. Voltaaj bağımlı Na kanalları, ağrı nöronlarında lokal anesteziklerin hedefidir.

- **Ligand kapılı iyon kanalları:** Ligand bağlandığı zaman (örneğin; iskelet kasında nikotinik asetilkolin reseptörü) iyon kanalı aktive olmuş olur.



Sodyum kanalı özelliğindeki nikotinik reseptörlerin gelişmesi

İyon kanalı ile kenetli reseptörler

Reseptör	İyon kanalı	Etki
Nikotinik	Na ⁺ -K ⁺	Stimülasyon
GABA-A / GABA-C	Cl ⁻	Inhibisyon
Glisin-A	Cl ⁻	Inhibisyon
Glutamat (NMDA, AMPA, Kainat)	Na ⁺ -K ⁺ -Ca ²⁺	Stimülasyon
Aspartat	Na ⁺ -K ⁺ -Ca ²⁺	Stimülasyon
Serotonin 5-HT ₃	Na ⁺ -K ⁺	Stimülasyon
ATP ve Adenozinin P2X reseptörü		
Na ⁺ : Sodyum, Cl ⁻ : Klor, K ⁺ : Potasyum, Ca ²⁺ : Kalsiyum		

HÜCRE İÇİ ENZİMLERLE İLİŞKİLİ TRANSMEMBRANAL RESEPTÖRLER

Tirozin kinaz reseptörleri

- **Membran** boyunca uzanan bir enzim, reseptör görevi yapmaktadır.
- Bu enzimin (ya da reseptörün) **sitoplazma içinde** yer alan bir katalitik kısmı, bir de sitoplazma dışında yer alan ve ligandı bağlayan bölümlü vardır.
- Sitoplazma içinde yer alan katalitik bölüm (tirozin rezidüleri) **fosforilasyon** ve **defosforilasyon** yapan kısım.
- Agonist reseptöre bağlanınca, reseptör üzerinde bulunan tirozin rezidüleri **fosforillenir (protein kinaz aktivitesi)** ve birleşir (dimer). Reseptördeki enzimatik aktivite başlar.

Tirozin kinaz reseptörünün ligandları

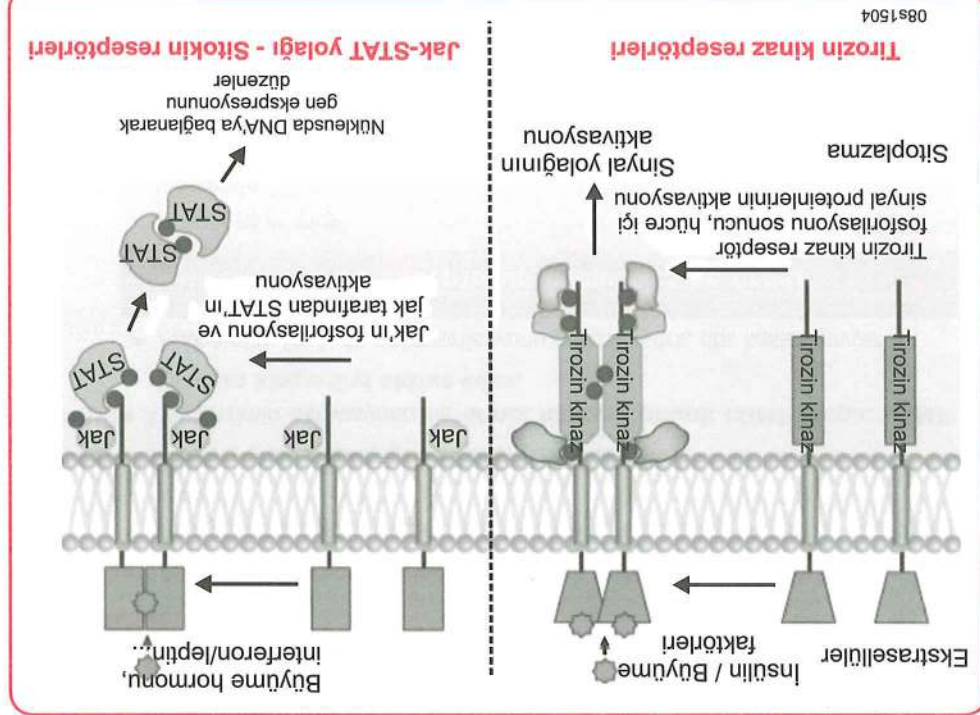
- İnsülin
- İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-I, IGF-II)
- Epidermal büyüme faktörü (EGF)
- Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF)
- Sinir büyüme faktörü (NGF)
- Fibroblast büyüme faktörü (FGF)
- Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)
- Efrinler
- Makrofaj koloni-stimüle edici faktör

Sitokin reseptörleri (JAK-STAT)

- Tirozin kinaz reseptörlerine benzer, ancak tirozin kinaz gibi **intrinsik enzimatik aktiviteye sahip değildir.**
- Tek fark, fosforilasyon reseptör molekülüne özgü tirozin kinaz ile değil, **ayrı bir sitoplazmik tirozin kinaz grubu** (Janus kinazları [JAKs]) tarafından gerçekleştirilir.
- JAK'ların fosforillelediği **STAT'lar** (signal transducer and activators of transcription) **nükleusa** giderek transkripsiyonu regüle ederler.

Sitokin reseptörleri

- Büyüme hormonu
- Prolaktin
- Leptin
- Eritropoetin
- Bazı interferonlar
- Bazı sitokinler ve lenfokinler



Tirozin kinaz (A) ve sitokin reseptörleri (B)

Serin-Treonin kinaz reseptörleri

- Bu enzimler; substrat üzerinde bulunan serin-treonin rezidülerini hedefler.
- **TGF-beta** (transforming growth faktör beta), serin ve treonin kinaz aktivitesine sahip reseptör grubundandır.

Serin-treonin kinaz reseptörleri, G proteini kenetli reseptörlerden farklı olarak; reseptör ve enzimatik aktivite aynı yerde gerçekleşmektedir (guanilat siklaz reseptörleri gibi).

- **Insülin reseptörlerinin (A)** intrinsik tirozin kinaz aktivitesi olduğuna, ancak **sitokin reseptörlerinin (B)** sahip olmadığına dikkat ediniz.
- İnsülin reseptörlerinde fosforilasyonu tirozin kinaz, sitokin reseptörlerinde ise janus kinaz yapar.

Toll like reseptörler (TLR)

- **Hematopoietik** hücrelerde yaygın bulunurlar.
- **Membranda lokalizedir.**
- Reseptörün hücre içi kısmı enzimatik aktiviteye sahip değildir.
- **Patojenite** sonucu oluşan ürünler (lipit, peptidoglikan, lipopeptit, virüs), **TOLL like reseptörlerin agonistleridir.**
- Patojenik mikroorganizmalara **inflamatuvar** cevap oluşturmada rol oynarlar.

TNF-alfa reseptörleri

- Toll-like reseptöre benzer.
- Reseptörün **hücre içi kısmı enzimatik aktiviteye sahip değildir.**
- Romatoid artit ve Crohn hastalığının tedavisinde kullanılan infliksimab, adalimumab gibi **TNF-alfa antagonist ilaçlar** bu reseptör üzerinden etki gösterir.

c-GMP sentezini uyaran reseptörler (Membrana bağlı guanilat siklaz

[GC] reseptörleri)

- Bu reseptör tipinde **reseptör ile enzim bütünleşmiş** olarak bulunur.
- Reseptöre agonistin bağlanması ile birlikte, aynı zamanda enzim de aktifleşmiş olur.
- **Aktive olan enzim, guanilat siklaz** enzimidir.
- Bu enzimin aktivasyonu ile **ikinci haberci olarak cGMP** oluşur. **cGMP de protein kinaz-G'yi aktive eder.**
- Aktive olan PK-G de defosforilasyonu gerçekleştiren, düz kaslar geveser.

Bu reseptörün agonistlerine örnek:

- ANP, BNP, CNP
- Guanilin



- Farnesoid X reseptörü (FXR)- Safra asidleri (kenodeoksikolik asid)
- Karaciğer X reseptörü (LXR)-22 OH kolesterol
- Aril hidrokarbon reseptörü (AHR) – Omeprazol
- Constitutive androstane reseptör (CAR) – Fenobarbital
- Pregnan X reseptörü (PXR) – Rifampin
- Retinoik asid reseptörü (RAR)-all trans retinoik asid
- Retinoid X reseptörü (RXR) – 9 cis retinoik asid
- PPAR α , γ reseptörü –Fibrat / Glitazon

HÜCRE İÇİ ENZİMLER

- Hücre membranında yerleşmiş, membrana bağlı **guanilat siklaz (GC) reseptörleri** dışında, bir de hücre içinde **solubl GC enzimi bulunmaktadır** ve bu yolagin en önemli aktivatörü **NO**'dur (nitrik oksit).
- NO, solubl guanilat siklazı** uyarır, cGMP oluşumunu artırır ve PK-G aktivasyonu ile defosforilasyonu (miyozin hafif zincirinde defosforilasyon) gerçekleştirir.
- Damarda vazodilatasyon gelişir.

SPOT BİLGİLER

- G proteini** ile **kenetli reseptörlerin** diğer ismi... Metabotrop ve serpentin reseptörleri
- Adenilil siklazı** uyararak **G proteini** hangisidir... **Gs**
- Adenilil siklaz enzimi** ile **sentezi** uyarılan madde... ATP'den cAMP'yi oluşturur.
- Protein kinaz A** enzimi aktive eden ikinci haberci hangisidir... **cAMP**
- Gs protein kompleksi** ile **kenetli reseptörler** hangileridir... Beta 1-2-3, D1, D5, H2, 5-HT 4,6,7, Glukagon reseptörü
- Adenilil siklazı** inhibe ederek **cAMP düzeyini** düşüren **G proteini** hangisidir... **Gi**
- Gi protein kompleksi** ile **kenetli reseptörler** hangileridir... Alfa2, D2, D3, D4, M2, M4, 5-HT1, GABA-B, Opiyat, Somatostatin, Kannabinoid CB 1,2, Adenozin P2Y 12,13,14
- Fosfolipaz C** enzimi aktive eden **G proteini** hangisidir... **Gq**
- Fosfolipaz enzimi** neleri oluşturur... PI2 (fosfatidilinozitol bifosfat) den IP3 (Inozitol trifosfat) ve DAG (Diasilgiserol)u oluşturur
- Protein kinaz C** enzimi aktive eden ikinci haberci hangisidir... **DAG**
- Sarkoplazmik retikulumdan** kalsiyum salınımını artırarak... **IP3**
- Gq protein kompleksi** ile **kenetli reseptörler** hangileridir... Alfa1, H1, M1, M3, M5, 5-HT2, Adenozin P2Y 1-11
- Endoplazmik retikulumdaki kalsiyum kanallarını** açarak **sitoplazmaya** kalsiyum salıverilmesini artırarak ilaç hangisidir... **Metilksantinler (Kafein)**
- Endoplazmik retikuluma** Ca²⁺u geri pompalayan **Ca²⁺-ATPase** pompasını inhibe eden... **Tapsigargin**
- Adenilil siklazı** direkt olarak uyararak madde... **Forskolin**
- G protein kenetli reseptör aktivasyonu**; **alfa-GTP** kompleksinin hidrolizi ve **beta** arrestin ile inhibe edilir.

- G proteinin** Beta gama komplekside **alfa-GTP** kompleksi gibi biyolojik etkiler oluşturur.
- Kendisi** iyon kanalı niteliğinde olan reseptör örneği... **Asetilkolinin** Nikotinik reseptörü, **GABA-A** C, Glisin reseptörü, **NMDA**, **AMPA**, **KAINAT**, **5-HT3**, **Adenozin P2X**
- Klor kanalı** ile **kenetli** olan reseptörler hangileridir... **GABA-A**, **C** ve glisin reseptörü
- İntrensek enzimatik aktivitesi** olan reseptörler: **Tirozin kinaz** reseptörleri
- Tirozin kinaz aktivitesine** sahip reseptörü olan hormon... **İnşülin** ve büyüme faktörleri
- İntrensek enzimatik aktivitesi** olmayan reseptör: **JAK-STAT** ve **TGF-β** reseptörleri
- Sitoplazmik janus kinazı** aktive eden reseptörler... **Sitokinler**, **eritropoetin**, **interferonlar**, **Leptin**, **Prolaktin**
- JAK-STAT reseptörleri** üzerinden etki gösteren hormon... **Büyüme hormonu**
- Sitokin reseptörleri** uyarıldığında **nükleusta** transkripsiyonu uyararak kimdir... **Fosforile STAT dimerleri**
- TGF-β**: **Serin treonin kinaz aktivasyonu** gösteren membran reseptörlerini agonistidir
- TNF-α** ve **TOLL** like reseptörler: **İmmun** yanıtlara aracılık ederler. Membranda lokalizedirler
- Membrandaki** **guanilat siklaz reseptörleri** üzerinden etki gösteren hormon... **ANP**, **BNP**, **CNP**
- Soluble** **guanilat siklazı** uyararak madde hangisidir... **NO**
- Guanilat siklaz** neyi oluşturur... **GTP'den cGMP'yi** oluşturur.
- cGMP** neyi uyarır... **Protein kinaz G**
- Protein kinaz G** ne yapar... **Miyozin** hafif zincirini defosforile eder ve düz kas gevşer
- Hücre içi yerleşim** gösteren reseptörler hangileridir... **Lipofilik** hormonların reseptörleri (**glukokortikoidler**, **Mineralokortikoidler**), **tiroid** hormon reseptörleri, **PPAR**, **Vitamin A** ve **Vitamin D** reseptörleri, **Östrojen** ve **androjen** reseptörleri
- HSP90** proteinleri ile **kenetli** reseptör... **Steroid** reseptörü
- Etkisi** gecikmeli başlayan **periyot**dan sonra başlayan reseptör... **Steroid** reseptörü

SORULAR

2. G proteini ile kenetli reseptörlerin sitoplazmik halkalarına bağlanarak bu reseptörlerin desensitizasyonundan sorumlu olan protein aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Beta arrestin
 - B) Tapşigargin
 - C) Forskolin
 - D) Kafein
 - E) Uroguanilin

3. Aşağıdaki reseptörlerden hangisi uyanınca Gq proteini ile kenetlenerek fosfolipaz C enzimini aktive eder?

- Doğru cevap: B**
- A) Beta1 adrenenjik
 - B) Alfa1 adrenenjik
 - C) 5HT3
 - D) 5HT4
 - E) Nöronal nikotinik

4. Aşağıdaki pürnerjik reseptörlerden hangisinin uyanması Gq proteini aracılığıyla fosfolipaz C enziminin aktivasyonuna neden olmaz?

- Doğru cevap: E**
- A) P2Y1
 - B) P2Y2
 - C) P2Y4
 - D) P2Y6
 - E) P2Y12

5. G proteini - kenetli reseptör eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: D**
- A) Gq - 5HT2 reseptörü
 - B) Gs - Glukagon reseptörü
 - C) Gi - Kanabinoid CB1 reseptörü
 - D) Gs - Asetilkolin reseptörü
 - E) Gi - Alfa2 adrenenjik reseptör

7. Aşağıdakilerin hangisinde endojen agonist ve bağlanarak etki gösterdiği reseptör sistemi birlikte yerleşmiştir?

- Doğru cevap: C**
- A) 5-HT - İyon kanalı reseptörü
 - B) Norepinealin - G proteini ile kenetli reseptör
 - C) T3 tiroid hormonu - G proteini ile kenetli reseptör
 - D) Vitamin D - Nükleer reseptör
 - E) İnsülin - Tirozin kinaz aktivitesi olan reseptör

8. Aşağıdakilerden hangisi cAMP'yi arttırmaz?

- Doğru cevap: C**
- A) Beta1 agonist
 - B) Beta2 agonist
 - C) Alfa2 agonist
 - D) Beta3 agonist
 - E) D1 reseptör agonist

9. Aşağıdakilerin hangisinin hücre düzeyindeki primer etkisine bir G-protein (GTP bağlayan düzenleyici protein) aracılık etmez?

- Doğru cevap: E**
- A) Asetilkolin
 - B) Glukagon
 - C) Serotonin
 - D) Histamin
 - E) İnsülin

10. Aşağıdakilerden hangisi JAK-STAT yolunu stimüle etmez?

- Doğru cevap: C**
- A) Sitokin reseptörleri
 - B) Eritropoietin reseptörleri
 - C) Oksitosin reseptörleri
 - D) Büyüme hormonu reseptörleri
 - E) Interferon reseptörleri

11. Aşağıdaki reseptörlerden hangisi serin ve treonin rezidülerini fosforiler?

- Doğru cevap: D**
- A) Tirozin kinaz reseptörleri
 - B) Brain natriüretik peptid reseptörleri
 - C) Sitokin reseptörleri
 - D) Transforming Growth faktör reseptörleri
 - E) Farnesoid reseptörleri

12.

- I. Tirozin kinaz reseptörleri insülin, efrin ve büyüme faktörleri tarafından uyarılır
- II. Transforming growth faktör beta (TGF-β) serin treonin kinaz reseptörlerinin agonistidir
- III. Toll ilke reseptörleri doğal immünite sinyalizasyonunda rol alır
- IV. JAK - STAT reseptörleri intrinsek enzimatik aktiviteye sahiptirler
- V. Tümör nekrozis faktör α, NF- kappaB sinyal yolunu kullanır

Hücre içi enzimlerle ilişkili transmembran reseptörleri ile ilgili ifadelerden hangileri yanlıştır?

- Doğru cevap: E**
- A) I + II + III
 - B) I + III
 - C) II + III
 - D) I + III
 - E) IV

14. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin terapötik etkisi gecikmeli başlanmaz?

- Doğru cevap: E**
- A) Vartarin
 - B) Metimazol
 - C) Rosiglitazon
 - D) Dekametazon
 - E) Terbutalin

15. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi guanilat siklaz enzimini aktive ederek etki göstermez?

- Doğru cevap: E**
- A) Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan riociguat
 - B) Prokinetik olarak kullanılan CFTR aktivatörü ilnaclohid
 - C) Kalp yetmezliğinde kullanılan BNP analogu nesiritid
 - D) Anjina tedavisinde oral kullanılan isosorbid dinitrat
 - E) Diyabet tedavisinde kullanılan en uzun etkili insülin deglutek

DOZ/KONSANTRASYON – CEVAP İLİŞKİSİ

TANIMLAR VE TEMEL KAVRAMLAR

DOZ: Bir kerede verilen ilaç miktarıdır.

KONSANTRASYON: Çözünmüş ilacın mol sayısının gözetil hacmine oranıdır (mol/L gibi).

RESEPTÖR: Bir ilacı bağlayıp farmakolojik etkililerine aracılık eden, hücre yüzeyi veya içinde bulunan hedef moleküllerdir.

AFİNİTE: İlacın reseptöre duyduğu ilgidir.

EFİKASİTE (Efikasi, Emax): Doza bakılmaksızın bir ilacın oluşturduğu maksimum yanıtı.

SELEKTİVİTE (Seçicilik): İlaçların farklı reseptörlere bağlanma afinitelerinin tanımlar. Farklı etkililer için de ED₅₀'ler karşılaştırılır.

AGONİST: Reseptöre bağlanarak aktive eden maddelerdir.

ANTAGONİST: Reseptöre bağlandıklarında etki oluşturmayan, ancak agonistin bağlanmasını ve yanıt oluşturmamasını önleyen maddelerdir.

EC₅₀: Kademeli konsantrasyon-yanıt eğrisinde maksimum etkinin (Emax'ın) yarısını oluşturan agonist konsantrasyonudur. Agonistin potensini gösterir. Bu eğride ilaç, doz cinsinden verildiğinde potens değeri ED₅₀ olarak da adlandırılır.

ED₅₀: Kuantal doz-yanıt eğrisinde kullanılanların %50'sinde beklenen etkiye neden olan dozdur.

POTENS (ETKİ GÜCÜ): Belli bir etkiyi oluşturmak için gerekli ilaç konsantrasyonunun ölçüsüdür. EC₅₀ veya PD₂ (- log EC₅₀) ile ölçülür. EC₅₀ ve ED₅₀ değerleri yüksekte ilaç potensi düşüktür. PD₂ ve PA₂ değeri yüksekte potens düşüktür.

Doz/konsantrasyon - Cevap ilişkileri ikiye ayrılır:

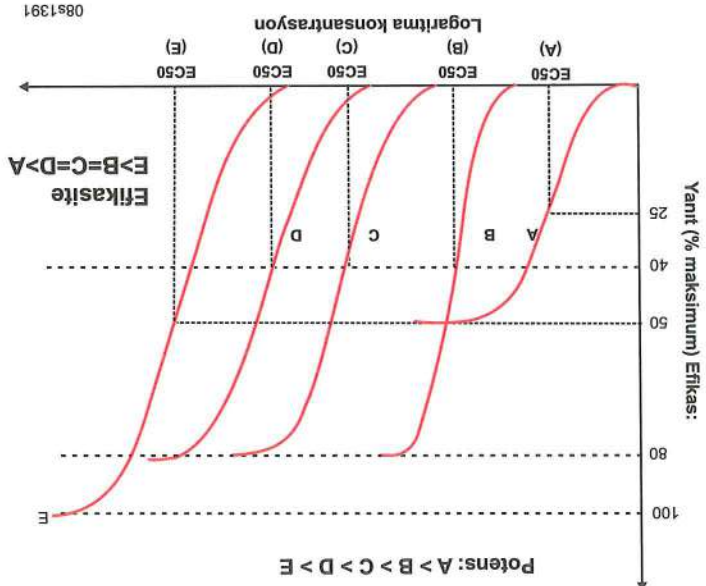
1. Kademeli konsantrasyon-cevap

2. Kuantal doz-cevap

Kademeli konsantrasyon-cevap ilişkisi:

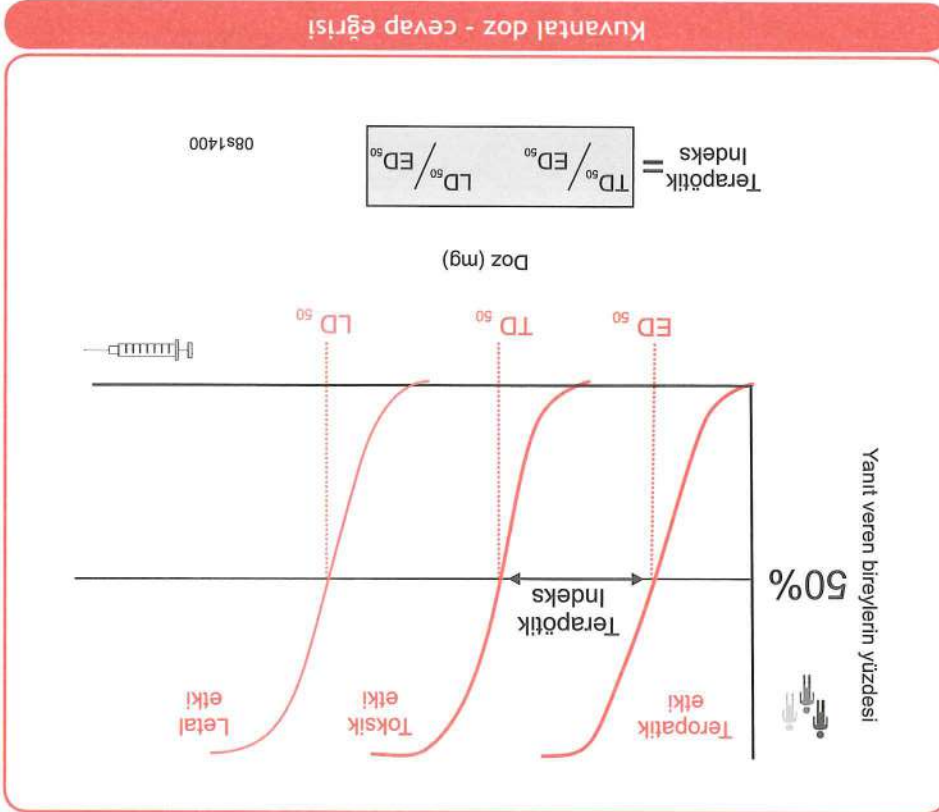
- Tek bir denekte yapılır.
- İlaç konsantrasyonu arttıkça ilacın vücutta oluşturduğu etkililerin kademeli olarak artmasının gözlemlendiği konsantrasyon-cevap ilişkisi.
- İlacın oluşturduğu maksimum yanıtı (etki) Emax (Emax) denir.
- Emax'ın yarısını oluşturan agonistin molar konsantrasyonuna "EC₅₀" denir ve agonistin potensini gösterir.
- Potens, agonistin etki oluşturma gücüdür ve (EC₅₀) ile değerlendirilir.
- Maksimum yanıtın yarısını bir ilaç ne kadar ufak konsantrasyonlarda oluşturursa (yani EC₅₀ ne kadar küçük bir değerse) bu ilaç o kadar potent (güçlü) demektir.

Kademeli konsantrasyon/cevap eğrisi



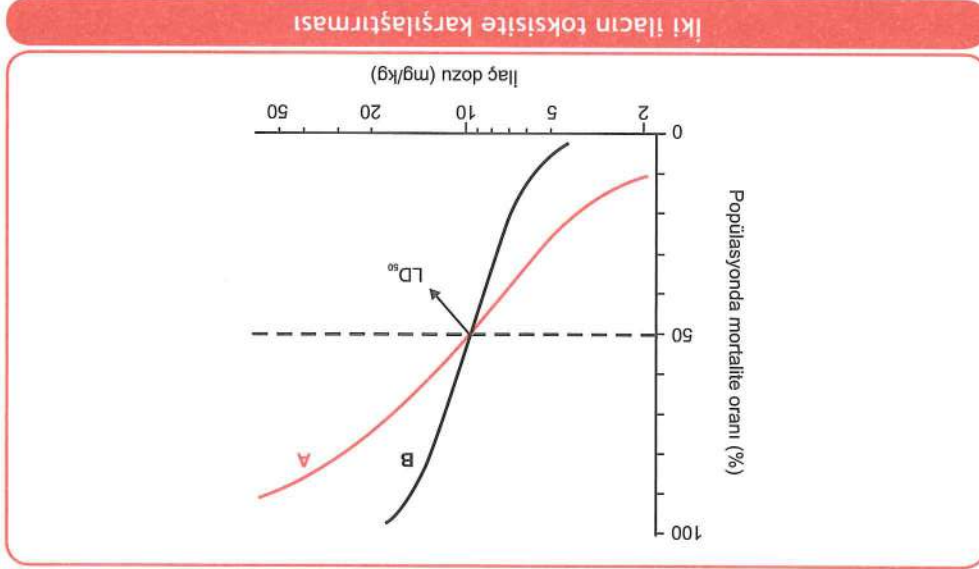
Kuantal doz-cevap ilişkisi:

- Çok sayıda denek üzerinde gerçekleştirilir.
- Doz-cevap ilişkisinde **incelenen etki "hep veya hiç"** şeklinde ise (örneğin, deney hayvanını uyutan doz, kusmayı kesen doz veya konvülsiyonu durduran doz) burada kuantal doz-cevap ilişkisi kullanılır.
- Kuantal doz-cevapta deneklerin %50'sinde beklenen etkiyi oluşturan doz belirlenir. Örneğin, **100 hastanın 50'sinde** kusmayı kesen doz. Buna "Medyan **TD50**: Deneklerin % 50'inde ölümlü oluşturan minimum ilaç dozudur.
- **TD50**: Deneklerin % 50'inde toksik etki gösteren minimum ilaç dozudur.
- Kuantal doz-cevap ilişkisinde etkin doz dışında medyan toksik doz (**TD50**) ve **letal doz (LD50) da** hesaplanabilir.
- TD50 ve LD50 de sırasıyla toksik ve letal doz potens göstergesidir. Buradan da **terapötik indeks** hesaplanabilir.
- Kuantal doz-cevap ilişkisinde maksimum etki (**$E_{max} = \text{efikasi}$**) hesaplanamaz.
- **Kuantal doz-cevap ilişkisi** bir popülasyonda, ilaç olan duyarlılıktaki varyasyon ve ilacın potensi hakkında bilgi verir.



TERAPÖTİK İNDEKS: LD_{50}/ED_{50} veya TD_{50}/ED_{50} ile hesaplanır. Bir güvenli bir ölçü birimidir. Yüksek olması güvenliğin fazla olduğunu gösterir.

TD1 / ED99, güvenli marjını en geniş gösteren orandır.



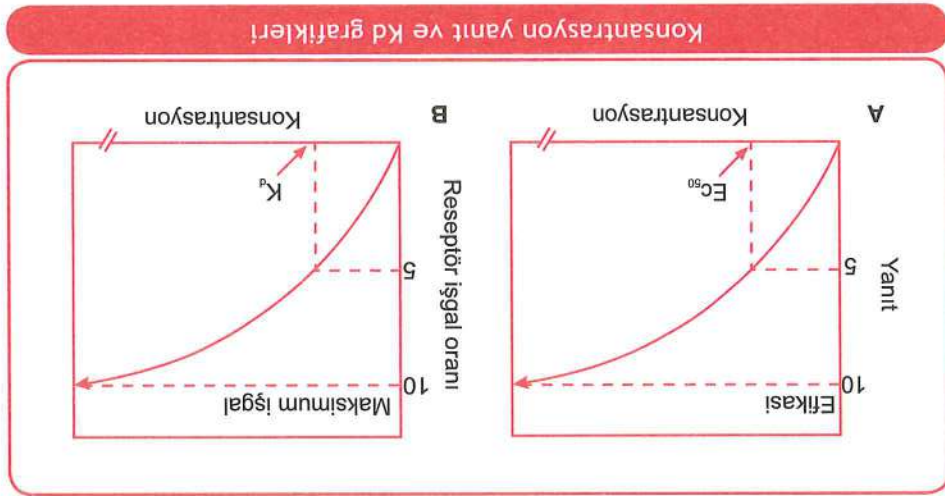
Yukarıdaki şekilde A ve B ilaçlarının LD₅₀ değerleri aynıdır ancak düşük ve yüksek dozlarda oluşturdıkları toksisite farklıdır.

Kademeli ve kuvantal doz cevap eğrilerinin karşılaştırılması

Kademeli konsantrasyon-cevap eğrisi	Kuvantal doz-cevap eğrisi
Kademeli yanıt ilişkisi mevcut	Kademeli yanıt ilişkisi mevcut değil. Yanıtlar ya hep ya hiç kuralına göre alınır.
Tek bir kişiye hesaplama yapılır.	Populasyonda hesaplama yapılır.
Potens değeri hesaplanır; (EC50) (PD2)	Potens değeri hesaplanır (ED50) TD50 ve LD50 de hesaplanır.
Maksimum yanıt (Efikasi) hesaplanır.	Maksimum yanıt (Efikasi) hesaplanamaz.
İlaçların selektivitesi hakkında bilgi verir.	İlaçların selektivitesi hakkında bilgi verir.
Kuvantal doz cevap ilişkisi bir popülasyonda, ilaca olan duyarlılıktaki varyasyon hakkında bilgi verir.	

K_p (Affinite)

- Reseptörlerin %50'sini işgal eden **agonist** konsantrasyonudur.
- **Agonistin affinitesini** gösterir. K_p değeri düşüklse, ilacın reseptöre **afinitesi artar**.
- Maksimum etki için dokudaki reseptörlerin tamamı işgal ediliyorsa $K_p = EC_{50}$ 'dir.
- Eğer dokuda **yedek reseptörler** varsa $K_p > EC_{50}$ 'dir.



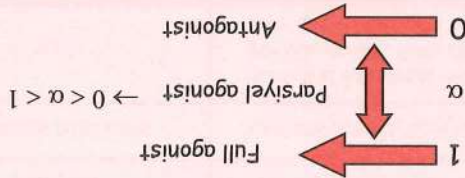
YEDK RESEPTÖRLER (Spare Reseptörler)

- **Fonksiyonel rezerv** oluştururlar.
- **Nonkompetitif antagonist** kullanılarak gösterilebilirler.
- Maksimum etkiye katkı yapmazlar.
- Varlıklarında **EC50, KD50'den düşüktür**.
- Varlıklarında parsiyel agonistler maksimum etkiyi oluşturabilir.
- Varlıklarında, reseptörlerin tamamını uyarımadağı halde maksimum etkiye ulaşılabilir.

PARSİYEL AGONİST

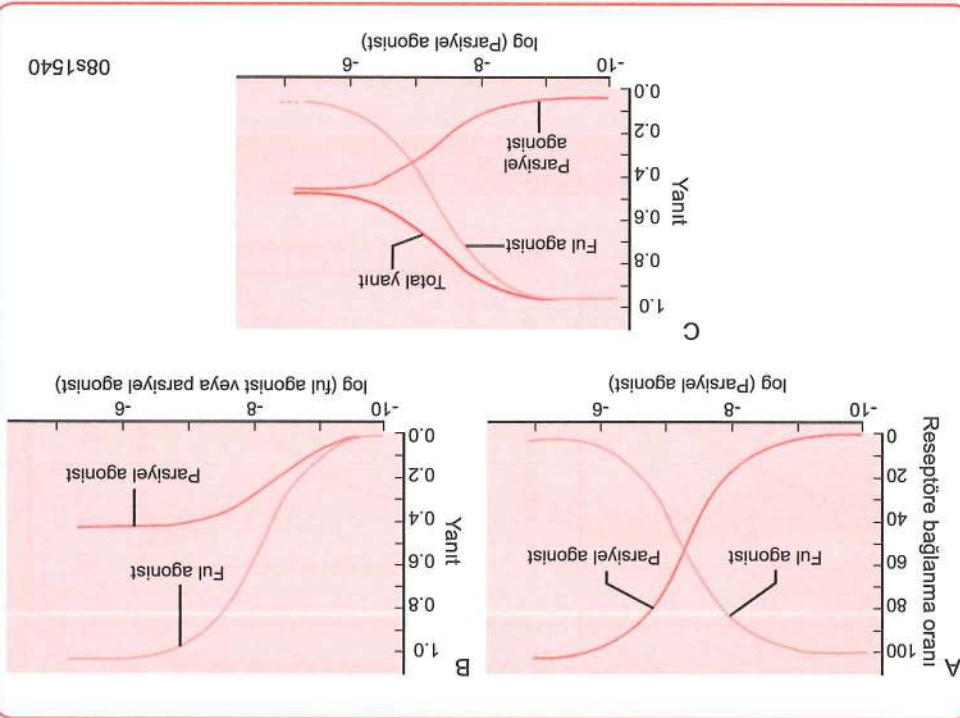
- Agonistlere benzer biçimde **tek başlarına** yanıt oluşturabilen ve bu yanıtları agonistlere göre daha az olan; **agonistle beraber** verildiklerinde ise **agonistin** oluşturduğu yanıtı baskılayan maddelerdir.

- Belli bir reseptör için, bilinen **agonistler** içinde **en yüksek etkiye** sahip olana ise, "**full agonist**" denir.
- Agonist aktivitenin matematiksel ölçüsü "**intrensek aktivite**" (α) ile sembolize edilir.
- Bir parsiyel agonistin intrinsek aktivitesi 1'e yakınsa agonist, 0'a yakınsa antagonist birliktedir. Eğer bir kişiye hem full agonist hem de parsiyel agonisti birlikte verirse, parsiyel agonist full agonisti antagoneze etmeye başlar.



Parsiyel agonist özelliği olan bazı ilaçlar

- β -blokeörler (pindolol, asebütolol)
- Opiyatlar (nalorfin, nalbutin, butorfanol, buprenorfin, pentazosin)



Agonist ve parsiyel agonistlerin reseptöre bağlanmaları (A) ve konsantrasyon bağımlı oluşturdıkları yanıtlar

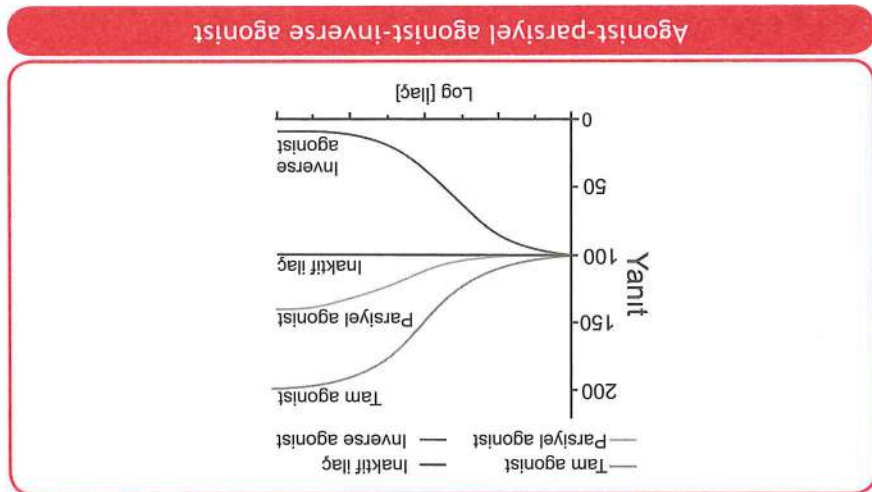
İNVERSE (= TERS) AGONİST

- Agonistin reseptör üzerinde oluşturduğu etkinin tam tersini oluşturan yani **negatif etkiye** sahip maddedir.
- Birçok G protein kenetli reseptör, agonist yokken de sinyal oluşturmaya ve **yapısal (bazal-konstitütif) bir aktiviteye** sahip olabilir.

- İnvers agonistler, bu tip reseptörlerin bazal aktivitesini (yapısal / konstitif aktivite) azaltarak etkiyi azaltan maddelerdir.
- Agonist (pozitif) etkisiziteye sahipken, **invers agonistler** (negatif) etkisiziteye sahiptirler.
- İnvers agonistler, reseptöre bağlandıkları zaman, **agonistlerin reseptör üzerindeki etkilerini de bloke ederler.**

Ters Agonist Örnekleri

- Benzodiazepin reseptörü için: Beta-karbolin
- Kannabinoid CB1 reseptörü için: Rimonabant



FARMAKODİNAMİK ETKİLEŞİMLER

ANTAGONİZMA ÇEŞİTLERİ

Farmakolojik Antagonizmalar

- Bu tip antagonizmada **agonist ve antagonist tek bir tip reseptör üzerinden etkileşime girerler.**
 - Örneğin; izoproterenol kalpteki β adrenerjik reseptörleri uyarak taşıyordu. oluşturur, propranolol ise β reseptörleri antagonize ederek bradikardi oluşturur.
 - **Propranolol-izoproterenol** ilişkisi farmakolojik antagonizmaya örnektir.
- Farmakolojik antagonizmalar 2'ye ayrılır:
- **Kompetitif** antagonizma
 - **Nonkompetitif** antagonizma

Kompetitif Antagonizma

- **Agonist ve antagonist aynı reseptöre reversibl bağlanmak için yarışır.** Ortama önce agonist tek başına eklenir.
- Agonist reseptöre bağlanarak **belli bir yanıt oluşturur. Daha sonra; ortama kompetitif (tersinir) antagonist belli bir konsantrasyonda eklenir.**
- **Kompetitif antagonist** yeteri kadar büyüklükte bir konsantrasyonda ortamda bulunduğu anda agonisti bağlandığı reseptörden belli oranda uzaklaştırarak kendisi bağlanır.
- Kompetitif antagonist varlığında azalan maksimum yanıt **agonist konsantrasyonunun artırılmasıyla tekrar artarak eski seviyesine ulaşır**, yani **efikası değişmez**. Bu durumda agonistin oluşturduğu konsantrasyon-cevap eğrisi **paralel olarak sağa kayacaktır.**

- Agonistin etkisitesi değişmezken, **potens değeri azalır (EC50 artar)**.
- kompetitif antagonist yeterli konsantrasyonda ortama eklenirse tüm agonist yanıtları baskılanabilir.
- **Kompetitif antagonistin potens değeri PA_2 ile gösterilir.**
- **PA₂:** Ortamda antagonist varken, aynı etkiyi oluşturabilmesi için agonist miktarının 2 katına çıkmasını gerektiren antagonist konsantrasyonunun (-) logaritmasıdır. **Kompetitif antagonistin potensini** gösterir.

Nonkompetitif Antagonizma

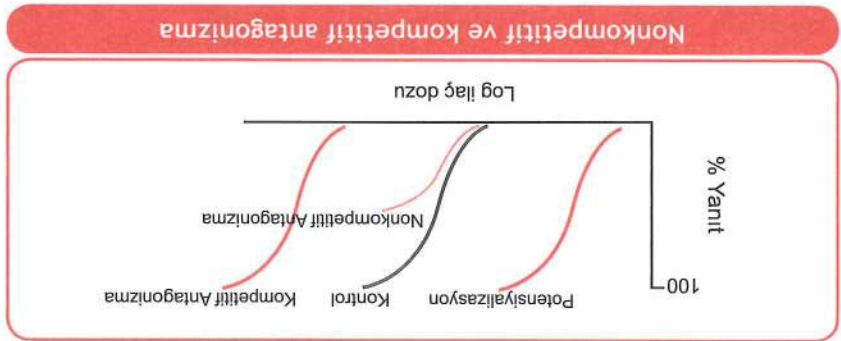
- Burada **antagonist reseptöre irreversible (tersinmez) olarak bağlanır** ve agonistin reseptöre bağlanmasını engelleyerek **maksimum yanıtı (efikasi) azaltır** neden olur.
- Non-kompetitif antagonizmada konsantrasyon-yanıt **egrisi paralel olarak sağa kaymaz** ve agonist konsantrasyonunu artırılmasıyla maksimum etkisi (maksimum yanıt) **tekrar elde edilemez.**

- Bunun nedeni antagonistin irreversible (tersinmez) bir şekilde reseptöre bağlanmasıdır. Farmakolojide non-kompetitif antagonizmaya **fenoksibenzaminin α_1 -2** adrenenjik reseptörleri non-kompetitif (tersinmez) şekilde bloke etmesi örnek verilebilir.

- **Bazı nonkompetitif antagonistler allosterik inhibitörlerdir.** Bazıları reseptörün aktif bölgesine **irreversible**, bazıları ise uzun süre bağlandığı için **psüdoirreversible** olarak kabul edilirler.
- Nonkompetitif antagonist varlığında agonist uygulandığında, etkisi tekrar elde ediliyor ise, bu durum **yedek reseptör** varlığı ile ilişkilendirilebilir.

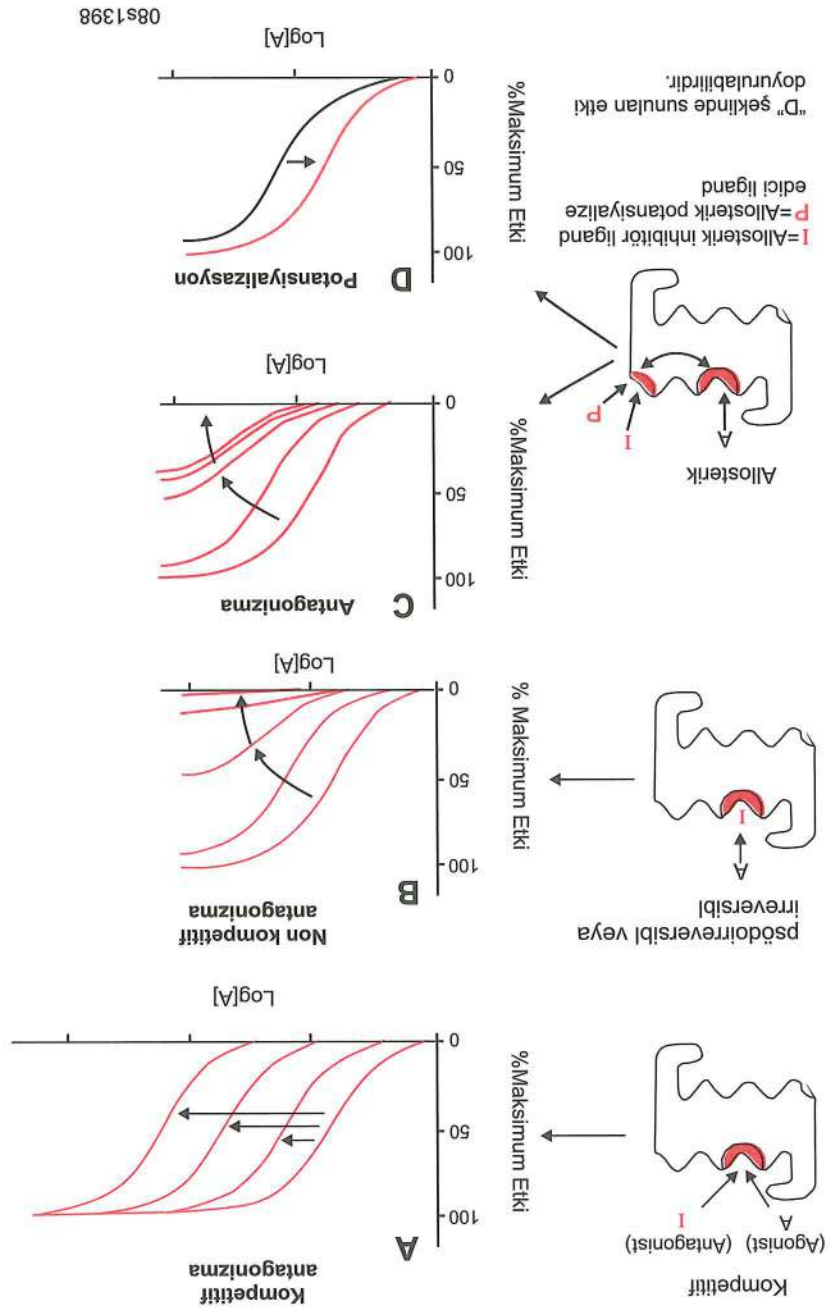
- **Allosterik madde, reseptör üzerinde agonist ve antagonist bağlanma bölgesi dışına bağlanan maddelere denir.** Allosterik aktivatör madde reseptör aktivitesini artırırken, inhibitör reseptör aktivitesini baskılar.
- Allosterik bölgeye bağlanan nonkompetitif antagonist reversibl veya irreversible bağlanabilir.
- Reseptörün aktif bölgesine bağlanan nonkompetitif antagonist irreversible bağlanır.

- **Non-kompetitif antagonistin belirgin bir potens ölçüsü yoktur.**



Nonkompetitif ve kompetitif antagonizma

Antagonizma tipleri ve etkileri



08s1398

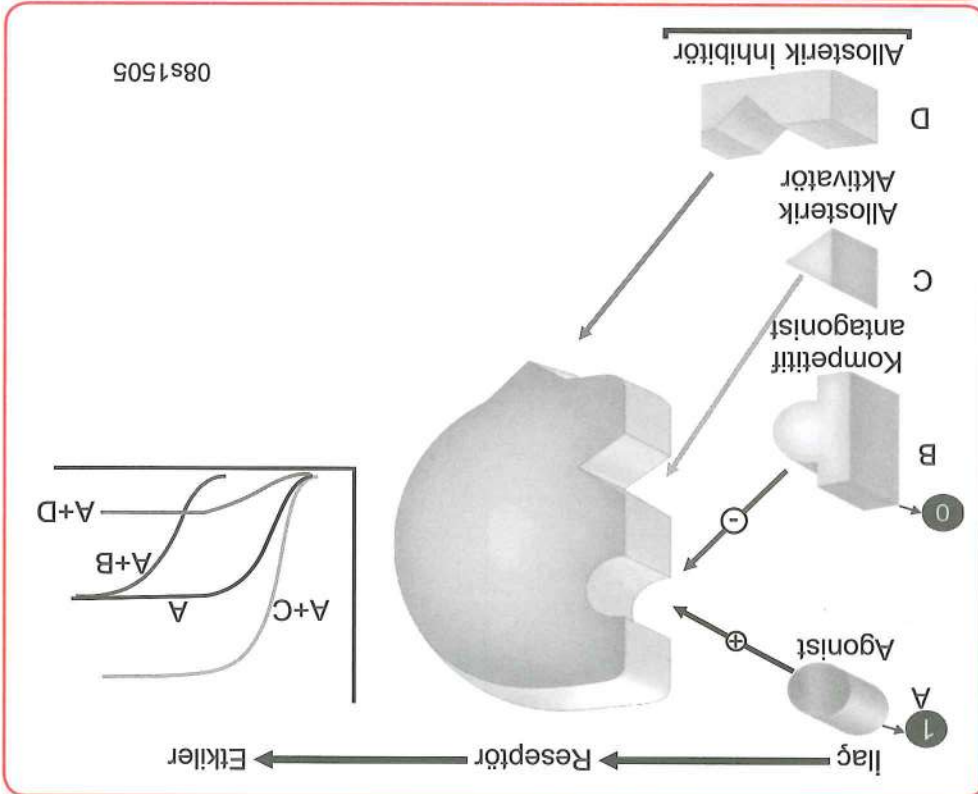
Fizyolojik Antagonizma:

- Bir ilaç ya da maddenin etkisinin tamamen farklı reseptör veya mekanizmalar aracılığı ile tersine çevrilmesine "Fizyolojik antagonizma" denir.

Fizyolojik antagonizma örnekleri	
Etkin	Fizyolojik antagonist
• Noradrenalin (Hipertansif)	• Diüretik (Hipotansif)
• İnsülin (hipoglisemi)	• Glukagon (Hiperglisemi)
• Striknin (Konvülsan)	• Diazepam (Antikonvülsan)
• İzoproterenol (Taşikardi)	• Asetilkolin (Bradikardi)
• İzoproterenol (Bronkodilatör)	• Asetilkolin (Bronkokonstriktör)
• İzoproterenol (Bronkodilatör)	• Lökotrien (Bronkokonstriktör)
• ACE inhibitörleri (Hipotansif)	• NSAİ (Hipertansif)
• Barbitüratlar (Solunum depresyonu)	• Metilksantinler (Solunum stimülasyonu)
• İnsülin (Hipoglisemi)	• Steroid (Hiperglisemi)

Kimyasal Antagonizma:

- Bir ilacın başka bir ilaç ya da madde tarafından kimyasal olarak bağlanarak etkisiz hale getirilmesine "Kimyasal Antagonizma" denir.
- Kimyasal antagonizmada ilaç ve kimyasal antagonistin aynı reseptör üzerinden etkileşimi söz konusu değildir.
- Genelde ilaç ve ağır metal zehirlenmelerinde kullanılan maddeler kimyasal antagonizma yoluyla etkilerini ortaya çıkartırlar.

Agonist-kompetitif antagonist-allosterik antagonist etkileşimleri

08s1505

Kimyasal antagonizma örnekleri ve antidotlar

Zehirlenme-şelasyon örneği	Antidot
Heparin zehirlenmesi	Protamin sülfat
Bakır zehirlenmesi	Penisilamin / Trientine
Arsenik zehirlenmesi	Dimerkaprol (BAL)
Demir zehirlenmesi	Deferoksamin
Kurşun zehirlenmesi	Ca ²⁺ , Na ²⁺ , EDTA/Dimerkaprol (BAL)
Cıva zehirlenmesi	Dimerkaprol (BAL)
Organofosfatlı insektisit zehirlenmesi	Pralidoksim / Obidoksim
Tetrasiklin	Magnezyum ve kalsiyum

AGONİSTLER ARASI AYNİ YÖNDE ETKİLEŞİM

Sumasyon (Aditif Etkileşim)

- Benzer etkiyi oluşturan ilaçlar, birlikte verildiklerinde oluşturdıkları kombine etki, bunların tek başlarına verildikleri zaman yaptıkları **bireysel etkilerin cebirsel toplamına eşit ise; bu etkileşim adittir.**

Aynı yönde ilaç etkileşim örnekleri

Etkileşen ilaç	Etkileşen ilaç	Etki
Alkol	Hipnosedatifler	Aşırı sedasyon
Aminoglikozidler	Furosemid	Nefrotoksik etki
ACE inhibitörleri	K tutucu diüretikler	Hiperkalemi
Külar	Telltromisin Aminoglikozidler Polimiksiner Linkozamidler Genel Anestezikler Kinin ve kinin Diüretikler	Kas felci
Aspirin	Sülfonilüreler	Hipoglisemi
İnsülin ve OAD	B-blokörler	Hipoglisemi

Sinerjizma

- İki ilaç bir arada verildiğinde oluşturdıkları kombine etki, **bireysel olarak oluşturdıkları etkilerin toplamından fazladır.** Fakat burada her iki ilaç da etkilidir.
- Örneğin **alkol ve karbon tetraklorür**; her ikisi de hepatotoksiktir, ancak birlikte verildiklerinde oluşturdıkları etki aritmetik toplamdan çok daha fazladır.

Potansiyalizasyon

- İki ilaç bir arada verildiğinde oluşturdıkları **kombine etkinin miktarı, bireysel olarak oluşturdıkları etkilerin toplamından fazladır.**
- Fakat burada bir ilaç aslında diğeri olmadan etkisizdir.
- Bu olaya örnek, **kokainin** (tek başına etkisizdir) katekolaminlerin etkisini potansiyalize etmesidir.
- Ayrıca bir ilaç, diğeri bir maddenin reseptörlerinin sıklığını artırıp etkisini potansiyalize edebilir.
- Örneğin **tiroksin tedavisi** (tek başına herhangi bir katekolaminin etkisi yoktur), kalpte **β-adrenerjik reseptör sıklığını artırıp katekolaminlerin etkisini potansiyalize eder.**

ILAÇLARIN ETKİSİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER

Etkileşim tipi	Matematiksel model
Additif	$1 + 1 = 2$
Sinerjizm	$1 + 1 > 2$
Potansiyalizasyon	$1 + 0 > 1$

1. Çevresel faktörler
2. Kişiyi ilişkili faktörler
3. Mevcut patolojik duruma ilişkili faktörler
4. İlaç ve uygulamaya ilişkili faktörler

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

- Kimyasallar
- Radyasyon v.b. durumlar

KİŞİYE İLİŞKİN FAKTÖRLER

Yaş

Yaşlılar	Yenidoğanlar
Vücut suyu fazla	Yağ düşük
ilaçların dağılımı az (Lityum gibi suda dağılan)	Yağ yüksek (benzodiazepin ve barbitürat gibi yağda dağılan ilaçların dağılımı hacmi artar)
Kas kitlesi düşük	Kas kitlesi düşük (digoksin gibi kaslara bağlanan ilaçların dağılımı hacmi düşer)
Albumin düşük	Albumin düşük
GFR düşük	GFR düşük
Karaciğer metabolizması düşük (ilaçların yarı ömrü uzar)	Kan-beyin bariyeri zayıf
Ciltten uygulanan ilaçların emilimi yüksek	Yaşlılarda duyarlılığın arttığı ilaçlar;
• Narkotik analjezikler	• Antikolinergikler
• Antiprosedatif ilaçlar	• Nöroleptikler
• Diüretikler	• Oral antikoagülanlar
• Oral antidiyabetikler	• NSAİİ
B reseptör ve insülin reseptörlerinin sayısında azalma olur. İzoproterenol'un taşikardik etkisine karşı yaşlılarda duyarlılık artmaz	

Cinsiyet:

- **Erkekler;** süksinilkolin, asetilkolin ve diğer kolin esterleri ve prokaini daha hızlı inaktive ederler.
- **Kadınlar;** fenobarbital, primidon ve fenitoin gibi antiepileptik ilaçları daha hızlı metabolize ederler. Kadınlar etanolü yavaş metabolize eder.

- Greyfurt suyu CYP3A4'ü inhibe eder. Poliaromatik hidrokarbonlar CYP indüksiyonu yapar.
- **Vitamin antagonist ilaçlar:**

- Folat antagonist metotreksat
- Vit B antagonist izoniazid
- Vit K antagonist kumarinler

Genetik

Biyolojik Değişkenlik (Kronobiyoloji)

Ruhsal Durum (Plasebo Etki)

Uygun (Tedaviye Uygun)

MEVCUT PATOLOJİK DURUMA İLİŞKİN FAKTÖRLER

İLACA VE UYGULAMAYA İLİŞKİN FAKTÖRLER

TOLERANS

- İlacın tekrarlanan kullanımlarına bağlı, oluşturduğu yanıtta görülen azalmadır.
- Aynı etkiyi sürdürülebilirlik için dozu arttırmak gerekir.
- Yan etkilere de tolerans gelişir.
- Tolerans gelişmesi için ilacın vücutta kesintisiz bulunması gerekir.

TAŞIFLAKSI

- Toleransın **çok cabuk gelişen sekline** denir.
- Toleranstan farkı; ilacın dozu arttırılırsa da etkisinin değişmemesidir.
- Taşiflaksi gözlenen ilaçlar: **Amfetaminler, Efedrin, Anjiyotensin, Nikotin, Beta-mimetikler...**

Tolerans - taşiflaksi karşılaştırması		
İlacın yanıt	Tolerans	Taşiflaksi
İlacın yanıt	Azaltır	Biter
Gelişim süreci	Yavaşlar	Hızlıdır
Doz artırma ile etkililikte artış	Vardır	Yoktur

DOWN-REGÜLASYON / UP-REGÜLASYON

- Agonist bir ilaç uzun süre uygulandığında, etkilediği hücrelerde reseptör sıklığı giderek azalmaktadır (down-regülasyon).
- Antagonist bir ilaç uzun süre uygulandığında, etkilediği hücrelerde reseptör sıklığı giderek artmaktadır (up-regülasyon).

DESENSİTİZASYON

- Hedef hücrelerin **cevap veriliğinde azalmayı** ifade eder.
- Daha çok in-vitro ortamlar için kullanılır.

YENİ İLAÇ GELİŞTİRİLMESİ

A. (Biyo) Sentez

B. Preklinik denemeler (klinik öncesi incelemeler)

C. Klinik Denemeler (faz çalışmaları)

- Faz 1
- Faz 2
- Faz 3
- Faz 4 (pazarlama sonrası denemeler, genişletilmiş gözlem çalışmaları)

PREKLİNİK DENEMELER (KLİNİK ÖNCESİ İNCELEMELER)

• Tarama testleri

Hayvan deneyleri

- ✓ Hayvan deneyleri preklinik çalışmalar sırasında başlar, insanlarda yapılan faz çalışmaları sırasında da bazı hayvan deneyleri devam eder.

- ✓ Kısa dönem kullanımı olan ilaçlar için hayvanlarda yapılan subakut toksisite testleri 2-4 hafta, kronik kullanılabilecek ilaçlar için ise kronik toksisite testleri 6-24 ay sürer.

- ✓ Kemirgen ve kemirgen olmayan iki cins hayvanda ilaçlar farklı uygulama yollarıyla kullanılır. Maymun kullanımı şart değildir.

• Toksikite deneyleri (hayvanlarda ve hücre kültürlerinde gerçekleştirilir)

- ✓ Akut, subakut, kronik ve özel toksisite deneyleri (teratojenite, mutajenite, kanserojenite) olabilir. Mutajenite testi salmonella üzerinde yapılan Ames testidir.

- ✓ Deney hayvanlarında: LD_{50} , LD_{01} , LD_{100} , terapötik indeks gibi parametrelerin tayini yapılır.

Yeni ilaçların piyasaya çıkabilmeleri için gerekli olan klinik faz çalışmalarının özellikleri				
FAZ I	insanlardaki ilk çalışma	10-100 katılımcı	Genellikle sağlıklı gönüllüler; bazen de ileri evre veya nadir hastalığı olan hastalar	Açık etiketli
FAZ II	hastalardaki ilk çalışma	50-500 katılımcı	Deneyel ilaç kullanıcıları	Randomize ve kontrollü (plasebo kontrolü olabilir); kör çalışma olabilir
FAZ III	çok merkezli çalışma	Birkaç yüz ila birkaç bin katılımcı	Deneyel ilaç kullanıcıları	Randomize ve kontrollü (plasebo kontrolü olabilir); kör çalışma olabilir
FAZ IV	pazarlama sonrası izlem	Binlerce katılımcı	Onaylanmış ilaç kullanıcıları	Açık etiketli
				Yan etkiler, ilaç etkileşimleri
1-2 yıl		2-3 yıl	3-5 yıl	Sabit bir süre yok
10 milyon dolar		20 milyon dolar	50-100 milyon dolar	-
Başarı oranı: % 50		Başarı oranı: % 30	Başarı oranı: % 25-50	-

KLİNİK DENEMELER (FAZ ÇALIŞMALARI)

Araştırmacının, gönüllü **insanlar üzerinde** yaptığı çalışmalardır. Tüm klinik faz çalışmaları da etik kurullardan izin alınması zorunludur.

FAZ I

- Az sayıda (**20-80 kadar**) **sağlıklı gönüllüde** yapılır.
- Açık çalışma (kör olmayan).
- Yalnızca yan etkileri tehlikeli olabilecek bazı ilaçlar (antineoplastikler gibi), sağlıklı değil hasta grubunda Faz I denemesi altında incelenebilir.
- Süre 1-2 yıl

Amaç:

- **Tolerans** (maksimum tolere edilir dozu bulmak)
- Toksik yan etkiler (**güvenlilik**) tespit edilir.
- **Farmakokinetik** inceleme yapmak

- Sağlıklı gönüllülerde yapıldığında ilaç etkisi bulunamaz.

FAZ II

- Kısıtlı sayıda **hasta üzerinde yapılan çok merkezli çalışmalardır** (100-200)
- Randomize ve karşılaştırmalı çalışmalardır.
- Körlüme yapılabilir.
- Süre 2-3 yıl
- En çok ilaç başarısızlığı bu fazda olur.

Amaç:

- **İlacın etkili olup olmadığı araştırılır** (terapötik doz aralığını bulmak).
- İlaç güvenliği (yan etkileri tespit etmek)

FAZ III

- **Geniş hasta** gruplarında (2000-3000), **çok merkezli yapılan, uzun süren çalışmalardır.**
- Randomize ve karşılaştırmalı çalışmalardır.
- Körlüme yapılabilir.
- Süre 3-5 yıl
- **Ruhsatlandırma öncesi** aşamadır.

Faz 4 ilaçlar yeni endikasyon alacaksa çalışma genellikle **Faz 3'ten** başlatılır.

FAZ IV

- **Ruhsat sonrası** (ilaç piyasaya sürüldükten sonra) **yapılan çalışmalardır** (**post-marketing**).
- **Açık çalışmadır (körlüme yapılmaz)**
- **Süre: Sınırsızdır.**

Amaç:

- Seyrek görülen yan etkiler (farmakovijilans çalışmaları) (Uzun vadede önemli yan etkiler geliştirir: **İlaç piyasadan toplatılır** - (Withdrawn))
- İlaç etkileşimleri
- Eliminasyon organlarındaki bozukluklara bağlı değişiklikler
- Geriatrik değişiklikler
- Tedaviye uyum (compliance)

RUHSATIN KAPSAMI

- Endikasyonu
- Dozu
- Yaşı
- Farmasötik formülasyonu içerir.

JENERİK VE ORJİNAL İLAÇ

- **Orjinal ilaç**, preklinik ve klinik çalışmalar sonucu belli bir endikasyonda etkililiği kanıtlanmış, temel patentli bir moleküle dayanan ve daha önceden benzeri olmayan yeni ilaçlar için kullanılan bir terimdir. Orjinal ilacın yasal koruma süresinin dolması ile birlikte, ilaç şirketleri, orjinal ilacın benzerlerini piyasaya sürerler. Bu ilaçlar, "Jenerik ilaç" olarak adlandırılır.

- **Jenerik ilaç orjinal ilaçla aynı formülasyonda ve farmasötik şekilde olmalıdır.** Orjinal ilaçla **biyoesdeğer** olduğunun da kanıtlanmış olması gerekmektedir.

- Jenerik ilaç, orjinal ilaçla, aynı etken maddeyi, aynı miktarda içerdiği için aynı endikasyonlarda kullanılabilir. Buna karşın, **jenerik ilaç, orjinal ilaçtan farklı inaktif inert katkı maddeleri içerebilir.** Çünkü katkı maddeleri inaktif ve inert oldukları için jenerik ilacın biyoesdeğerliğini değiştirmeyecektir.

- **Jenerik ilaç üretiminde**, yeni ilaç geliştirilmesinde olduğu gibi ruhsatlandırma amaçlı klinik faz çalışmaları yapılmaz.

YETİM (ORPHAN DRUGS) İLAÇLAR

- Kısa bir hedef kitlesi olan veya **nadir bir hastalığı** (orphan hastalık) **tedavi eden**, dolayısıyla ticari ve mali potansiyeli sınırlı olan ilaçlardır (Örnek: Stiripentol, edaravon, vigabatrin, allopurinol, trabektedim, interferon).

FARMAKOLOJİDE DİĞER KAVRAMLAR

AKILCI İLAÇ KULLANIMI (RASYONEL FARMAKOTERAPİ)

Akıcı ilaç kullanımı prensiplerine göre ilaçlar en az aşağıdaki 4 parametre dikkate alınarak seçilmelidir:

- Etklilik
- Güvenlilik
- Uygunluk
- Maliyet

FARMAKOVİJİANS

İlaç uygulamasında advers etkilerin ve beseri tıbbi ürünlere bağlı diğer muhtemel **sorunların saptanması, değerlendirilmesi, tanımlanması ve önlenmesi** ile ilgili bilimsel çalışmalardır. Günlük klinik uygulamada ilaçların güvenliği ile ilgili klinik verilerin toplanmasıdır.

FARMAKEPIDEMİYOLOJİ

İlaç kullanımını ve etkilerini epidemiyolojik prensiplerle inceleyen Farmakoloji alanıdır.

FARMAKOEKONOMİ

Sağlık alanında sunulacak her türlü hizmetin özellikle ilaçla tedavinin maliyetini, etkinliğini ve sonuçlarını değerlendiren ve karşılaştıran bir bilim dalıdır.

KRONOFARMAKOLOJİ

İlaç etkisinin biyolojik zaman ve endojen ritimlerden nasıl etkilendiğini (nasıl değiştiğini) araştırılan bilim dalıdır.

GEBELİKTE TERATOJENİTE SINIFLAMASI

Gebelikte ilaçların teratojenite sınıflaması

	Hayanda teratojenite	İnsanda teratojenite	Kullanım
A grubu	Yok	Yok	Güvenlidir
B grubu	Yok	Biliniyor*	Kullanılabilir
C grubu	Var	Biliniyor*	Kullanılabilir
D grubu	Var	Var	Fayda fazla ise (anne için)
X grubu	Var	Var	Kontrendike

*: İnsanda yeterli sayıda kontrollü çalışma yok.

Gebelikte teratojenite kategorileri

- B:** Fosfomisin, terbutalin, alfa metildopa, buspiron
C: Gabapentin, pregabalin, pramlintid, hidralazin
D: Litium, vorikonazol
X: Tazartan, beksartan, klorfen, statinler, misoprostol, etionamid, dronedaron, talidomid, GnRH agonistleri, OKS

SPOT BİLGİLER

- Bir ilacın maksimum etkisi... Etkisi
- Agonistlerin reseptörü uyandırabilme kapasitesi... İntrinsik aktivite
- Intrinsik aktivite değeri sıfır olan bir madde... Antagonist
- Reseptörlere bağlanarak uyarı oluşturan maddeye ne ad verilir... Agonist
- Reseptöre bağlandığında uyarı oluşturmaya maddeye ne denir... Antagonist
- Kademeli doz cevap ilişkisinde kullanılan güç parametresi nedir... EC50
- Kuantal doz cevap ilişkisinde kullanılan güç parametresi nedir... ED50
- Maksimum etkinin yarısını oluşturan agonist konsantrasyonuna ne denir... EC50
- Kişilerin yarısında cevap oluşturan doza ne denir... ED50
- Bir popülasyonda olaca olan duyarlılıktaki varyasyon hakkında bilgi hangi çalışmadan elde edilir... Kuantal doz ve cevap ilişkilerinden
- Etkasite ve Emax hangi çalışmadan elde edilir... Kademeli doz cevap ilişkilerinden
- Potens parametresi (EC50, ED50) yüksek olan ilacın gücü nasıldır... Düşüktür
- Agonistin potens parametresi nedir... PD2
- Bireylerin % 50'sinde ölüm oluşturan minimum ilac dozu... LD50 (median letal doz)
- Bireylerin % 50'sinde toksik etki gösteren minimum ilac dozu... TD50 (median toksik doz)
- Terapötik indeks formülleri nelerdir... TD50/ED50 veya LD50/ED50

- Terapötik indeks yüksek olan ilacın güvenliği nasıldır... Yüksek
- Reseptörlerin % 50'sinin işgaline olanak veren ilac konsantrasyonunu... Dissosiasyon Sabiti (Kd)
- Kd değeri azaldıkça agonistin reseptör afinitesi nasıl değişir... Artar
- Uyarıdadığında sinyal süresi uzun ve şiddetli olan reseptörler hangileridir... Vedek (spare) reseptörler
- Reseptörün bazal aktivitesini azaltan maddeye ne denir... İnvers (ters) agonist
- Benzodiazepine reseptörü için ters agonist... Beta karbolin
- Kannabinoit reseptörleri için ters agonist... Rimonabant
- Hangi antagonizma aynı reseptör düzeyinde etkileşime örnektir... Farmakolojik antagonizma
- Aynı reseptöre bağlanarak agonistin etkisini önleyen maddeye ne denir... Farmakolojik antagonist
- Kompetitif antagonizmanın en önemli özelliği nedir... Antagonist reseptöre geri dönüşümlü olarak bağlanır
- Kompetitif antagonizmada EC50 değeri nasıl etkilenir... Artar
- Kompetitif antagonizmada yanıt-konsantrasyon grafiği ne olur... Paralel sağa kayar
- Kompetitif antagonistin potens parametresi nedir... PD2
- Agonistin oluşturdugu etkiyi % 50 oranında azaltan antagonist konsantrasyonunu... PD2
- Antagonist reseptöre geri dönüşümlü olarak bağlanıyorsa... Non-kompetitif antagonizma
- Nonkompetitif antagonizmada yanıt-konsantrasyon grafiği ne olur... Emax azalır
- Non-kompetitif antagonizmada Emax azalmıyorsa ne düşünülür... Vedek reseptör

SORULAR

- Faz 4 ilaç yeni endikasyon alacaksa çalışmalar hangi fazdan başlar... Faz III
- Seçilmiş çok sayıda hasta grubunda güvenlik ve etkililik açısından değerlendirilme... Faz III
- İlaçlar hakkında en fazla veri ve ilaç-ilaç etkileşimleri hakkında bilgi ne zaman elde edilir... Faz IV
- Hangi araştırma döneminin süre kısıtlaması yoktur... Faz IV
- İlaçın piyasaya çıktığı ve jenerik ilaçların üretildiği dönem hangisidir... Faz IV

1. Aşağıdakilerden hangisi bir popülasyonda, ilaca olan

- A) Kuvarial doz - yanıt eğrisi
B) Maksimal etkililik
C) İlaç potansı
D) Terapötik indeks
E) Derecelendirilmiş doz - yanıt eğrisi

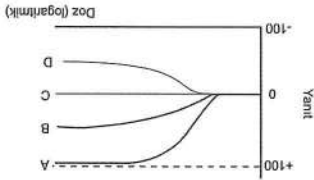
Doğru cevap: A

2. Kademeli doz-cevap eğrisi ile ilgili olarak aşağıdakilerden

- A) Bir popülasyonda, ilaca olan duyarlılıktaki varyasyon hakkında bilgi verir.
B) Tek bir kişide hesaplama yapılır.
C) Etkisite hesaplanabilir.
D) İlaçların selektivitesi hakkında bilgi edinilebilir.
E) Potens değeri hesaplanabilir.

Doğru cevap: A

3. A, B, C ve D ilaçlarının doz-yanıt eğrileri aşağıdaki grafikte



verilmiştir.

Grafğe göre, bu ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden

- A) A eğrisi parsiyel agonist bir ilaca aittir.
B) B eğrisi tam agonist bir ilaca aittir.
C) C eğrisi nötral agonist bir ilaca aittir.
D) D eğrisi ters antagonist bir ilaca aittir.
E) D eğrisi ters antagonist bir ilaca aittir.

Doğru cevap: D

4. Bir ilaç, tam agonistin oluşturduğu yanitten az yanıt oluşturmakta ve tam agonistin yanıtını kompetitif antagonist

- A) Nonkompetitif antagonist
B) Fizyolojik antagonist
C) Invers agonist
D) Nötral antagonist
E) Parsiyel agonist

Doğru cevap: E

Nonkompetitif antagonistün potens parametresi...

Yoktur

Bagianınca reseptör konfigürasyonunu değiştirilerek

agonistin bağlanmasını engelleyen maddelere ne

denir... Allostetik inhibitör

Tek başına agonist olan antagonist hangisidir...

Parsiyel agonist

Farklı reseptöre bağlanarak agonistin etkisini

önlleyen maddelere ne denir... Fizyolojik antagonist

Hangi antagonizma reseptör sonrası etkileşime

örnektir... Fizyolojik antagonizma

Bir maddenin etkisinin ters yönde etki yapan

diğer bir ilaç tarafından azaltılması veya

ortadan kaldırılmasına ne ad verilir... Fizyolojik

antagonizma

Reseptöre bağlanmayan antagonist hangisidir...

Kimyasal antagonist

Agonistin antagonistle birleşmesi sonucu etkisiz

hale gelmesi olayına ne ad verilir... Kimyasal

antagonizma

İki ilacın birlikte verildiklerinde oluşan kombine

etki, tek başlarına verildiklerinde yaptıkları

bireysel etkilerin toplamına eşitse... Aditif etki

İki ilacın bir arada verildiğinde oluşturdukları

oluşturdukları etkilerin toplamından fazla olması...

Sinerjizm ve Potansiyalizm

İlaçların etkisinin giderek azaldığı ve aynı etkiyi

sürdürülebilirlik için dozun artırılması gereken durum

hangisidir... Tolans

Toleransın çok cabuk gelişen şekli... Tasiflaksi

Tasiflaksi gösteren ajanlar... Amfetamin, efedrin,

nikotin, beta agonistler

Agonist ilacın uzun süre uygulanması nedeniyle

hücrelere reseptör sıklığının azalması... Down

regülasyon

Antagonist ilacın uzun süre uygulanması nedeniyle

hücrelere reseptör sıklığının artması... Up

regülasyon

Reseptör sayısında azalma (down-regülasyon)

olmaksızın, hedef hücrelerin cevap veriliğinde

azalma... Desensitizasyon

İlacın hayvanlar üzerinde denendiği araştırma

faz hangisidir... Preklinik çalışmalar / kronik

hayvan deneyleri, faz çalışmaları sırasında da devam

edebilir

İlaçlar hangi dönemde sağlıklı kişiler üzerinde

denenir... Faz I

Faz I çalışması hangi durumda hastalar üzerinde

yapılır... Yan etkileri tehlikeli olabilecek bazı ilaçlar

(antineoplastik ilaçlar)

İlacın hastalar üzerinde ilk kez denendiği dönem

hangisidir... Faz II

Kısıtlı sayıda hasta üzerinde deneme yapılan dönem

hangisidir... Faz II

İlaç etkinliğinin ilk bulunduğu faz... Faz II

Randomize, çift-kör ve plasebo çalışmaları hangi

dönemde yapılır... Faz III

5. Aşağıdakilerden hangisi kimyasal antagonistmadır?

- Doğru cevap: C**
- A) Strkinin - Diazepam
 - B) Izoniazid - Pridoksin
 - C) Demir - Desferoksamin
 - D) Klorpromazin - Amfetamin
 - E) Atropin - Fizostigmin

6. Kompetitif antagonizma ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Agonist ve antagonist aynı reseptöre bağlanmak için yarışır.
- B) Agonistin derşim -yanıt eğrisi antagonist derşimine bağımlı olarak sağa kayar.
- C) Antagonist derşim artıkça, agonist EC50 değeri artar.
- D) Antagonist, reseptör üzerindeki allosterik bir bölgeye bağlanır.
- E) Antagonist, agonist yanıtının tamamını inhibe edebilir.

7. Aşağıdakilerden hangisi hedefine irreversible bağlanmaz ve non-kompetitif antagonizma örneği oluşturmaz?

- Doğru cevap: B**
- A) Pantoprazol
 - B) Rimonabant
 - C) Fenoksibenzamin
 - D) Aspirin
 - E) Klopidoğrel

8. Aşağıdakilerden hangisi, reseptörün yapısı (konstitütif) aktivitesini inhibe eden ligandları tanımlar?

- A) Parsiyelagonist
- B) Ters agonist
- C) Tam agonist
- D) Kompetitif antagonist
- E) Nötralanagonist

9. Tek başına uygulandığında belli oranda agonist etki ile taşıkardi oluşturan, adrenalin ile uygulandığında ise antagonist etki ile bradikardi oluşturan ilaç ve tanımı, hangi soruda doğru olarak verilmiştir?

- Doğru cevap: B**
- A) Propranolol - Kompetitif tip farmakolojik antagonist
 - B) Pindolol - Parsiyel agonist
 - C) Fenoksibenzamin - Kimyasal antagonist
 - D) Asebutolol - Nonkompetitif tip farmakolojik antagonist
 - E) Esmolol - Parsiyel agonist

10. Agonistte birlikte aynı reseptöre bağlanan ve agonistin etkisini, reseptöre agonistin bağlanmasını engellemeyen etkileyen (artıran veya azaltan) maddeye ne ad verilir?

- Doğru cevap: C**
- A) Parsiyelagonist
 - B) Kimyasal antagonist
 - C) Allosterik madde
 - D) Fizyolojik antagonist
 - E) Kompetitif tip farmakolojik antagonist

11. Aşağıdakilerden hangisi kalp hızı üzerinde atropinin fizyolojik antagonist, dobutaminin farmakolojik antagonisttür?

- Doğru cevap: A**
- A) Propranolol
 - B) Dopamin
 - C) Isoproterenol
 - D) Skopolamin
 - E) Edrofonyum

12. Aşağıdaki ilaç etkilerinden hangisine karşı yaşlı hastalarda duyarlılık artmaz?

- Doğru cevap: B**
- A) Antikolinergik ilaçların santral etkileri
 - B) Izoproterenolün taşıkardi yapıcı etkisi
 - C) Oral antikoagülanların antikoagülan etkileri
 - D) Benzodiazepinlerin trankilizan etkileri
 - E) Morfinin analjezik etkisi

13. Jenerik ve orijinal ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: B**
- A) Jenerik ilaç, orijinal ilaçla aynı endikasyonlar için kullanılabilir.
 - B) Jenerik ilaç, Faz II çalışmalarından sonra ruhsatlandırılır.
 - C) Jenerik ilaç, orijinal ilaçtan farklı inaktif katkı maddeleri içerebilir.
 - D) Jenerik ilaç, orijinal ilaçla aynı aktif molekülü içerir.
 - E) Jenerik ilaç, orijinal ilaçla aynı dozaj formunda olmalıdır.

13. Teratojenik risk sınıflandırmasına göre, C kategorisinde değerlendirilen bir ilaç ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- Doğru cevap: A**
- A) Hayvan çalışmalarları ilacın teratojenik etkisinin olduğunu göstermiştir, ancak gebeler üzerinde yeterli kontrolü sağlamamıştır.
 - B) Deney hayvanlarında yapılan üreme ile ilgili incelemeler ilacın fototoksik etkisinin olmadığını kanıtlamıştır.
 - C) İlacın gebelerde fetüs üzerine zararlı etkisinin olduğu kanıtlanmıştır.
 - D) Gebeler kadınlarda kullanımının yararları felüze zararının yanında önemszdir.
 - E) Gebeler kadınlarda yapılan kontrollü incelemeler sonucunda ilacın güvenli olduğu kanıtlanmıştır.

14. Gebeliğin ilk trimestrinde idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle antibiyotik tedavi alacak 26 yaşında bayan hastaya, doktoru insanda yapılan kontrollü çalışmalarda güvenli olduğu bilgisi veriyor. Bu ilacın gebelik kategorisi aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: D**
- A) X
 - B) D
 - C) C
 - D) B
 - E) A

15. İlaç geliştirmede sırasındaki faz çalışmaları ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: E**
- A) Faz 1 ilaçların insanları üzerinde ilk kullanıldığı fazdır.
 - B) Faz 2 ilaçların hasta insanları üzerinde ilk kullanıldığı fazdır.
 - C) Kanaseer gibi mortalitesi yüksek hastalıklarda faz 1 çalışmalara hastalar dahil edilebilir.
 - D) Faz 4 ilaçlar yeni endikasyon alacaksa çalışma faz 3'ten başlatılır.
 - E) Faz 3 ilacın ruhsat sonrası yapılan çalışmalardır.

OTONOM SİNİR SİSTEMİNE GİRİŞ

OTONOM SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ

Parasempatik ve sempatik olmak üzere iki bölümden oluşur.

Parasempatik sistemde

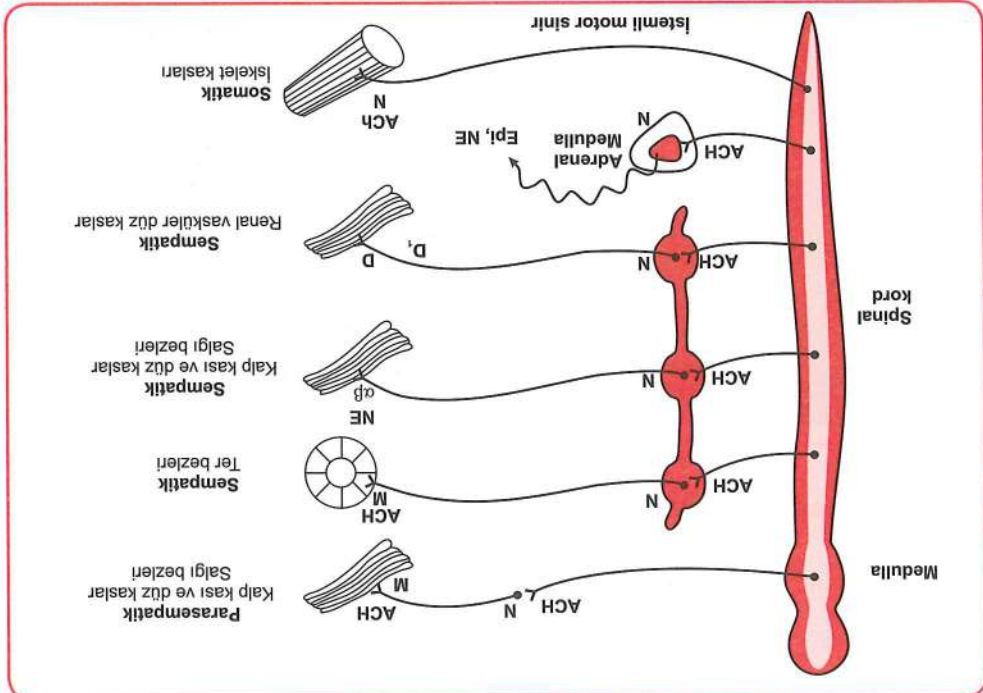
- Temel amaç: rahatlama ve sindirmek
- Birinci nöron (preganglionik) asetilkolin salgır.
- Ganglionlardaki reseptör nikotinik reseptörlerdir (Nn).
- Postganglionik nöron ucundan asetilkolin salgır ve organlarda muskarinik reseptörleri etkiler. Kranial sinirlerden 3,7,9,10 ve sakral 2-4 pleksus parasempatik innervasyona sahiptir.

Sempatik sistemde

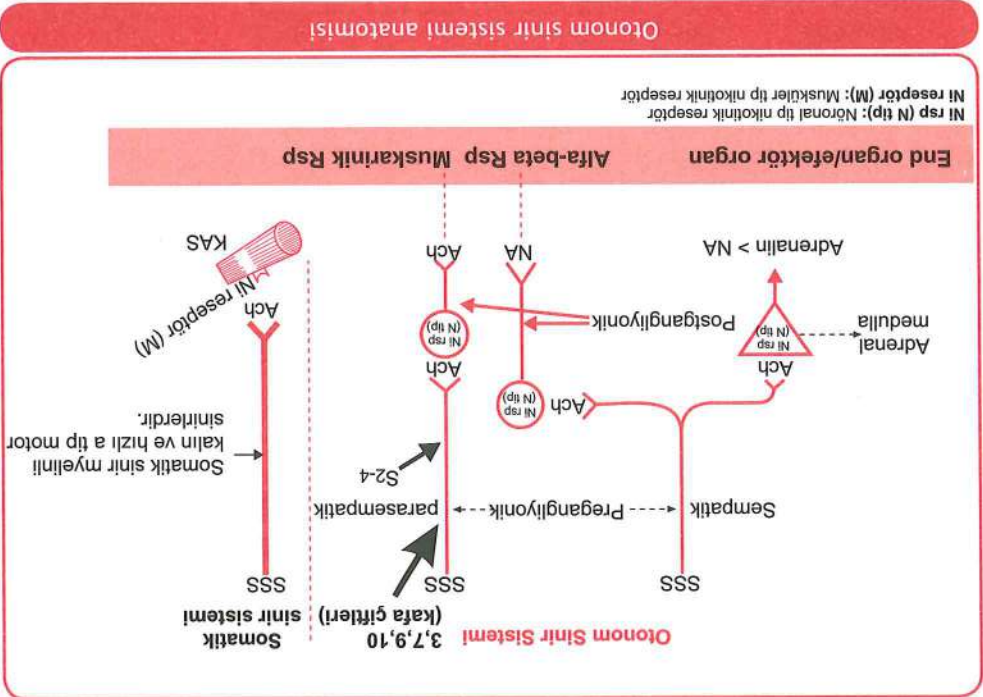
- Temel amaç: savaşmak ve kaçmak
- Birinci nöron (preganglionik) asetilkolin salgır.
- Ganglionlardaki reseptör nikotinik reseptörlerdir (Nn).
- Postganglionik nöron ucundan göğüs ve karın sinirleri aracılığıyla organlarda alfa ve beta adrenenik reseptörleri uyandır.
- İstisna olarak sempatik postganglionik sinir ucundan ekstremitelerde ve iskelet kasını innerve eden sempatik kolinerjik liflerin bir kısmının ucundan asetilkolin salgır ve muskarinik reseptörleri uyandır.

Baskın innervasyon örnekleri	
Sempatik	Parasempatik
• Gözde radial kaslar • Ter bezleri • Ventrikül kası • His-Punkinje lifleri • Arter ve venler • Vezikula seminalis / Vas deferens • Karaciğer • İskelet kası • Yağ dokusu	• Gözde sirküler kaslar • Gastrointestinal sistem • Parotis bezi damarları • Dış genital organların erektil yapılarındaki damarlar

OTONOM SINIR SİSTEMİ GENEL KROKİSİ



ACH: Asetilkolin, N: Nikotinik, M: Muskarinik reseptör, Epi: Epinefrin, NE: Norepinefrin, D: Dopamin

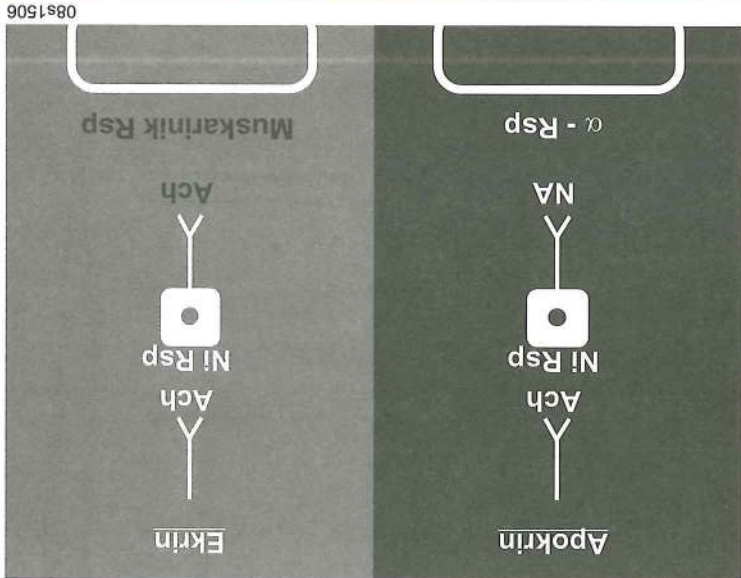


NI resp (N tip): Nöronal tip nikotinik reseptör
NI resp (M): Musküler tip nikotinik reseptör

Otonom sinir sistemi anatomisi

TER BEZLERİNİN INNERVASYONU

- Otonom sinir sistemi açısından iki tane önemli ter bezi vardır: ekrin (diffüz termoregülatör ter bezi) ve apokrin
- Her iki ter bezinde de lifler **sempatik**dir.
- Ekrin ter bezinde lifler **sempatik** olmasına rağmen, nörotransmitter **asetilkolin**dir. Dolayısıyla, karşısındaki reseptör de **muskarinitik**.
- Apokrin ter bezinde lifler **sempatik**dir ve nörotransmitter de **noradrenalin**dir ve reseptörler de alfa reseptörleridir.



Sempatik innervasiyona sahip ekrin ve apokrin ter bezleri

GÖZ KASLARININ INNERVASYONU VE ETKİLERİ

- **Sirküler kas (M. sphincter pupillae):** Muskarinitik tip 3 ve 2 reseptör kolinerjik (parasempatik) uyarı sonucunda kasılarak miyozis oluşturur.
- **Radial kas (M. dilatator pupillae):** Alfa 1 reseptör adrenerjik (sempatik) uyarı sonucunda kasılarak midriyazis oluşturur.
- **Siliyer kas:** Muskarinitik tip 3 ve 2 reseptör kasılarak akomodasyon (yakın görme için odaklanma) oluşturur.

Göz kaslarının innervasyonu ve etkileri				
İlaç	Kas	Etki	Sonuç	
Muskarinitik agonist	Sirküler kas (M. sphincter pupillae)	Kasılma	Miyozis	
Muskarinitik antagonist	Siliyer kas	Kasılma	Akomodasyon	
Muskarinitik antagonist	Sirküler kas (M. sphincter pupillae)	Geşeme	Midriyazis	
	Siliyer kas	Geşeme	Siklopleji	
alfa1-adrenerjik agonist	Radial kas (M. dilatator pupillae)	Kontraksiyon	Midriyazis	
	Siliyer kas	Etki yok	Etki yok	

Organ Sistem					Sempatik Etki	Adrenerjik Reseptör	Parasempatik Etki	Kollenerjik Reseptör
Organ Sistem					Göz			
Radial kas (dilatatör kas)	Kasılma (midriyazis)	a1	-	Kasılma (miyozis)	M3, M2			
Sirküler kas (sfinkter kas)	-	-	-	Kasılma (miyozis)	M3, M2			
Silyer kas	Uzak görme için gevşeme	B2		Yakın görme için kasılma	M3, M2			
Kalp								
Sinatriyal nod	Atım hızı artışı	B1>B2		Atım hızı azalışı	M2>>M3			
Atrium	Kasılma gücü ve ilet hızında artış	B1>B2		Kasılma gücü ve aksiyon potansiyeli süresinde azalma	M2>>M3			
AV nod	Otomatisite ve ilet hızı artışı	B1>B2		İlet hızı azalışı AV blok	M2>>M3			
His-purkinje sistemi	Otomatisite ve ilet hızı artışı	B1>B2		Çok az etki	M2>>M3			
Ventriküller	Kasılma gücü, ilet hızı, otomatisite artışı	B1> B2		Kontraktilitede hafif azalma	M2>>M3			
Damarlar (arterler)								
Kasılma	a1 > a2		-	-				
Geşeme	B2		-	*(P5 uyarıya bağlı NO salıverilmesi ve dilatasyon)				
Kasılma	a1		-					
Geşeme	B2		-	*(P5 uyarıya bağlı NO salıverilmesi ve dilatasyon)				
İskelet kasi arterleri	Geşeme	B2						
Geşeme	M3 *							
Serebral arter	Kasılma (hafif)	a1						
Kasılma	Kasılma	a1						
Pulmoner arter	Kasılma	a1						
Geşeme	Geşeme	B2						
Kasılma	Kasılma	a1						
Abdominal damarlar	Geşeme	B2						
Tükürük bezi arteri	Kasılma	a1, a2						
Renal arterler	Kasılma	a1 > a2	*					
Geşeme	B1 > B2			*(P5 uyarıya bağlı NO salıverilmesi ve dilatasyon)				
Kasılma	a1 > a2		*					
Damarlar (venler)	Geşeme	B2		*(P5 uyarıya bağlı NO salıverilmesi ve dilatasyon)				
Geşeme	a1 > a2		*					
Endotel				NO artışı	M3			
Akciğerler								
Bronşiyal kaslar	Geşeme	B2		Kasılma	M3=M2			
Bronşiyal glandlar	Stimülasyon	B2		Stimülasyon	M3, M2			
	Inhibisyon	a1						
Bağırsak								
Motilite	Inhibisyon (çoğunlukla)	a1 > a2, B1 > B2		Stimülasyon	M3, M2			
Sfinkterler	Kasılma (çoğunlukla)	a1		Geşeme	M3, M2			
Sekresyon	Inhibisyon	a2		Stimülasyon	M3, M2			
Mesane								
Detrusör	Geşeme	B2, B3		Kasılma	M3			
Trigon ve sfinkter	Kasılma	a1		Geşeme	M3			
Erkek seks organları	Ejeksiyasyon	a1		Ereksiyon	M3			

OSS reseptörleri ve etkilileri (devamı)

Organ sistem	Sempatik etki	Adrenajik reseptör	Parasempatik etki	Kolinajik reseptör
Deri				
Pilomotor kaslar	Kasılma	α1	Yaygın sekresyon	M3, M2
Ter bezleri				
Adrenal medulla	-		Adrenalin, noradrenalin	M (Sekonder Etki)
İskelet kasi	Kasılma, glukojenoliz; K+ uptake	β2	-	-
Karaciğer	Glukojenoliz ve glukoneogenez artışı	α1, β2	-	-
Pankreas	İnsülin ve glukagon salınım artışı	β2	-	-
	İnsülin ve glukagon salınım inhibisyonu	α2	-	-
Adipoz doku	Lipoliz artışı; termogenez	α1, β1, β2, β3	-	-
	Lipoliz inhibisyonu	α2	-	-
Tükük bezleri	K+ ve su sekresyonu	β2	-	-
Jukstaglomerüler hücreler	Renin salınımı ↓	β1, D1		
	Renin salınımı ↑	α1, α2, D3		
Nazofarengial bezler			Sekresyon artışı	M3, M2
Pineal bez	Melatonin sekresyonu	β	-	-
Arka hipofiz	ADH	β1	-	-

• Kolinajik Etki

➤ **Baskın olduğu yerler:** Mezenterik damarlar, erektil organ damarları

➤ Parasempatik sinirler toraks ve abdomende bulunan iç organ damarlarını (M3) ve beyin damarlarını (M5) muskarinik reseptörleri aracılığıyla uyarak damar endotelinden (EDRF/NO) sekresyonu sonucu vazodilatasyon oluştururlar.

➤ Sempatik kolinajik nöronlar da iskelet kasi damarlarını uyarak vazodilatasyon oluşturabilirler.

➤ Periferik dolaşımında diğer damarlarda bulunan muskarinik reseptörler parasempatik sinirler tarafından innerve edilmez ve sadece direkt etkili muskarinik agonistlerin egzojen uygulanmasıyla uyandırabilirler.

➤ **Mekanizma:** Damar endotelinde lokalize Gq proteini ile keneli muskarinik tip 3 reseptörler ekzojen kolinajik uyarı sonucunda aktive olurlar ve Gq aktivasyonuna bağlı hücre içi kalsiyum artışı oluşur. Kalsiyum artışı damar endotelinden nitrik oksit salgılatarak damarda gevşeme meydana gelir.

• Adrenajik Etki

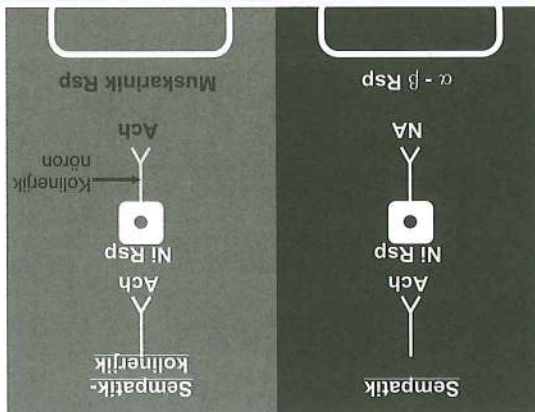
➤ **Baskın olduğu yerler:** Kardiyovasküler sistem damarları

➤ **Mekanizma:** Alfa1 reseptörler genellikle kasi, beta2 reseptörler genellikle gevşetici etkiye sahiptir.

➤ İskelet kasi arteriyollerini innerve eden bazı sempatik nöronların postgangliyonik lifleri kolinajiktir (sempatik kolinajik lifler) ve bu nöronların uyarısı sonucunda muskarinik aktivasyona bağlı dilatasyon oluşabilir.

KOLİNERJİK SİSTEM

İskelet kasi damarlarını innerve eden sempatik ve sempatik-kolinerjik sinirler



KOLİNERJİK İLETİM

Asetilkolinin sentezi

- Asetilkolin sinaptik aralıkta etki ortaya çıkardıktan sonra **kolīnesteraz** enzimi tarafından **10.000 molekül/sn** hızında parçalanır.
- Bu parçalanma ile kolīn ve asetate açığa çıkar. Kolīni presinaptik nöron için **reuptake** uğrar.
- Asetilkolin sentezinde **hız kısıtlayan basamak; kolīnin presinaptik nöron için reuptake**'dir.

- **Hemikolīnyum** bu reuptake'in spesifik **inhibitörüdür**.
- Reuptake edilen kolīn, **kolīn asetil transferaz** enzimi tarafından asetil CoA ile birleştirilir ve **asetilkolin sentezlenir**.
- Presinaptik nöron sitoplazmasında sentezlenen asetilkolin vezikül içersine alınır. Asetilkolin veziküllerde VPG (vezikülproteoglikan)'a bağlı olarak bulunur.
- **Vesamīkol** ise asetilkolini vezikül için taşıyan proteini inhibe eder ve sonuçta asetilkolinin **veziküllerde depolanmasını engeller**.

Asetilkolin'in sekresyonu

- N-tipi kalsiyum kanallarıyla hücre için giren kalsiyum veziküller protein sinaptobrevin ve diğer hücre terminali membranında bulunan fizyon proteinlerine (sintaksin ve SNAP-25) ile ilişkiye geçerek asetilkolin sekresyonunu sağlar. Botulinum toksin fizyon proteinlerini parçalayarak asetilkolin sekresyonunu baskılar.

Kolinerjik sistemin iki reseptörü bulunmaktadır.

- Nikotinik Reseptörler
- Muskarinik Reseptörler

Asetilkolin'in yıkımı

- **Asetilkolinesteraz: Postsinaptik membranda bulunan asetilkolinesteraz** enzimi tarafından kolīn ve asetate parçalanır.
- **Psödokolinesteraz (butirilkolīnesteraz):** Mivakünyum, süksinilkolin gibi ilaçlar **plazma ve karaciğerde** bulunan bu enzim ile yıkılır. Bu ilaçlar kendi gruplarının kısa etkili üyeleridir.

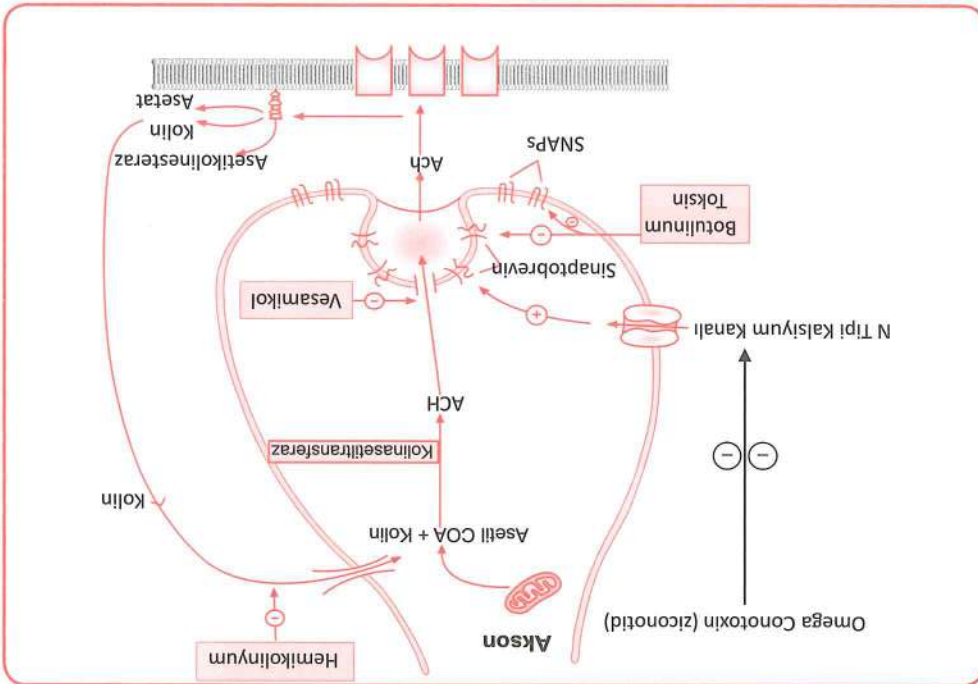
Hedef	Reseptör	Cevap
Sitler kas	M ₃	Akomodasyon (= Yakına odaklanma)
Sirküler kas	M ₃	Miyozis
Kalpçe SA ve AV nodüller	M ₂	Bradikardi
Atriyum, ventrikül	M ₂	Negatif inotropi, Negatif dromotropi
Düz kaslar (damar dışı)	M ₂ / M ₃	Kontraksiyon
Periferik sinir sistemi	M ₂	Otoreseptör ve heteroreseptörler ile inhibisyon
Mezenterik ve erektil damarlar	M ₃	Endoteliden NO salınımı ile dilatasyon
Tükürük bezi	M ₃	Salivasyon
Bronşlar	M ₃	Bronkokonstriksiyon
Gastrointestinal sistem motilite	M ₃	Kontraksiyon
Gastrointestinal sistem sfinkter	M ₂	Geçeme
Mesane detrüörü	M ₃	Kasılma
Mesane sfinkteri	M ₂	Geçeme

Muskaritik (M) reseptörlerin etkileri

Reseptör	Lokalizasyon
N _M (İskelet kası nikotinerjik reseptörü)	Çizgili kas kavağı
N _G (Gangliyon nikotinerjik reseptörü)	Otonom ganglionlar ve adrenal medulla
N _{SS} (Santral sinir sistemi nikotinerjik reseptörü)	Santral sinir sistemi

Nikotinik reseptörler

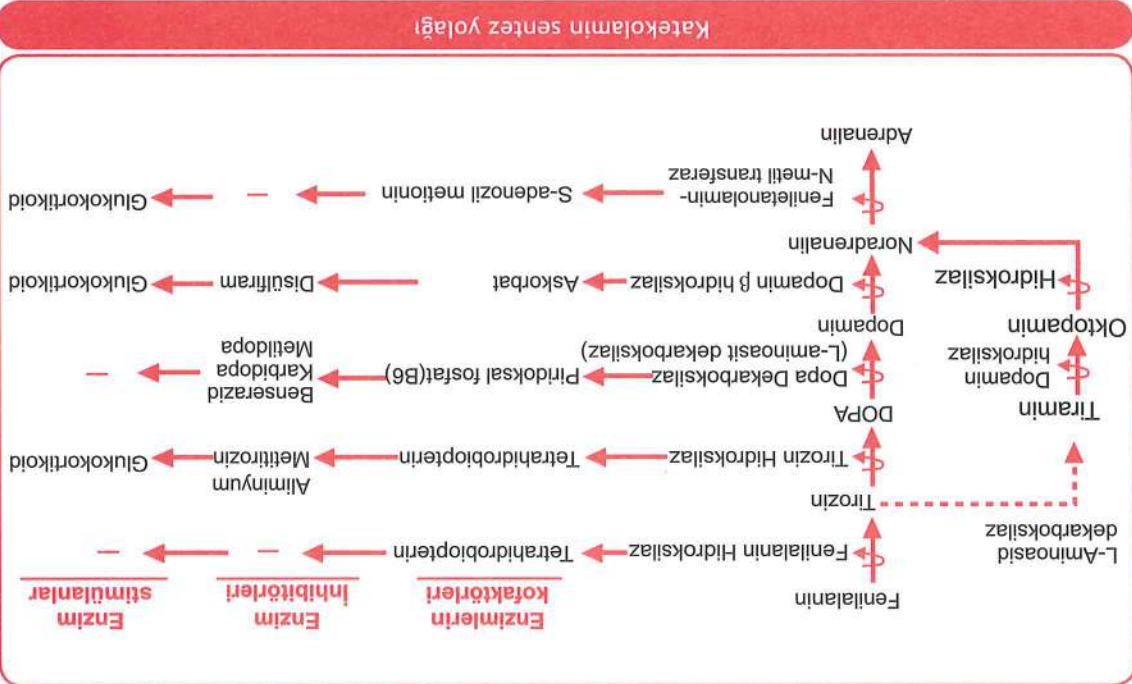
Asetilkolin sentezi ve sekresyonu



ADRENERJİK İLETİM

Noradrenalinin Sentezi

- **Tirozin hidroksilaz:** Noradrenalin sentezinde hız kısıtlayan basamaktır. α-metiltirozin bu enzimi bloke eder.
- **Dopamin β-Hidroksilaz:** Dopamin den NA sentezleyen enzimdir. **Plazma düzeyi** sempatik aktivitenin iyi bir göstergesidir. Veziküle sınırlı enzimdir.
- **Feniletanolamin N-Metiltansferaz (PNMT):** Esas olarak adrenal medulla ve beyinde bulunur. Bu enzimi **steroidler** aktive eder.



Katekolaminlerin Salverilmesi

- Katekolaminlerin sekresyonu kolinerjik nöronlarda olduğu gibi kalsiyumun füzyon proteinlerine (sinaptobrevin vb.) bağlanması sonucu gerçekleşir.
- Sinaptik aralığa veziküllerden noradrenalin, kromogranin A, dopamin β hidroksilaz salverilir. Kromogranin A sinaptik aralıktaki katekolaminlerlik aktivitenin en iyi göstergesidir.

Katekolaminlerin Depolanması

- **Vezikül içine alınan dopamin; dopamin β-hidroksilaz enzimi** tarafından NA'ya çevrilir ve vezikülde biriktirilir.
- Noradrenalin veziküllerde; askorbik asit, ATP, dopamin β-hidroksilaz, **kromogranin A** ile kompleks oluşturarak depolanmaktadır.

Etkinin Sonlandırılması

- **Nöronal up-take (up-take 1):** sinaptik aralığa salınan noradrenalin, adrenalin, dopamin ve serotoninin **eliminasyonunda en önemli mekanizma**; salındıkları sinir ucuna geri alınmasıdır. Bir aktif transport olayıdır.

Uptake-I inhibitörleri

- Kokain
- Amfetamin
- Trisiklik antidepressanlar
- Fenoksibenzamin

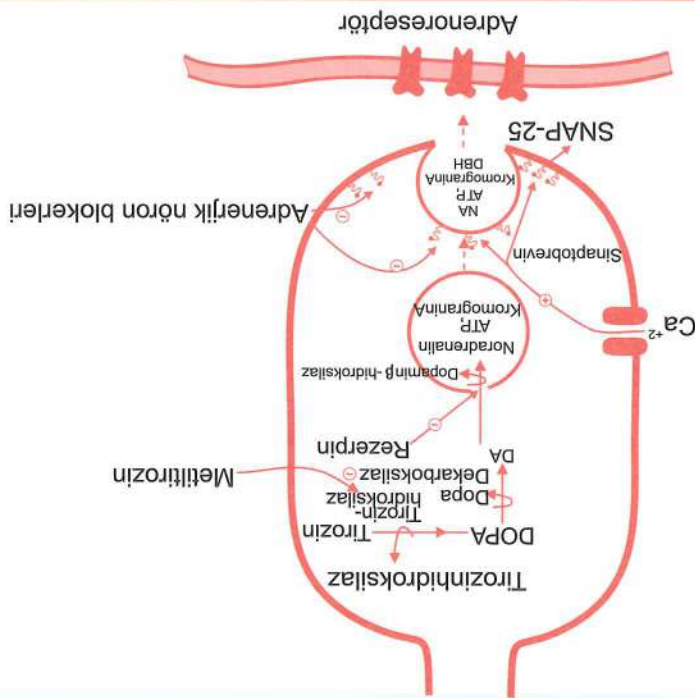
Uptake-II inhibitörleri

- Glukokortikoidler
- Fenoksibenzamin

Veziküler Transportun İnhibisyonu

- **Rezerpin** veziküler transport proteinlerini irreversibl olarak bloke eder. Sonuçta katekolaminler nöronun içinde birikir fakat veziküle giremezler. Bu durumda nöronal enzim **MAO** katekolaminleri ve serotonin'i hızla yıkar.
- **Veziküler kapıyı rezerpinle kapatmak katekolaminlerjik aktiviteyi uzun dönemde baskılar.**
- Tam tersine re-uptake-1 blokörleri sitoplazmik amin kapısını kapatarak katekolaminlerjik aktiviteyi artırır.

Katekolamin sentezi ve salınımı

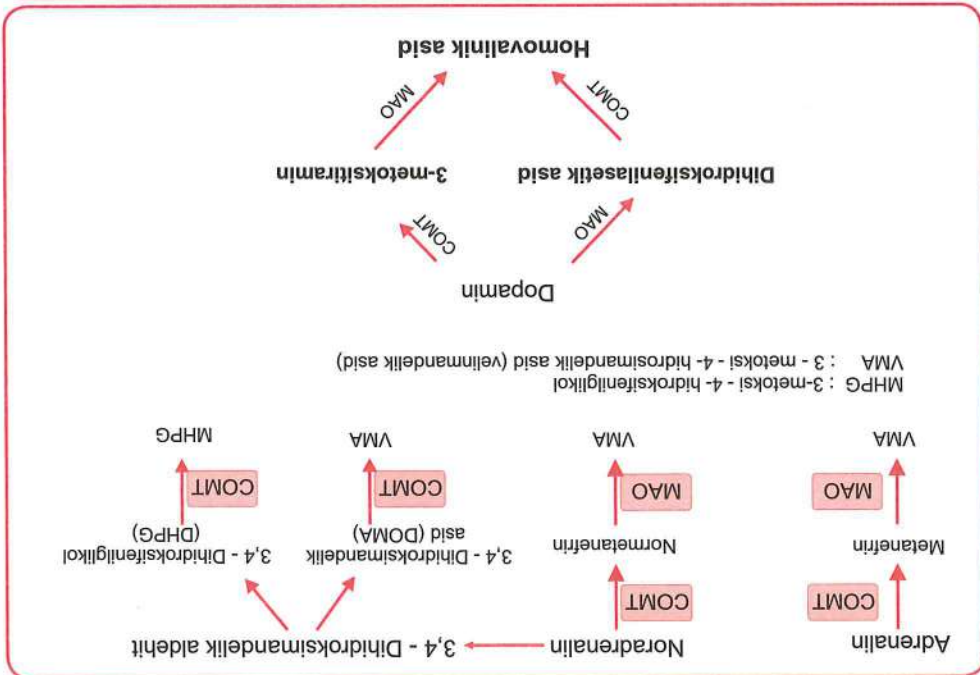


Katekolaminlerin Yıkımı

- **MAO-A:** Daha çok **5-HT** ve **noradrenalin**i daha az oranda dopamini inaktive eder.
- **MAO-B:** Başlıca **dopamini** inaktive eder (baskın olan MAO-B'dir).
- COMT (Katekol-O-Metil Transferaz)

Katekolaminlerin Metabolitleri

- Vanilmandelik Asit (**VMA**): En fazla oluşan metabolittir.
- Metoksı-Hidroksifeniletlen Glikol (MOPG) = **MHPG**: **SSS'de** oluşan metabolittir.
- **Homovalinik asit (HVA): Dopamin** yıkım ürünüdür.



Katekolaminlerin metabolizması

Nörotransmitterlerin metabolizmasını etkileyen ilaçlar

Kolinerjik Sistem	Adrenerjik Sistem
Hız kısıtlayıcı basamak	Kolin reuptake
Hız kısıtlayıcı basamağı	Hemikolinyum
inhibe eden	Hemikolinyum (Kolin için)
Sitoplazmik membran	Trisiklik anti-depresanlar
kapı blokörü	Kokain
Veziküler kapı blokörü	Rezerpin
Yıkım inhibitörleri	Antikolinesterazlar (neostigmin, fizostigmin)
Salınımı arttırıcı	Latrotoksin
Salınım inhibitörü	Mg, botulinum toksini
	Mg, bretilyum, guanedrel

Otonom sinir sistemine etkili toksinler

- Kolinerjik veziküllerden nörotransmitter salınımı engelleyen: Botulinum toksini
- Kolinerjik ve adrenerjik veziküllerden nörotransmitter salınımı arttıran: Latrotoksin
- Sinir aksonlarında sodyum kanal blokaşı yaparlar: Tetradoksin, Saksitoksin (kabuklu deniz ürünleri kaynağıdır) bu iki toksin bütün sinirlerde iletici baskılar.
- Sinir terminalinde N tipi kalsiyum kanal blokaşı ile nörotransmitter salınımı engellenen: Omega konotoksin
- Ziklonid analjezik etki amacıyla spinal yolla kullanılabilen Omega konotoksin türevi ilaçtır.
- Domoik asit AMPA ve kainat reseptörlerinin agonisti olan toksindir. Kabuklu deniz hayvanı kökenlidir.

PRESİNAPTİK RESEPTÖRLER

- **Otoreseptör:** Presinaptik yerleşimli reseptörlerdir (D2, 5-HT1BD, GABA-1). Uyarıldıklarında nörotransmitter salınımı genellikle baskılayıcı fonksiyonları vardır. Presinaptik beta reseptörler istisna olarak nörotransmitter salınımını artırarak ekstrasinyon oluşturan otoreseptörlerdir.
- Parasempatik nöronlarda presinaptik uça muskarinik 2 ve 4 tip otoreseptörler bulunur. Uyarıldıklarında parasempatik nörotransmitter salınımını baskılayıcı baskılar.
- **Heteroreseptörler:** Presinaptik yerleşimli reseptörlerdir. Heteroreseptörler nörotransmitter salınımını modüle ederler.
- Parasempatik nöronlarda bulunan $\alpha 2$ tip reseptörler ile sempatik nöronlarda bulunan muskarinik 2 ve 4 reseptörler heteroreseptörlere örnektir.

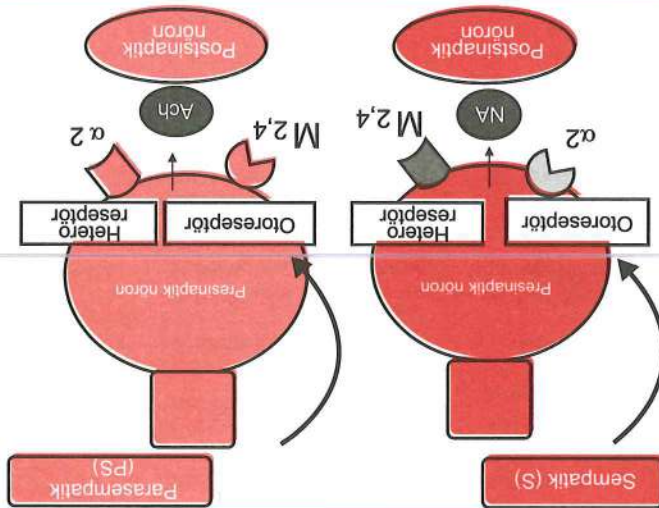
Presinaptik nörotransmitter sekresyonunu etkileyenler

G proteini kenetli dopamin 2, alfa 2, glutamat ve mü tip opioid reseptörlerin presinaptik bölgede aktivasyonu kalsiyumun hücreye girişini baskılar ve sonucunda sinir uçlarında nörotransmitter sekresyonu baskılanır.

SSS'de nöronal ekstrasinyon oluşturan reseptörler

Potasyum konduktansında azalma nöronal ekstrasinyona neden olur. Asetilkolin muskarinik 1 reseptörü, glutamat metabotropik reseptörleri, norepinefrin alfa 1 ve beta 1 reseptörleri ve serotonin 5-HT2A reseptörleri aracılığıyla nöronal ekstrasinyon oluşturmalar.

Presinaptik reseptörler



SPOT BİLGİLER

- Savaşma ve kaçma anında gerekli otonomik regülasyonu yapan hangi sistemdir... Sempatik sinir sistemi
- Rahatlama ve sindirme anında gerekli otonomik regülasyonu yapan hangi sistemdir... Paraseempatik sinir sistemi
- Paraseempatik inervasyona sahip olan kranial sinirler hangileridir... 3, 7, 9, 10
- Paraseempatik sistemin baskın olduğu yerler... Gözde sirküler kaslar, Gastrointestinal sistem, parotis bezi damarları, dış genital organların erektile yapılarındaki damarlar.
- Gözde radial kasın kasılmasını sağlayarak miyozise yol açan sistem... Sempatik
- Gözde sirküler kasın kasılmasını sağlayarak miyozise yol açan sistem... Paraseempatik
- Gözün silier epiteli uyarak aköz sentezini arttıran sistem... Sempatik
- Vezikula seminalis'in otonomik inervasyonu... Sempatik
- Apokrin ter bezlerinin otonomik inervasyonu... Sempatik
- Gastrointestinal ve üriner sistemde hakim olan otonomik aktivite... Paraseempatik
- Sempatik ve paraseempatik sinirlerde gangliyonda iletimi sağlayan maddeler... Asetilkolin
- Postganglionik sempatik sinir uçlarında iletimi sağlayan maddeler... Noradrenalin (Norepinefrin)
- Paraseempatik sinir uçlarında genellikle iletimi sağlayan maddeler... Asetilkolin (ACh)
- Gılgili kas-sinir kavşağında iletimi sağlayan nörotransmitter hangisidir... Asetilkolin
- Asetilkolinin reseptörleri hangileridir... Nikotinik (nöronal ve musküler tip), muskarinik
- Muskarinik reseptör nerede bulunur... Paraseempatik hedef organda
- Nikotinik reseptörler nerede bulunur... Gangliyonlarda (nöronal), adrenal medulla (nöronal) ve gılgili kas-sinir kavşağında (musküler)
- Adrenal medulladan katekolamin salgılamaya yol açan reseptör... Nöronal tip nikotinik (Nn)
- Sempatik sistemin asetilkolin ile uyardığı istisnai yerler nelerdir... Ektrin ter bezlerinin tamamı ve gılgili kaslara giden damarların bir kısmı
- Nörotransmitter salıverilmesinde en önemli iyon hangisidir... Kalsiyum
- Nörotransmitter salınımında vezikülün hareketinde ve füzyonunda gereken proteinler hangileridir... Sinapsin I, Sinapsin, Sinaptobrevin, Sinaptotagmin

- Asetilkolini sinaptik aralıta parçalayan enzim... Kolinesteraz
- Asetilkolini plazmada parçalayan enzim... Psödokolinesteraz
- Asetilkolin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak... Kolin reuptake'i
- Kolinin presinaptik sinir ucuna alınmasını ihhbe eden maddeler... Hemikolinyum
- Asetilkolini sentezleyen enzim... Kolin asetil transferaz
- Asetilkolini vezikül içine taşıyan proteini ihhbe eden... Vesamikal
- Asetilkolinin nöronlardan salınımını sinaptobrevini ihhbe ederek engelleyen toksin... Botulinum toksini
- Nikotinik reseptörler hangi iyon ile kenetlidir... Sodyum kanalları
- Muskarinik reseptörler hangi protein ile kenetlidir... G proteinleri
- Katekolamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim... Tirozin hidroksilaz
- Tirozin hidroksilaz enziminin blokorü... Metiltirozin
- Vezikül giren maddeler... Dopamin
- Vezikül içindeki enzim... Dopamin beta hidroksilaz
- Dopamin noradrenaline dönüştüren enzim... Dopamin β hidroksilaz
- Adrenalin sentezleyen ve steroid tarafından aktive edilen enzim... Feniletanolamin N-Metil transferaz
- Tirozin dekarboksilaz enzimi tarafından tirozinden sentezlenen maddeler... Tiramın
- Noradrenalinin etkisini sinaptik aralıta sonlandıran mekanizmalar... Uptake
- Sitoplazmik amin pompasını ihhbe edip, noradrenalinin nöron içine geri alınmasını (uptake-1=nöronal uptake) bloke eden... Kokain, trisiklik antidepressanlar, amfetaminler.
- Katekolaminlerin nöron dışında hücre içine geri alımını (uptake 2=ekstraöronal uptake) engelleyenler... Steroidler (mineralokortikoidler, glukokortikoidler), Östrojen
- Vezikül amin kapısını bloke eden ve adrenerjik aktiviteyi azaltan... Rezerpin
- Endotelde bulunan ve katekolamin yıkımından sorumlu olan enzim... COMT
- Nöronda mitokondriyal membran dış yüzünde bulunan ve katekolamin yıkımında rol oynayan enzim... MAO-A (noradrenalin ve serotonin), MAO-B (dopamin)
- Noradrenalinin periferde oluşan ana metaboliti nedir... VMA (Vanil mandelik asit)
- Noradrenalinin santral sinir sistemindeki ana metaboliti nedir... MHPG (Metoksi-hidroksi-fenilglikol)

SORULAR

- Hem asetilkolin hem de norepinefrin salınımını arttıran toksin... Latrotoksine
- Sinir aksyonlarında sodyum kanal blokajı yaparlar... Tetradoksine, Sakitoksine
- Nörotransmitterin salınımını kalsiyum kanalını inhibe ederek engelleyen toksin... Konotoksine
- Presinaptik reseptörler hangileridir... Otoresepörler, heteroresepörler
- Presinaptik reseptörler hangi G protein kompleksi ile kenetlidir... Gi
- Heteroresepör örnekleri nelerdir... Sempatik nöronda M2 ve M4; parasempatik nöronda alfa2

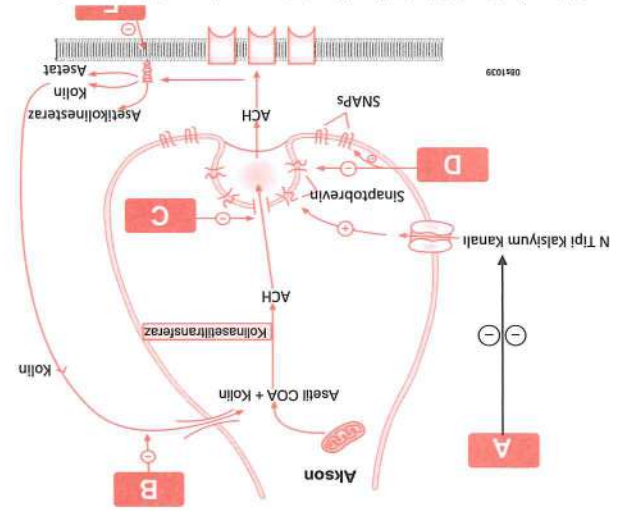
1. Kolin pompasını inhibe eden ilaç aşağıdakilerden

- Doğru cevap: A**
- A) Hemikolinyum
C) Beladon
D) Kokain
E) Süksinil kolin

2. Aşağıdakilerden hangisi asetilkolini sitoplazmadan vezikül içine alan veziküler pompayı inhibe eder?

- Doğru cevap: E**
- A) Hemikolinyum
B) Tiramine
C) Kokain
D) Trisiklik antidepressanlar
E) Vezamikol

3.



Yukarıdaki şekilde kolinerjik sinir ucunda asetilkolin sentez ve sekresyonu etkileyen ilaçlar gösterilmiştir. Asetilkolin metabolizması inhibe edenler harflerle ifade edilmiştir.

Buna göre aşağıdakilerden hangi eşleştirme yanlıştır?

- Doğru cevap: C**
- A) A - Omega konotoksine
B) B - Hemikolinyum
C) C - Rizerpine
D) D - Botulinum toksine
E) E - Edrofonyum

4. Adrenal meduladan katekolamin salıverilmesine yol açan reseptör aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Nöronal nikotinik
B) Musküler nikotinik
C) Musküler tip 1 (M1)
D) Alfa1 adrenenjik reseptör ($\alpha 1$)
E) Musküler tip 3 (M3)

5. Asetilkolin aşağıdaki sinaps gruplarının hangisinde ana nörotransmitter olarak görev yapmaz?

- Doğru cevap: A**
- A) Sempatik postgangliyonik sinir - Efferentör organ sinapsı
B) Motor sinir - Çizgili kas sinapsı
C) Parasempatik postgangliyonik sinir - Efferentör organ sinapsı
D) Otonom pregangliyonik sinir ucu - Adrenal medulla hücreleri
E) Vagus sinir uçları - Kalpteki sinoatriyal düğüm hücreleri

6. Nikotinik tüpte kolinerjik reseptörler aşağıdakilerden hangisinde görev almaz?

- Doğru cevap: C**
- A) Çizgili kastaki nöromusküler kavşakta
B) Sempatik gangliyonlarda
C) Postsinaptik kolinerjik nöroefektör kavşakta
D) Adrenal bezde
E) Parasempatik gangliyonlarda

7. Otonomik sinaps ve kavşaklarda gerçekleşen transmisyonla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- Doğru cevap: A**
- A) Bütün otonom gangliyonlarda transmisyonunda asetilkolin aracılık eder.
B) Bronş düz kasında asetilkolinle uyaran reseptör nikotinik reseptördür.
C) İskelet kası damarlarında muskarinik reseptör bulunmaz.
D) Parasempatik gangliyonlardaki transmisyon atropinle bloke edilebilir.
E) Sempatik uyarıcının etkin ter bezleri üzerindeki etkisi atropinle bloke edilemez.

8. Aşağıdaki hedef organların hangisinin inervasyonunda sempatik baskınlık vardır?

- Doğru cevap: C**
- A) İris silier kas
B) İris sirküler kas
C) İris dilatör kas
D) Mide düz kasları
E) Dış genital organların erektil yapılarındaki damarlar

9. Ter bezlerinin inervasyonu ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- Doğru cevap: A**
- A) Ekrin ter bezlerini uyaran lifler parasempatiktir.
B) Ekrin ter bezlerini uyaran liflerden salgılanan nörotransmitter asetilkolindir.
C) Ekrin ter bezlerinde uyaran reseptör muskariniktir.
D) Apokrin ter bezlerini uyaran lifler sempatiktir.
E) Apokrin ter bezlerini uyaran liflerden salgılanan nörotransmitter noradrenalinidir.

10. Damar endotelinde asetilkolinin nitrik oksid açığa çıkarmasına neden olan reseptör ve aracılık eden mediyatör aşağıdaki hangi seçeneklerde doğru olarak verilmiştir?

- Doğru cevap: A**
- A) Muskarnik M3 – kalsiyum
 - B) Nikotinerjik – cGMP
 - C) Adrenajik beta2 – cAMP
 - D) Adrenajik alfa1 – kalsiyum
 - E) Muskarnik M1 – cGMP

11. Tirozinden başlayıp adrenalinde sonuçlanan sentez sürecinde, aşağıdaki enzimlerden hangisinin fizyolojik bir rolü yoktur?

- Doğru cevap: C**
- A) Aromatik L - amino asit dekarboksilaz
 - B) Tirozin hidroksilaz
 - C) Katekol - O - metiltransferaz
 - D) Feniletanolamin - N - metiltransferaz
 - E) Dopamin β - hidroksilaz

12. Tirozinden adrenalın sentezi sürecinde aşağıdakilerden hangisi özellikle vezikül içinde gerçekleşen reaksiyon için gerekli bir kofaktördür?

- Doğru cevap: C**
- A) Tetrahidropterin
 - B) Pridoksin
 - C) Askorbik asit
 - D) Tiainin
 - E) Biyotin

13. Aşağıdaki ajanlardan hangisi epinefrin ve norepinefrin oluşumunu bloke ettiği için feokromasitoma tedavisinde kullanılır?

- Doğru cevap: A**
- A) Alfa-metil-tirozin
 - B) Fenoksibenzamin
 - C) Fentolamin
 - D) Prazosin
 - E) Propranolol

PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLAR

DİREKT ETKİLİLER
1. Kolin Esterleri
2. Alkaloidler

İNDİREKT ETKİLİLER
1. Reversibl Antikolinesterazlar
2. İrreversibl Antikolinesterazlar

Parasempatomimetik ilaçların etki kalıbına göre sınıflandırılması

Asetilkolinin tüm sistemler üzerindeki genel etkileri bir kural olarak şu şekilde özetlenebilir:

- Damar düz kaslarını ve sfinkter kaslarını GEVŞETİR.
- Diğer tüm yapıların düz kaslarını KASAR.
- Tüm dış salgıları ARTTIRIR.

PARASEMPATOMİMETİKLER

Doğru cevap: C

- A) a2A adrenajik reseptörün sempatik nöronlarda postsinaptik lokalizasyonu
- B) M2 - muskarnik reseptörün parasempatik nöronlarda postsinaptik lokalizasyonu
- C) a2B adrenajik reseptörün parasempatik nöronlarda presinaptik lokalizasyonu
- D) 5HT1 reseptörünün serotonajik nöronlarda presinaptik lokalizasyonu
- E) M4 - muskarnik reseptörün parasempatik nöronlarda postsinaptik lokalizasyonu

17. Aşağıdakilerden hangisi heteroreseptör olarak tanımlanabilir?

Doğru cevap: B

- A) Tetradotoksin
- B) Omega konotoksin
- C) Saksitoksin
- D) Lidokain
- E) Artikain

16. Aşağıdaki etken maddelerden hangisi sodyum kanal potansiyelinin yayılmasını engellemez?

Doğru cevap: E

- A) Ektrin ter bezleri
- B) Kalp miyokart hücreleri
- C) Kıl folikül hücreleri
- D) Adrenal medulla hücreleri
- E) İskelet kas damarları

15. Aşağıdaki yapılardan hangisini inerve eden sempatik sistemin postsinaptik nöronlarının bir kısmı kolinerjik diğer kısmı adrenajiktir?

Doğru cevap: B

- A) Kokain – uptake 1 inhibitedir.
- B) Guanetidin – uptake 2 inhibitedir.
- C) Fenoksibenzamin – hem uptake 1 hem uptake 2 inhibitedir.
- D) Imipramin – nöronal uptake (uptake 1) inhibitedir.
- E) Östrojen – ekstrasöronal uptake (uptake 2) inhibitedir.

14. Aşağıdaki noradrenalin re-uptake inhibitörleri örneklerinden hangisi yanlışdır?

Asetilkolinin etkileri

Doku	Etki	Not
Damar	Vazodilatör (M3)	Ca ²⁺ bağımı olarak endotelde NO salınımı * Damarlarda endotel hasarı varsa (ateroskleroz gibi); NO salınmayacağı için, asetilkolin damarlarda tam tersine konstriksiyon oluşturur.
KVS	(negatif) kronotropi	
	(negatif) inotropi	Ventrikülide negatif inotrop etkileri
	(negatif) dromotropi	belirgin değildir.
Solumun sistemi	Bronkokonstriksiyon	
GİS	Tonus ve peristaltizmi artışı	
Diş salgı bezleri	Asit, pepsin, mukus, tükürük, pankreas, solunum yolu mukozaya salgısı, terleme, lakrimasyon, insülin artışı	
Göz	Miyozis	İrisin sirküler kasında kasılma; miyozis Aköz hümlör drenajı artar ve göz içi basınç azalır. * Miyozis nedeniyle kararlılıkta görme bozulur ve geçici gece körlüğü oluşabilirler. Retina dekolmanı ve katarakt yapabilirler.
Mesane	Akomodasyon	Stilyer kasta kasılma. Uzak görme bozulur (geçici miyopi).
	Miksiyon	Detrüsörü kasıp, sfinkteri gevşetmeleri için, nörojenik mesanede (flask tip) kullanılır.

PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ

- Tüm dış salgılarda aşırı bir artış
- Görme bulanıklığı
- Hipotansiyon, bradikardi ve kalp ileti sisteminde yavaşlama
- Bronkospazm, solunum güçlüğü
- Koroner yetmezlik
- Peptik ülser

Endikasyonları	Kontrendikasyonları
• Glokom • Paralytik ileus, bağırsak atonisi • Mesane atonisi, flask tip nörojenik mesane • Kserostomi, Sjögren sendromu • Supraventriküler taşikardi, taşiaritmi • Miyastenia gravis • Nondepolarizan nöromusküler blokörlerin etkisini geri döndürme • Alzheimer hastalığı • Antikolinergik etkili ilaç intoksikasyonları	• Gastrointestinal sistemde veya üretrada mekanik tıkanıklık • Astım • Kronik obstrüktif akciğer hastalığı • İnkontinans, enürezis noktürna • Peptik ülser • Parkinson hastalığı • Hipertirodi (atrial fibrilasyonu artırabilir) • Bradikardi • Hipotansiyon

Parasempatomimetik etkili ilaçlar			
Direkt etkililer		İndirekt etkililer (= Antikolinesterazlar)	
Kolin esterleri	Alkaloidler	Reversible	Irreversible
• Asetilkolin • Betanekol • Karbakol • Metakolin	• Pilocarpin • Arekolin • Okso tremorin • Sevimelelin • Muskarin • Musimol • Psilosibin • Amanitin • Aseklidin	• Pridostigmin • Edrofonyum/ • Ambenonyum • Neostigmin • Distigmin • Fizostigmin • Fizostigmin • Fizostigmin • Rivasstigmin • Eptastigmin • Takrin • Donepezil • Propidium • Fasciculim Santral Etkili	• Tabun • Soman • Sarin • Malatton • Paratton • Ekotiofat • İzoflurofat • Metrifonat • Disopropilflorofosfat

KOLİN ESTERLERİ

- SSS'ye geçmezler.

Asetilkolin

- Kolinesterazlara en duyarlısıdır.

- Muskarinik ve nikotinik etkisi yaklaşık aynı güçtedir.

- Plazmada psödokolinesteraz enzimi tarafından hızlıca parçalandığı için sistemik etki oluşturmamak amacıyla kullanılmaz. **Intraoperatif miyozis** oluşturmamak için kullanılır.

Betanekol

- Kolinesterazlara dayanıklıdır.

- Sadece muskarinik reseptörler üzerinden etki oluşturur.

- **GIS ve mesane** üzerinde selektivitesi yüksektir ve en güçlü etkiyi oluşturur.

- **Flask tip** nörojenik mesane ve **reflü özofajit** tedavisinde oral olarak kullanılır.

- Ayrıca **mide atonisi** ve postoperatif abdominal distansiyonda peristaltizmi hızlandırmak için de kullanılır.

Karbakol

- Kolinesterazlara dayanıklıdır.

- **Nikotinik etkisi** muskarinik etkisinden daha güçlüdür.

- **Sempatik ganglionları** sistemik etki ile uyandırılır. Bu nedenle kullanılmaz.

- Dar açılı glokom tedavisinde ve gözde intraoperatif olarak miyozis oluşturmamak için kullanılır.

Metakolin

- Asetilkolinesteraza dayanıksız, fakat psödokolinesteraza dayanıklıdır.

- Muskarinik etkisi KVS'den daha güçlüdür.

- **KVS üzerinde en güçlü etki** oluşturmaz. **Kısa etkilidir.**

- **Bronş hiperaktivite tanısında provokasyon testi** olarak kullanılır.

ALKALOİDLER

Kolinesterleri ve alkaloidlerin kolinergik reseptör etkileri			
	Kolinesteraza duyarlılık	Muskarinik etki	Nikotinik etki
Asetilkolin	++++	+++	+++
Metakolin	+	++++	+/-
Karbakol	-	++	+++
BetaneKol	-	++	-
Muskarin	-	++++	-
Pilokarpin	-	+++	-

Pilokarpin

- Diş salgılar ve ter bezleri üzerine belirgin etkiler oluşturmaz.

- Kistik fibroziste tanı amacıyla kullanılır.

- Baş boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda ağz kuruluğunu gidermek için tercih edilir.

- Aköz humörün drenajını arttırdığı için glaukom tedavisinde kullanılır.

SevimeLin

- M_3 reseptör aktivatörüdür.

- Diş salgıları artırır, Sjögren sendromunda ağz ve gözyaşı kuruluğu tedavisinde pilokarpin gibi kullanımı mevcuttur.

Arekolin

- SSS'de öğrenme ve bellek ile ilgili M_1 reseptörlerinin selektif agonistidir.

- SSS'yi eksite ederek öfori oluşturmaz.

Oksoremorin

- SSS'de bazal gangliyonlardaki M_1 reseptörlerinin agonistidir.

- Bazal gangliyonlarda kolinergik aktiviteyi arttırdığı için deneysel Parkinson tablosu ortaya çıkartır.

Muskarin

- Muskarinik etkisi çok güçlü olan ve nikotinik etkisi olmayan bir mantar zehiridir.

Musimol / Psilosibin

- Mantarlarda bulunur ve halüsinojen etkileri vardır.

Amanitin (= Amatoksın)

- Mantarlarda bulunur. RNA polimeraz II'yi inhibe ederek mRNA sentezini engeller.

Asetikolin

LSD, meskalin, psilosibin, 5-HT₂ reseptörlerini uyaran halüsinojen maddelerdir. Kötüye kullanımı potansiyeline sahiptirler. Bağımlılık yaratmazlar.

ANTİKOLİNESTERAZLAR (İNDİREKT ETKİLİ KOLİNOMİMETİKLER)

- Kolinesteraz enzimini inhibe ederek Ach'nin parçalanmasını engeller ve tüm kavşaklarda Ach birikmesine yol açarlar. Böylelikle, hem muskarinik hem de nikotinik etki gösterirler.
- İndirekt etkilidirler. Sadece muskarinik reseptörleri uyaran direkt etkililerden farkları, **nikotinik** reseptörleri de uyarımlarına bağlı gelişebilecek **sempatik** ve **somatik** etkililerdir.
- Nöromusküler kavşakta da asetilkolin birikimine yol açtıklarından gizli kasları stümlü ederler. Bu nedenle **miyastenia gravis tedavisinde** kullanılırlar.

REVERSİBL ETKİLİ ANTİKOLİNESTERAZLAR

Reversibl antikolinesterazlar	
Periferik etkililer	• Edrofonyum • Neostigmin • Pridostigmin • Distigmin • Ambenonyum
Santral etkililer	• Takrin • Donepezil • Rivastigmin • Galantamin • Eptastigmin • Fizostigmin

Reversibl antikolinesterazların endikasyonları	
Periferik etkililerin endikasyonları	• Paroksizmal supraventriküler taşikardi ve aritmi • Bağırsak ve mesane atonisi • Nöroparizant nöromusküler blokörlerin etkisini geri döndürmek için • Glokom • Miyastenia gravis
Santral etkililerin endikasyonları	• Antikolinergik etkili ilaç zehirlenmeleri • Alzheimer hastalığı

Edrofonyum

- En kısa etkilidir (**15 dakika**).
- **Miyastenia gravis'te test amacıyla kullanılır** (miyastenik ve kolinerjik kriz ayırımı).
- **Aritmi** (supraventriküler taşikardi) ve **ileus** tedavisinde kullanılır.

Distigmin

- **En uzun etkilisidir (24 saat)**.

Fizostigmin

- **SSS'ye belirgin geçiş gösterir**.
- Bu nedenle santral antikolinergik ilaçlar (**atropin**), fenotiazinler ile zehirlenme durumunda **antidot** olarak kullanılır. Friedreich ataksisi tedavisinde kullanılır.
- Glokom tedavisi

Neostigmin

- **Pür periferik etki** ortaya çıkartır.
- Miyastenia gravis tedavisinde en fazla kullanılır. Direkt nikotinergik reseptör uyarısı da oluşturabilir.
- **Kürar** ve benzeri nöromusküler blokörlerin etkisini **geri çevirmek için de kullanılır**. İleus ve atonik mesane tedavisinde kullanılır.

Ambenonyum / Pridostigmin

- **Miyastenia gravis** tedavisinde kullanılırlar. Pridostigmin sinir gazı saldırılmasına karşı profilaktik olarak da kullanılır.

Demekarium

- **Glokom** tedavisinde kullanılır.

Rivastigmin / Takrin / Galantamin / Eptastigmin / Donepezil

- **Alzheimer** tedavisinde kullanılan kolineresteraz inhibitörleridir. Takrin hepatotoksik etkilidir. Rivastigmin, psödokolineresterazı da inhibe eder.

İRREVERSİBL ETKİLİ ANTİKOLİNESTERAZLAR (ORGANOFOSFATLI İNSEKTİSİTLER)**Tabun-Sarin-Soman (Sinir Gazları)**

- En toksik olanlardır.

Ekotiofat / İzoflurofat / Diisopropilflorofosfat

- Ağık-ağık **glokomun** tedavisinde lokal olarak kullanılırlar.

Malatıon / Paratıon

- Özellikle böcek ilacı olarak kullanılırlar. **Malatıon**, permetrin direnci olan vakalarda pedikülozis infestasyonlarının tedavisinde topikal olarak kullanılır.

Metrifonat

- **Schistosomiasis** tedavisi

- Bunlar organofosfatlardır. **Kolineresteraz** ve **karboksilesteraz** enzimlerini inhibe ederler.

Triortokresil fosfat

- NTE (nöropati target esteraz) enzimini baskılayarak ekstremiteelerde güçsüzlük oluşturur.

ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİ

- **Tanı: Hikaye + Klinik bulgular**

- **Kesin tanı:** Eritrositlerde ya da plazmada kolineresteraz aktivite ölçümü ile konur.

Organik fosfat intoksikasyon kliniği	
Muskarinik aktivite artışına bağlı etkiler	• Miyozis • Terleme • Salya artışı • Bronkokonstriksiyon, aşırı bronş sekresyonu • Kusma • Diyare • Ereksiyon • İstemsiz miksiyon • Konjesyon
Nikotinik aktivite artışına bağlı etkiler	• Depolarizasyonla çizgili kas felci (Solunum felci) • Kognitif bozukluk • Konvülsyon • Koma

Organofosfat Intoksikasyonunda Tedavi

Genel Önlemler

- **Maruziyeti sonlandırma:** Gaz maskesi takma, elbiselerinin çıkarma, cilt ve müköz membranları su ile yıkama, gastrik lavaaj...
- **Solunuma desteği:** Endotrakeal aspirasyon, **yapay solunum yapılı** ve oksijen verilir.
- **Persistan konvülsiyon gelişirse: Diazepam** verilir.
- Sok tedavisi uygulanır.

Kolinesteraz Reaktivatörleri

- Özellikle henüz irreversible etkinin başlamadığı ilk 2-4 saat içinde etkilidir.
- Kolinesteraz reaktivatörleri organofosfatların üzerinde fosfor atomuna yüksek afinitéyle bağlanırlar.
- Santrale geçmeyenler: **Pralidoksim, Obidoksim**
- Santrale geçebilen: **Diasetilmonoksimid**.

Antikolinergik Etki Oluşturmak İçin

- **Atropin:** Hastayı pulmoner ve kardiyak etkileri antagoneze etmek için verilir.

SPOT BİLGİLER

- **Parasempatik sistemin genel olarak etki kalıbı...**
Damar düz kaslarını ve sfinkter kaslarını gevşettiği halde, diğer tüm yapıların düz kaslarını kasar ve tüm dış salgıları artırır.
- **Parasempatik sistem bağışıklarda ne yapar...**
Tonüs ve peristaltizmi artırır.
- **Asetilkolin kalp üzerindeki etkileri...** Negatif kronotropi, negatif dromotropi, negatif inotropi (belirgin değil)
- **Asetilkolinin solunum sistemi üzerindeki etkisi...**
Bronkokonstriksion
- **Asetilkolinin mesane üzerindeki etkileri...**
Detrüssörü kasıp, sfinkterleri gevşetir, miksiyon oluşur.
- **Parasempatik sistem pankreasta ne yapar...**
İnsülin salınımını artırır.
- **Parasempatik sistem gözde siliyer kasları kasarak neye neden olur...** Akomodasyon spazmı (yakına odaklanma) ve buna bağlı geçici miyopiye
- **Damar endotelinden nitrik oksit salıverilmesine yol açan reseptör tipi...** Muskarinik M3
- **Parasempatomimetiklerin endikasyonları...**
Glokom, paralişik ileus, mesane atonisi, flask tip nörojenik mesane, Alzheimer hastalığı, kserostomi, supraventriküler aritmi, miyastenia gravis, antikolinergik ilaç intoksikasyonu
- **Parasempatomimetiklerin kontrendikasyonları...**
Üretra ve bağışıklarda mekanik tıkanıklık, astım, inkontinans, peptik ülser, bradikardi, hipotansiyon, enürezis, Parkinson hastalığı
- **Kolin esterleri hangileridir...** Asetilkolin (ACh), betanekol, karbakol, metakolin

- **Gastrointestinal sistem ve genitüriner sistem üzerinde en belirgin etki gösteren kolin esterleri...** Betanekol
- **Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi en belirgin olan kolin esterleri...** Metakolin
- **Bronş hiperaktivite tanısında provokasyon testi için kullanılan...** Metakolin
- **Kolinesteraza en duyarlı kolin esterleri hangileridir...** Asetilkolin, (Metakolin de duyarlıdır)
- **Alkaloid türevi parasempatomimetikler hangileridir...** Pilocarpin, arekolin, oksotremonin, sevimelelin, muskarin
- **Dış salgı bezleri ve ter bezleri üzerindeki etkisi en belirgin olan hangileridir...** Pilocarpin
- **Kistik fibroziste ter testi için ve glokom tedavisinde kullanılan alkaloid...** Pilocarpin
- **Santral sinir sisteminde öğrenme ve bellek ile ilgili M1 reseptörleri uyarıcı hangileridir...** Arekolin
- **Bazal gangliyonlarda kolinergik aktiviteyi artırdığı için deneysel parkinson tablosu ortaya çıkaran...** Oksotremonin
- **Dış salgı bezlerini uyarıcı ve ağız kuruluğu tedavisinde kullanılan...** Sevimelelin
- **Sjögren sendromunda lakrimasyonu arttırmak için kullanılan M3 reseptör agonistidir.**
- **Periferik etki gösteren reversibl kolinesteraz inhibitörleri...** Neostigmin, pridostigmin, distigmin, edrofonyum
- **Santral etki gösteren reversibl kolinesteraz inhibitörleri...** Takrin, donepezil, rivastigmin, galantamin, fizostigmin
- **En kısa etkili reversibl kolinesteraz inhibitörleri...** Edrofonyum (15dk)

• En uzun etkili reversibl kolinesteraz inhibitörü...

• Miyastenia gravis tanısında kullanılan antikolinesteraz... Edrofonyum

• Arıtmı ve ileus tedavisinde de kullanılabilen kısa etkili antikolinesteraz... Endofonyum

• Miyastenik kriz ile kolinerjik krizi birbirinden ayırmak için kullanılan antikolinesteraz...

• Miyastenia gravis tedavisinde kullanılan antikolinesteraz... Pridostigmin, neostigmin, ambenonyum

• Fizostigminin tedavide kullanıldığı zehirlenmeler... Antikolinerjik ilaçlar (Atropin, Fenotiazinler)

• Nöromusküler blokörlerin etkisini geri döndürmek için kullanılan kolinesteraz inhibitörü...

• Neostigmin gibi periferik etkililer

• Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan reversibl kolinesteraz inhibitörü... Donepezil, takrin, rivastigmin gibi santral etkililer

• Sistozoma tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörü... Metrifonat

• Kolinesteraz enzimi ile organofosfatlı insektisit arasındaki bağ parçalayan ve böylece kolinesteraz enzimini serbestleştiren

reaktivatör... Pralidoksim, Obidoksim, Diasetilmonoksim

• Santrale de geçebilen kolinesteraz reaktivatörü... Diasetilmonoksim

• Organofosfat intoksikasyonunda kesin tanı nasıl konur... Eritrositlerde ya da plazmada kolinesteraz aktivite ölçümü ile konur.

SORULAR

1. Muskarinik agonistler,

I. Bronkodilatasyon

II. Gözde miyozis

III. Ağrı kuruğu

IV. Bradikardi

V. Hipotansiyon

VI. Mide salgısında azalma

etkilerinden hangilerini oluşturabilir?

A) I, II ve III

C) II, IV ve V

E) IV, V ve VI

B) I, III ve V
D) II, IV ve VI

Doğru cevap: C

2. Aşağıdakilerden hangisi parasempatik sinir sisteminin gözdeki etkilerinden biri değildir?

A) Miyopi

B) Miyozis

C) Zonüllerde gevşeme

D) Lensin bombeliğinde artma

E) Göz içi basınçta artış

Doğru cevap: E

Doğru cevap: C

A) Peptik ülser
B) Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
C) Nörojenik mesane
D) Astım
E) Gastrointestinal sistemde mekanik tıkanıklık

değildir?

9. Aşağıdakilerden hangisi muskarinik reseptör agonistlerinin sistemik yolla kullanımını için kontrendike

Doğru cevap: E

A) Betanekol – Reflü özafajit tedavisi
B) Neostigmin – İleus tedavisi
C) Edrofonyum – Miyastenia gravisde tensilon testi
D) Metakolin - bronş hiperaktivite provokasyon testi
E) Sevimeilin – Sialore (Aşırı tükürük salgısı) tedavisi

hangisi yanlışdır?

8. Kolinomimetik ilaç ve endikasyon eşleştirmelerinden

Doğru cevap: E

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

Yukarıdaki hastalıkların hangilerinde semptomatik tedavi amacıyla kolinomimetik ilaçlar kullanılabilir?

I. Peptik ülser
II. Nörojenik mesane
III. Sjögren sendromu

7.

Doğru cevap: A

A) Pilocarpin
C) Betanekol
D) Metakolin
E) Karbakol

6. Aşağıdaki muskarinik agonistlerden hangisi baş ve boyun radyoterapisinden sonra oluşan kserosstomi tedavisinde kullanılır?

Doğru cevap: A

A) Karbakolün otonomik ganglionlar üzerinde etkisi yoktur.
B) Karbakol kolinesterazlara dirençlidir.
C) Betanekol kolinesterazlara dirençlidir.
D) Metakolinin muskarinik aktivitesi vardır.
E) Metakolin kolinesterazlar tarafından parçalanabilir.

5. Kolin esterleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

Doğru cevap: D

A) Asetilkolin
C) Karbakol
D) Betanekol
E) Süksinilkolin

4. Gastrointestinal ve üriner sistem üstündeki aktivitesi yüksek olan, nikotinik reseptörler üzerinde aktivitesi bulunmayan muskarinik agonist aşağıdakilerden hangisidir?

Doğru cevap: D

A) Yaygın vazodilatasyon oluşturmak
B) Kalp atım hızını azaltmak
C) Kalbin kasılma kuvvetini azaltmak
D) Göz cerrahisi sırasında miyozis oluşturmak
E) Atrioventriküler ileti hızını azaltmak

3. Asetilkolin, klinikte en çok hangi amaçla kullanılır?

16.

1. Bronkokonstriksiyon
II. Bradikardi
III. Çizgili kaslarda kontraksiyon
IV. Otonomik gangliyon stimülasyonu

Yukarıdaki kolinomimetik etkilere hangisini neostigmin oluşturabilir, ancak muskarin oluşturamaz?

Doğru cevap: B

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

17. Annesi tarafından sağ bütünü önlemek için evdeki böcek ilacıyla başı yikanan ve bilinci kapalı olarak hastaneye getirilen bir çocukta ilk yapılması gerekenler arasında aşağıdakilerden hangisi yer almaz?

Doğru cevap: B

- A) Mekanik ventilasyonunun sağlanması
B) İntravenöz fizostigmin uygulanması
C) Üstündeki kıyafetlerin çıkarılması
D) İntravenöz atropin uygulanması
E) İntravenöz pralidoksim infüzyonu

18. Aşağıdakilerden hangisi organofosfat zehirlenmesinde kullanılan santral etkili kolinesteraz reaktivatördür?

Doğru cevap: E

- A) Pralidoksim
B) Atropin
C) Paraton
D) Ekotiofat
E) Diaseetilmonoksim

19. Meyve bahçesinde haşere kontrolü amacıyla kullanılan tarım ilacını fazla miktarda soluyan 8 yaşındaki kız hasta bulantı, kusma, karın ağrısı ve solunum güçlüğü şikâyetleriyle bir saat içerisinde getiriliyor.

Bu hastada aşağıdaki fizik muayene bulgularından hangisinin görülmesi beklenmez?

Doğru cevap: E

- A) Hipotansiyon
B) Ağır bronş sekresyonu
C) Terleme
D) Konjunktival konjesyon
E) İdrar retansiyonu

20. Organik fosfor intoksikasyon tanısı kesin olarak nasıl konur?

Doğru cevap: E

- A) Hikaye ile
B) Tension testi
C) Buz testi
D) Metakolin provokasyon testi
E) Eritrosit kolinesteraz aktivite testi

10. Kolinerjik hiperaktivasyon bulgularıyla gelen bir

entoksikasyon vakasında aşağıdaki bulgulardan hangisi öncelikle direkt değil, indirekt etkili bir kolinomimetik ilaç zehirlenmesini düşündürür?

Doğru cevap: E

- A) Miyozis
B) Aşırı terleme
C) Bağırskak hareketlerinde artış
D) İstemsiz idrar kaçırma
E) Çizgili kaslarda kasılma

11. Aşağıdakilerden hangisi antikolineraz ilaçların özelliği değildir?

Doğru cevap: B

- A) Atropin zehirlenmesi tedavisinde kullanılır
B) Gangliyon stimülasyonu yaparak kan basıncını düşürme
C) Aseilkolinin etkisini artırma
D) Miyastenia gravis tedavisinde kullanılır
E) Sinir gazı olarak savaş alanında kullanılır

12. Aşağıdakilerden hangisi Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılır?

Doğru cevap: E

- A) Fizostigmin
B) Ambenonyum
C) Neostigmin
D) Pridostigmin
E) Rivastigmin

13. Alzheimer tedavisinde kullanılan, hepatotoksik yan etkiler oluşturan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

Doğru cevap: A

- A) Takrin
C) Donezepil
B) Memantin
D) Fizostigmin
E) Arekolin

14. Aşağıdakilerden hangisi atropinin santral sinir sisteminde oluşturduğu etkileri ortadan kaldırmak için tercih edilen ilaçlardan biridir?

Doğru cevap: E

- A) Edrofonyum
C) Neostigmin
B) Skopolamin
D) Pridostigmin
E) Fizostigmin

Neostigmin yukarıdaki durumlardan hangilerini geri döndürebilir?

Doğru cevap: B

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

- I. Miyastenia gravisle oluşan ptozis
II. Alzheimer hastalığındaki kognitif bozukluklar
III. Panküronyumun yaptığı paralizyi
IV. Süksinilkolinin yaptığı solunum felcini

PARASEMPATOLİTİKLER

PARASEMPATOLİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

Belladon alkaloidleri: Atropin, skopolamin (Hiyozin)

Sentetik belladon alkaloidleri: Tropikamid, homatropin

Kuvaterner amin türevleri: İpratropium, propantelin, hiyosin-N-butil bromür, glikopirilat

Selektifler: Pirenzepin, telenzepin (M_1)

Santral antikolinergikler: Biperiden, benztropin, triheksifenidil

• Kuvaterner amin türevleri haricinde ilaçlar sadece muskarinik reseptörleri blocate ederler.

• Geçitli dokuların blocate olma hızları farklıdır. En kolay blocate olanlar; tükürük ve ter bezleridir. En dirençli olanlar ise; mideden asit salgısını, pankreas ekzokrin salgısı ve safra salgısıdır.

BELLADON ALKALOİDLERİ

- Karaciğerde psödokolinesteraz tarafından parçalanırlar.
- Bu ilaçlar muskarinik reseptörlerin kompetitif blokörleridir.
- **Atropin:** Kalp, GİS ve bronşlar üzerine etkisi daha belirgindir. Uzun etkilidir. **Midriyatik etkisi 24 saat, sikloplejik etkisi 1 hafta** devam eder, sistemik etkileri 4. saatte biter.
- **Skopolamin:** Ter, tükürük, dış salgı bezleri ve göz üzerine daha belirgin etki gösterir.

Asetilkolin ve Atropinin Muskarinik reseptörler üzerinde etkileri	
Ach'in muskarinik RESEPTÖR UYARISI	Atropinin muskarinik RESEPTÖR BLOKAJI
• Miyozis	• Midriyazis
• Akomodasyon	• Akomodasyon felci
• Bronkokonstriksiyon	• Bronkodilatasyon
• GİS hareketleri artar	• GİS hareketleri azalır
• Miksiyon artar	• Miksiyon baskılanır
• Terleme artar	• Terleme azalır
• (negatif) Kronotropi	• (pozitif) Kronotropi
• (negatif) Dromotropi	• (pozitif) Dromotropi
• Sifinkter gevşer	• Sifinkter kasılır
• Vazodilatasyon	• Vazodilatasyon*

Atropin Etkileri

Damarlar

- **Histamin salınımı ile yüzeysel damarlarda flushing** oluşturur.
- Atropinle zehirlenenlerde ciltte yaygın kızarma ve **hipertermi** oluşur.

Kalp

- Taşikardi asıl etkisidir.
- Ortalama dozlarda presinaptik M_1 reseptörü baskılayarak geçici **bradikardi** de oluşturur.
- **AV iletimin hızlanması** (AV nodda refrakter periyodu kısaltır) ve bu nedenle EKG'de **PR aralığı kısalır**.
- **Bradikardi ve AV blok** durumlarının tedavisinde kullanılır.

- Sirküler kasi gevşeterek **midriyazis**. (Uzun süreli midriyazis nedeniyle **fotofobi** oluşur).
- **Midriyatik etkilerinin uzun sürmesinden dolayı** en önemli kullanılan yerlerinden birisi; **üveit ve iritte oluşan sineşiyi (adezyonu) önlemektir.**
- Siliyer kasta gevşeme (akomodasyon felci = **siklopleji**) ve böylece yakın görmeye odaklanma bozuktur (**hipermetropi**).

Parasempatik ve sempatik sistem ilaçlarının gözdeki etkileri					
	Miyozis	Midriyazis	Akomodasyon spazmi (miyopi)	Akomodasyon felci (siklopleji)	
Parasempatomimetikler	+	-	+	-	
Parasempatolitikler (atropin, homatropin vb.)	-	+	-	+	
Sempatomimetikler (fenilefrin, efedrin vb.)	-	+	-	-*	
Sempatolitikler (alfa blokörler vb.)	+	-	-	-	
* Sempatomimetikler, akomodasyondan sorumlu silyer kasi hafifçe gevşetirler. Atropinden farklı gevşemede felç olmamasıdır. Atropin felç edici şekilde silyer kasi bloke eder ve buna "siklopleji" denir.					

Dış Salgı Bezleri

- Ter ve tükürük bezlerinin salgısını inhibe ederler (**mukozalarda kuruma** ve hipotermi).

Gastrointestinal Sistem

- **Atropine ait ilk ortaya çıkan belirtiler:** kalp hızında hafif azalma ve ağız - boğaz - cilt kuruluğudur.
- **Sempatik sistem tarafından innerve edilen apokrin ter bezlerinin salgısını etkilemezler.** Ektrin terlemeyi baskılar.
- Bronş mukozasında mukus salgılayan bezlerde inhibe ederler. Bu nedenle **preanestezi medikasyonda** kullanılırlar.

Genitoüriner Sistem

- **Motiliteyi azaltıp,** geper kaslarının tonüsünü azaltır (= **antispazmodik ve konstüpsyon**). Fakat safra kanalları ve safra kesesinin tonüs ve motilitesi üzerine inhibitör etkileri belirgin değildir (nitratlar; safra kanallarına en etkilidir).
- **Asit, HCO₃, müsin ve proteolitik enzim** salgılamasını azaltır.
- Dış salgı olarak; asit salgılayan hücreler, pankreas dış salgısını, bağırsak mukozaya bezlerinin salgısını ve safra salgılanmasını (yani GİS dış salgıları) diğer yerler kadar belirgin etkilemezler.

Santral Sinir Sistemi

- **Skopolamin, hareket hastalığının tedavisinde antiemetik ve sedatif etkileri ile kullanılır.** Anterograd amnezi yapar.

- Skopolamin
- Antihistaminikler (H_1 reseptör blokörleri)

Atropin Zehirlenmesi

- Çocuklarda oftalmik amaçla atropinik preparatların kullanılması ile intoksikasyon oluşabilir.
- **Ağız kuruluğuna** bağlı konuşma ve yutma güçlüğü
- **Taşikardi** ve midriyazis nedeniyle fotofobi
- **Ani başlayan yakın görme bozukluğu**
- İtme ve solunum güçlüğü (histamin sekresyonuna bağlı)
- **Hipertermi**
- Eksitasyon, mental konfüzyon, halüsinasyonlar - **delirium** ve koma

Zehirlenme tedavisinde kolinerjik bir madde olan **fizostigmin** kullanılır. Ayrıca psöşik eksitasyonlara karşı diazepam da faydalıdır.

SENTEİK BELLADON ALKALOİDLERİ

Ortalmik Solüsyonlar (Tropikamid / Homatropin / Siklopentolat / Atropin)

- **Sikloplejik ve midriyatik** etkisi en **kısa** süren tropikamiddir. Sikloplejik ve midriyatik etkisi en uzun süren atropindir.
- **Üveitte sineşiyi önlemek için ve göz dibi muayenesinde** kullanılırlar.

Antispazmodikler

- M3 reseptörleri bloke ederler.
- **Gastrointestinal sisteme selektif olanlar:** **Disiklimin**, oksifensiklimin, piperidolat, (**Endikasyon:** Gastrointestinal sistem spazmları, irritabl bağırsak sendromu, diyare)
- **Üriner sisteme selektif olanlar (M_3): Darifenasin, solifenasin, tolterodin, fesoterodin, Muskarinik 3 (M_3) reseptör selektif blokörleridir.** Bu ilaçlar **Urge inkontinans** ve **spastik mesane** tedavisinde kullanılırlar.
- **Oksibutinin** ve **tropspiyumun** selektiviteleleri daha düşüktür. Oksibutinin antimuskarinik yan etkileri çok oluşturmaz.
- **Propiverin** yeni bir antimuskarinik ilaçtır. Aynı endikasyonlarda kullanılır.

KUVATERNER AMİN TÜREVLERİ

- Santral sinir sistemine girmezler.
- Sadece muskarinik reseptörleri değil, sempatik ve parasempatik gangliyonlardaki nikotinik reseptörleri de bloke ederler ve sempatolitik yan etkiler oluştururlar.
- Çok yüksek dozlarda nöromusküler kavşaktaki nikotinik reseptörleri de bloke ettikleri için nöromusküler blokaj oluşturabilirler.

İpratropium / Oksitropium / Tiotropium / Akliidyum / Ümekliidyum

- Bronşlara selektiviteleri oldukça yüksektir. Bronkodilatasyon oluştururken mukosilyer aktiviteyi bozmazlar. Bu da atropine belirlen bir üstünlülüklerdir.
- İnhalasyon yoluyla kullanıldıkları ve bronş mukozasından önemsiz derecede absorbe edildikleri için sistemik yan etkileri görülmez.
- En bronkoselektif olan ve en uzun etkili tiyotropiyumdur.

Hiyozin-N-butilbromür

- Safra kanallarına en güçlü etki gösteren antispazmodiktir.

Glikopirrolat

- Tükürük salgısını inhibe edici etkisi en güçlü olan antikolinerjiktir.

Propanetelin / Mecantelin

- Enüresis noktürna tedavisinde kullanılır (bu endikasyonda ilk tercih olarak imipiramin kullanılır).

Metskopolamin

SELEKTİFLER

Pirenzepin / Telenzepin

- M₁ reseptörlerinin selektif blokörleridir.
- Gastroselektiftirler. Peptik ülser tedavisinde kullanılırlar.

Tripitramin

- Kalpte M₂ reseptörlerinin selektif blokörüdür.
- Kolinerjik uyarıyla oluşan bradikardi tedavisinde kullanılır.

SANTRAL ETKİLİ ANTİKOLİNERJİKLER

Biperiden / Benztropin

- Parkinson hastalığında kolinerjik etkiyi azaltmak için kullanılırlar.

Parasempatolitiklerin klinik kullanımı	
Parkinson hastalığı	Biperiden, triheksifenidil
Hareket hastalığı	Skopolamin, dimenhidrinat
Astım, KOAH	İpratropium, tiotropium
Kardiyovasküler hastalıklar (bradikardi, AV blok)	Atropin
GİS hastalıklar (diyare, hipermotilite bozuklukları)	Propanetelin, metantelin
Üriner hastalıklar (spastik tip nörojenik mesane)	Oksibutin, trospium, darifenasin, solifenasin, tolterodin, fesoterodin
Göz hastalıkları (sineşi tedavisi, göz dibi muayenesi)	Atropin, skopolamin, homatropin, siklopentolat, tropikamid
Kolinerjik ilaç zehirlenmesi (mantar, organofosfat)	Atropin

SPOT BİLGİLER

• Damarlarda histamin salınımına yol açarak vazodilatasyon ve hipertermi yapan nonselektif antimuskarinik madde... Atropin

• Atropinin vücuttaki ilk belirtileri... Hafif bradikardi, ağız-bogaz ve cilt kuruluğu

• Atropinin damar üzerindeki etkileri... Histamin salınımına yol açarak Vazodilatasyon yapar.

• Atropinin kalp üzerindeki etkileri... Düşük dozda bradikardi, yüksek dozda taşikardi ve AV iletimde hızlanma

• Atropinin göz üzerindeki etkileri... Midriyazis, siklopleji ve fotofobi

• Atropinin dış salgı bezleri üzerindeki etkileri... Ter ve tükürük bezlerinde inhibisyon

• Atropinin gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri... Asit, bikarbonat, mün ve proteolitik enzimlerin salıverilmesinde azalma, tonus ve motilitede azalma ve konstipasyon

• Atropinin genitouriner sistem üzerindeki etkileri... Mesane detrusor'unda gevşeme, sfinkterde kasılma ve miksiyon güçlüğü

• Paraseмпatolitiklerin endikasyonları... AV blok, enürezisnoktürna, anesteziyömedikasyon, taşıt tutması, Parkinson hastalığı, midriyazis oluşturmak için (göz dibi muayenesi)

• Paraseмпatolitiklerin kontrendikasyonları... Da r acılı glokom, prostat hiperplazisi, reflü özofajit, mide veya bağırsak atonisi

• Flask tip nörojenik mesanede kullanılan... Paraseмпatikler (Betanekol)

• Spastik tip nörojenik mesanede kullanılan... Paraseмпatolitik (Atropin)

• Hareket hastalığının tedavisinde kullanılan antikolinergik madde... Skopolamin

• Paraseмпatolitik oftalmik solüsyonlar hangi reseptörleri bloke eder... M3

• Sikloplejik ve midriyatik etkisi en kısa süren antikolinergik madde... Tropicamid

• Sikloplejik ve midriyatik etkisi en uzun süren antikolinergik madde... Atropin

• Gastrointestinal sisteme selektif etkili antimuskarinikler... Oksifensiklamin, Piperidolat, Distiklamin

• Üriner sisteme selektif etkili antimuskarinikler... Darifenasin, Tolterodin, Fosoterodin, Solifenasin

• Kuvaterner amin bileşiklerinin en önemli özelliği nedir... Santral sinir sistemine geçmezler ve nikotinik reseptörleri de bloke ederek seмпatolitik yan etki oluşturmazlar.

• Bronşlara selektivitesi yüksek olan antikolinergik etkili ilaçlar hangileridir... İpratropium, oksitropium, tiotropium, aklidinyum

SORULAR

• Safra yollarına en güçlü etki gösteren antispazmodik antikolinergik madde... Hyosin N-butilbromür.

• Tükürük salgısını inhibe edici etkisi en güçlü olan antikolinergik madde... Glikopirilat

• M1 reseptörlerine selektif olan ve gastroselektif antikolinergik madde... Pirenzepin, telenzepin

• Kalpte M2 reseptörlerinin selektif blokörü hangisidir... Tripitramin

• Santral sinir sisteminde etkili antikolinergikler... Biperiden, benztropin

• Glandlar ve düz kaslardaki M3 reseptörlerinin selektif blokörü hangisidir... Darifenasin

1. Aşağıdakilerden hangisi antikolinergiktir?

- Doğru cevap: A
- A) Skopolamin
 - B) Asetilkolin
 - C) Pilocarpin
 - D) Metakolin
 - E) Fizostigmin

2. Yeterli dozlarda atropin uygulanan bir kişide aşağıdakilerden hangisi görülmez?

- Doğru cevap: E
- A) Mide salgısında azalma
 - B) Bronkodilatasyon
 - C) Ağızda kuruma
 - D) Vücut sıcaklığında artma
 - E) Bağırsak peristaltizminde artma

3. Aşağıdaki etkilerden hangisi atropin tarafından oluşturulmaz?

- Doğru cevap: C
- A) Midriyazis
 - B) Siklopleji
 - C) Apokrin terlemeye azalma
 - D) Vazodilatasyon
 - E) Taşikardi

4. Oral olarak kullanıldığında yakın görme odaklamasında zorluğa yol açan aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A
- A) Propantelin
 - B) Propranolol
 - C) Betanekol
 - D) Guanetidin
 - E) Atenolol

5. Antikolinergik etkili ilaçlar için aşağıdakilerden hangisi endikasyon değildir?

- Doğru cevap: A
- A) Diabetik gastroparezi
 - B) İnkontinans
 - C) Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
 - D) Sinüs bradikardisi
 - E) Ekstrapiramidal yan etki tedavisi

6. Aşağıdakilerden hangisi endikasyonlarından değildir?

- A) Üvülte sineği engellemek
B) Dar açılı glökom tedavisi
C) Urge inkontinans tedavisi
D) Spastik mesane tedavisi
E) Enürezis nokturna tedavisi

Doğru cevap: B

parasempatolitiklerin

12. Üriner sistemi gevşetme amacıyla kullanılan oksibutinin etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Asetilkolinesteraz inhibisyonu
B) Nöromusküler blokaj
C) Beta2 reseptör agonizması
D) Alfa1 antagonizması
E) Musküler reseptör blokajı

Doğru cevap: E

7. Aşağıdakilerden hangisi taşıt tutmasına karşı kullanılan antimuskarinik bir ilaçtır?

- A) Metoklopramid
B) Nabilon
C) Hiyozin
D) Aprepitant
E) Ondansetron

Doğru cevap: C

8. Aşağıdaki antimuskarinik ilaçlardan hangisi, terapötik dozlarda mukosilyer klirensi azaltmaz ve bronşiyal astım tedavisinde kullanılır?

- A) Homatropin
B) Propanterin
C) Atropin
D) İpratropiyum
E) Skopolamin

Doğru cevap: D

9. Bronşa en selektif olan ve inhaler kullanılan en uzun etkili parasempatolitik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Tiotropium
B) Tolterodin
C) Troplikamid
D) Telenzepin
E) Triptamin

Doğru cevap: A

10. Aşağıdakilerden hangisi üriner sistemde selektif antimuskariniklerden biri değildir?

- A) Neostigmin ve atropin
B) Metakolin ve metoprolol
C) Mekamilamin ve atropin
D) Karbakol ve fizostigmin
E) Karbakol ve edrofonyum

Doğru cevap: A

Anestezi doktorunun nikotinik kolinerjik reseptörlerin seçici olarak uyarılmasını sağlaması için seçmesi gereken kombinasyon aşağıdakilerden hangisidir?

15. Genel anestezi altında apandisit ameliyatı olan hastaya kas gevşetici olarak rokuronyum verilmiştir. Ameliyatı sonlandırmak için rokuronyumun nöromusküler blokajını geri döndürmek ve solunum depresyonunu düzeltmek için anestezi doktoru seçici nikotinik etki oluşturmak istemektedir.

14. Muskülerin 3 reseptörlerinin selektif blokörü olan üriner sistemde selektif antispazmodik olarak etki gösteren parasempatolitik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Atropin
B) Siklopentolat
C) Troplikamid
D) Homatropin
E) Darfenasin

Doğru cevap: E

13. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, detrusor düz kasını gevşeterek mesane kapasitesini artıran ve aşırı aktif mesanenin tedavisinde kullanılan bir β_3 adrenenjik reseptör agonistidir?

- A) Vareniklin
B) Milpomersan
C) Amodafinil
D) Olodaterol
E) Mirabegron

Doğru cevap: E

11. Nikotinik reseptörleri de bloke ederek nöromusküler blokaj ve sempatolitik yan etkiler oluşturan parasempatolitik ilaç hangisidir?

- A) Belladon alkaloidi Atropin
B) Sentetik belladon alkaloidi Troplikamid
C) Selektif M1 bloker Pirenzepin
D) Kuarterner amin türevi Propanterin
E) Santral etkili antikolinerjik Biperiden

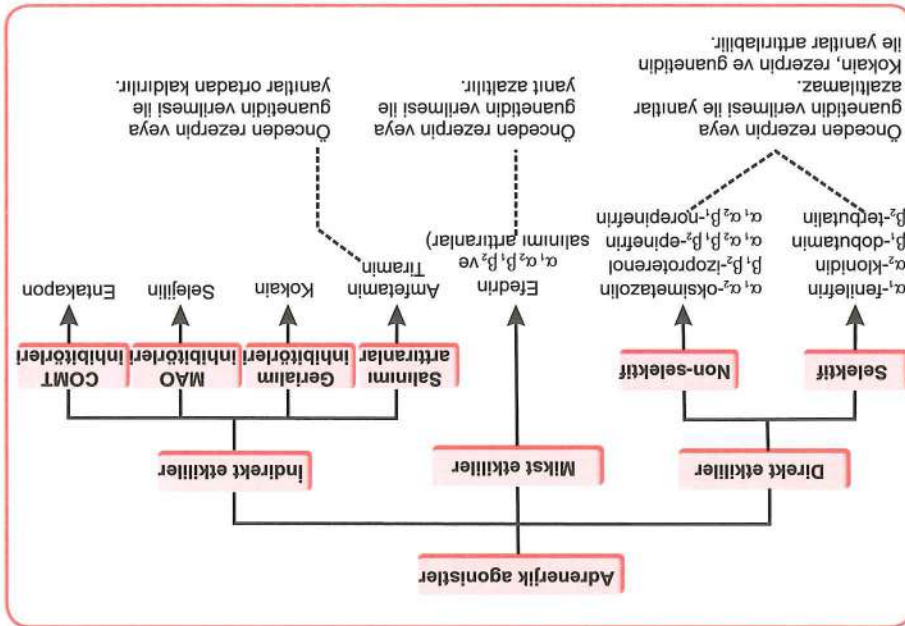
Doğru cevap: D

SEMPATOMİMETİKLER

SEMPATOMİMETİKLERİN SINIFLAMASI

Etki Mekanizmasına Göre Sınıflama

- **Direkt etkililer:** Adrenajik reseptörleri direkt uyaran ilaçlardır.
➤ Noradrenalin, adrenalin, izoprotorenol, fenilefrin
- **İndirekt etkililer:** Endojen norepinefrin miktarını artırarak etki oluşturlar.
➤ **Nörotransmitter salınımını arttıranlar:** Tiramin, amfetaminler
➤ **Nörotransmitter reuptake'ini engelleyenler:** Trisiklik antidepressan, kokain, amfetaminler
- **Mikst etkililer:** Direkt + İndirekt
➤ **Noradrenalin yıkımını inhibe edenler:** MAO ve COMT inhibitörleri
- Örnek: Efedrin, psödoefedrin, metaraminol, mefentermin, hidroksiamfetamin



Sempatik maddelerin etki kalıpları

Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflama

- Katekolaminler

- Sempatomimetik aminler

KATEKOLAMİNLER

- **Oral yolla kullanılmazlar.** Periferik yolla uygulandıklarında **santral sinir sistemine** geçmezler.
- Katekolaminlerin etkilerine aracılık eden reseptörler α , β adrenajik reseptörler ve damar düz kasındaki **dopamin D1** reseptörleridir.

Katekolaminlerin etki gösterdiği reseptörler

- * Adrenalin $\rightarrow$ α ve β ($\alpha_1 = \alpha_2, \beta_1 = \beta_2$)
- * Noradrenalin $\rightarrow$ α ve β_{1-3} ($\alpha_1 = \alpha_2, \beta_3 > \beta_1 > \beta_2$)
- * Dopamin $\rightarrow$ $D_1 = D_2 > \beta_1 > \alpha$
- * Izoprotorenol $\rightarrow$ β ($\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 > \alpha$)
- * Dobutamin $\rightarrow$ β_1
- * Fenoldopam $\rightarrow$ D_1
- * Etilnoradrenalin $\rightarrow$ β_1
- * Dipiverfin $\rightarrow$ β

Katekolaminlerin bu reseptörlere etki güçleri:

- * Alfa: Adrenalin > Noradrenalin >> Izoprotorenol
- * Beta: Izoprotorenol > Adrenalin > Noradrenalin

* Endojen katekolaminler

Adrenerjik reseptörlerin oluşturduğu etkiler

Etki	Doku
- Vasküler düz kaslar (α_1A) $\rightarrow$ Konstriksiyon - Gözde radyal kas $\rightarrow$ Konstriksiyon ($\rightarrow$ midriyazis) - Pilomotor düz kas $\rightarrow$ Konstriksiyon - Sfinkterler $\rightarrow$ Konstriksiyon - Karaciğer $\rightarrow$ Glukojenoliz / glukoneogenez - Kalp (α_1B) $\rightarrow$ Kalpte kontraktiletiyi artırır - Böbrek $\rightarrow$ Renin salınımının inhibisyonu - Ejeksiyasyon	α_1
- Bazı vasküler düz kaslar $\rightarrow$ Konstriksiyon - Yağ hücreleri $\rightarrow$ Lipolizin inhibisyonu - Pankreas $\rightarrow$ İnsülin salınımının inhibisyonu - Trombosit $\rightarrow$ Agregasyon - Böbrek $\rightarrow$ Renin salınımının inhibisyonu	α_2
- Kalp $\rightarrow$ (+) inotropi / (+) kronotropi / (+) dromotropi - Böbrek $\rightarrow$ Renin salınım artışı - Yağ hücreleri $\rightarrow$ Lipoliz	β_1
- Vasküler ve diğer düz kaslar $\rightarrow$ Geşeme - Karaciğer $\rightarrow$ Glukojenoliz / glukoneogenez artışı - Pankreas $\rightarrow$ Glukagon salınımı ve İnsülin salınım artışı - İskelet kasi $\rightarrow$ Potasyumun hücre içine alınım artışı - Kalp $\rightarrow$ (+) inotropi / (+) kronotropi / (+) dromotropi	β_2
- Yağ hücreleri $\rightarrow$ Lipoliz - Mesane detrüöründe gevşeme	β_3
Damar düz kasi $\rightarrow$ Vazodilatasyon, renin salınım artışı	β_1
Böbrek $\rightarrow$ Renin salınımının inhibisyonu	β_3

Sempatik Sistemin Reseptörleri

- **Alfa₁:** Gq ile kenehtlidir. Hücre içi kalsiyumu IP₃ üzerinden artırır. Kasıcı etkisi vardır.
- **Alfa₂:** Gi ile kenehtlidir, inhibisyona neden olur.
- **Beta:** Gs ile kenehtlidir, stimülasyona neden olur.

Sempatomimetik Etkiler

Damarlar

- Katekolaminlerin etkisine en duyarlı damar segmenti arteriyoller ve prekapiller sfinkterlerdir.
- **Adrenalin:** α veya β₂ egemenliğine göre ya vazokonstriksiyon ya da vazodilatasyon yapar.
- **Noradrenalin:** Tüm damar yataklarında (koronerler hariç) ve venlerde vazokonstriksiyon yapar.
- **İzoprotorenol:** Sadece vazodilatasyon oluşturur.

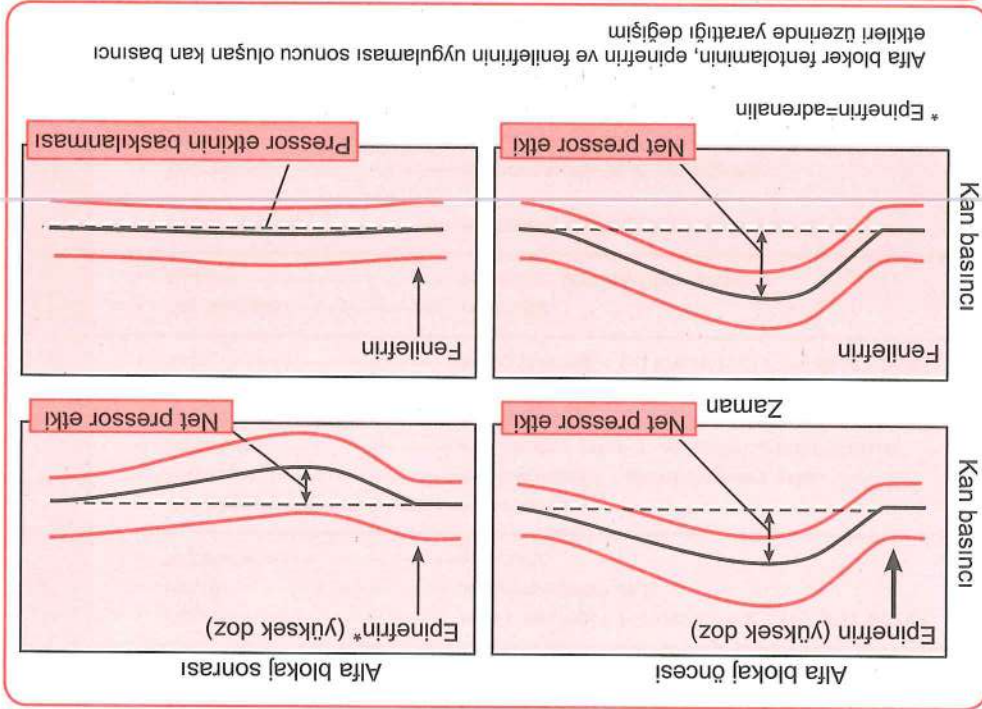
- **α:** Kasıcıdır. Cilt, mukoz ve splanchnik damarlarda bulunur.
- **β₂:** Gevşeticidir. İskelet kas damarlarında bulunur.

Kalp

- Pozitif inotropi ve kronotropi
- Aritmojenik

Katekolaminlerin kan basıncı ve kalp hızı etkileri

Noradrenalin	Adrenalin	İzoprotorenol
Sistol ↓ - Diastol ↓	Sistol ↓ - Diastol ↑	Sistol ↓ / ∅ - Diastol ↑
Bradikardi	Taşikardi	Taşikardi



Epinefrin ve fenilefrinin vazopressör etkilerinin fentolamin tarafından değiştirilmesi

Alfa blokör fentolaminin, epinefrin ve fenilefrinin uygulaması sonucu oluşan kan basıncı etkileri üzerinde yarıllığı değişim

Katekolaminlerin kan akımı üzerine etkileri

	Adrenalin	NA	İzoproterenol	Dopamin
Total periferik direnç	↑↓	↑↓	↑↑	↑↓
Ortalama kan basıncı	↑↓	↑↓	↑↑	↑↓
Koroner kan akımı	↑↓	↓	↓	↓
Renal kan akımı	↑	↑	↑↓	↑↓
Serebral kan akımı	↓	0 / ↓	0 / ↓	
Kas kan akımı	↑↓	0 / ↓		
Kutanöz kan akımı	↑↑	↑↑		
Splanchnik kan akımı	↑↓	0 / ↓		
Arteriojen etki	↑↓	↑↓		
Respirasyon	↓	↓		

Düz Kas

- Adrenalin ve izoproterenol; β_2 -reseptörler üzerinden tüm düz kası yapıları gevşetirler (**bronkodilatasyon**, bağırsak, safra kesesi, dalak kapsülü, mesane, uterus vb. gibi).
- Sifinkterleri ise kasarlar.

Mesane detrüssör kasını gevşetir (P) ve sifinkteri ise kasarlar (a). Sonuç etki miksiyonda güçlüktür.

Göz

- Midriyazis oluşturmalar.
- Akomodasyon bozukluğu yapmazlar.
- Açık açılı glokomda kullanılırlar. Midriyazis yaptıkları için dar açılı glokomda kullanılmaları kontrendikedir.

- Silier epiteliden aköz humor salınımını artırır (P2).
- Aköz humorun outflow'unu artırır (a2).

Dış Salgı Bezleri

- Mukozalarda kuruma (a1)

Renin Salınımı

- Böbrekte jukstaglomerüler hücreler üzerinde bulunan β_1 , D1 reseptörleri ile renin salınımını artırırken, a1, a2 ve D3 reseptörleri ile azaltır.

Gastrointestinal Sistem

- Tonus ve motiliteyi a1, a2 ve β_2 ile azaltır.
- Sifinkterlerde a1 ile kasılma yapar.
- Mide ve bağırsakta sekretuar bezleri a₂ ile inhibe eder.

Metabolik ve Hormonal Etkiler

- **Hiperglissemi**
 - ✓ Hem kas hem de karaciğerde glukojenolizi artırır (β2).
 - ✓ Glukagon salınımına ve reaktif olarak insülin salınımına neden olur (β₂).
 - ✓ İnsülin salınımını inhibe ederler (α₂).
- **Lipoliz**
 - ✓ **β1 ve 3:** Lipoliz (hormon duyarlı lipoprotein lipazda stimülasyon oluşturarak)
- **Kan laktat düzeyinde yükselme** ve buna bağlı **metabolik asidoz** tablosu ortaya çıkartır.
- **β2 reseptörler potasyum ve fosfatın hücre içine alınmasını artırır.** Hipokalemi yapar.
- ✓ Beta2 reseptörler **hipokalemi** ortaya çıkartmaya eğilimlidir. Dolayısıyla β-blokörler hiperkalemi ortaya çıkartır.
- ACTH ve GnRH salgılanımında artış

Diğer Etkiler

- Pilomotor düz kasların kasılmasına bağlı **piloereksiyon** ortaya çıkartır (alfa1).
- Tremor oluşturur (beta2).
- **Bronkodilatasyon** yapar (beta2).
- **Üterin gevşeme**ye (beta2) veya kasılmaya (alfa1) neden olabilir.

Katekolaminler ve Özellikleri**Adrenalin**

- En önemli kullanılan endikasyonu **anafilaktik şok**dur.

Noradrenalin

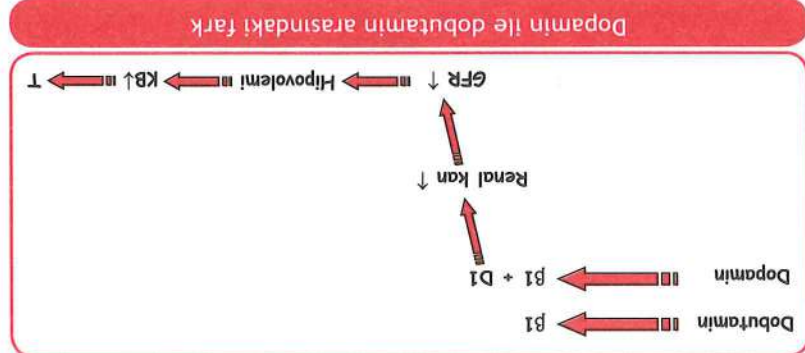
- Geliştirdiği vazokonstriksiyona bağlı olarak **bradikardi** oluşturabilir (**Bezold-Jarish etkisi**).
- **Beta2 reseptörleri** etkilemediği için, **bronkodilatör** etkisi yoktur. **Metabolizma** üzerine olan etkileri; diğer katekolaminlere göre çok daha zayıftır.

İzoprotterenol

- Özellikle β reseptörleri üzerinde etki gösterir. Düz kasları gevşetir.
- **Kalp blokları ve torsades de pointesin** acil tedavisinde kullanılır.

Dopamin

- Dopamin D₂ reseptörleri üzerinden etki ortaya çıkartır.
- Düşük dozda; sadece **D1 reseptörlerini** aktive eder ve **vazodilatasyon** ve **hipotansiyon** oluşturur.
- Bu reseptör aktivasyonuna bağlı olarak **böbrek kan akımını artırır**. Bu artış glomerüler filtrasyondaki artış ve diürez izler. Gelişen hipovolemide bağlı olarak taşikardi ortaya çıkartır. **Sonuçta kalbin iş yükünü ve oksijen tüketimini artırır.**



- Daha yüksek dozlarda **β1 reseptörleri** uyarak **(+) inotrop ve (+) kronotrop** etki oluşturur. Böylece kardiyak debiyi artırır. Düşük infüzyon hızında kalbin oksijen tüketimini artırmaksızın kasılabilirliğini artırabilir.
- **Çok yüksek dozlarda α reseptörlerini de uyarır ve vazokonstriksiyon** oluşturur.
- **Akut dekompanse kalp yetersizliği** tedavisinde kullanılır.

Dobutamin

- **β1'e oldukça selektiftir.**
- Dopamineyi reseptörleri etkilemez.
- **Akut dekompanse kalp yetersizliğinde** kısa dönem (birkaç gün) kullanılır.

Dopeksamin

- **Dopaminin sentetik analogudur.**
- **Kalp β1** aracılı inotropik etkilidir (kalp yetersizliğinde kullanılır).
- Damarlarda **β2** ve **D1** aracılı, damar düz kası, venül, mezenterik, serebral ve koroner arterlerde gevşeme yapar.

Fenoldopam

- **Dopamin D1 reseptörünün selektif agonistidir.** Hipertansif kriz ilacıdır.

Katekolaminlerin Yan Etkileri

- **Aktığer ödemi** (katekolaminler; pulmoner kapiller filtrasyon basıncını artırır).
- İskemiyeye bağlı böbrek yetersizliği
- Hipertansif ensefalopati ve subaraknoid kanama
- **Hipokalemi**
- **Tremor, terleme, anksiyete, taşikardi, palpitasyon ve baş ağrısı**

Katekolaminlerin Endikasyonları

- **Şok** (özellikle hipotansif, anafilaktik ve septik şok tedavisinde)
- **Konjestif kalp yetersizliği:** Akut tedavide dopamin, dobutamin kullanılır.
- Lokal vazokonstriksiyon (adrenalin, noradrenalin, kokain)
- **AV blok**

Katekolaminlerin Kontrendikasyonları

- İskemik kalp hastalığı
- Hipertansiyon
- Taşiaritmiler
- Hipertroidi
- Halotan ile yapılan genel anestezi
- Nonselektif β -blokörlerle birlikte kullanım
- Dar açılı glokom

SEMPATOMİMETİK AMİNER

Etki mekanizmalarına göre sempatomimetik aminler		
Direkt etkililer	İndirekt etkililer	Mikst etkililer
• Fenilefrin (α_1) • B-mimetikler • Modafinil • Metoksamin • Midodrin • Nazal dekonjestanlar • Adrafinil • SSS α_2 agonistler (klonidin, metildopa vb.)	• Tiramin • Amfetaminler	• Efedrin • Psödoefedrin • Fenilpropanolamin • Metaraminol • Hidroksiamfetamin • Mefentermin

Adrenerjik reseptör agonistlerinin endikasyonları	
α -mimetik	1. Antihipotansifler: • Efedrin • Fenilefrin • Midodrin • Metoksamin • Metaraminol • Doksidadopa 2. Dekonjestifler: • Sistemik etkililer • Psödoefedrin • Fenilpropanolamin • Lokal etkililer • Nafazolin Sistemik ve lokal etkililer • Fenilefrin/Efedrin 3. SSS stimulanları: • Amfetaminler 4. Santral sempatoitlikler (α_2-agonistler): • Klonidin • Metildopa • Guanfasin • Guanabenz
β -mimetik	1. Vazodilatörler (β_2): • Niltidin 2. Bronkodilatörler (β_2): • Terbutalin • Salbutamol vb. 3. Tokolitikler (β_2): • Ritodrin • Terbutalin 4. Kardiyostimulanlar (β_1): • Prenalterol • Ibopamin • Ksameterol vb.

Etki kalıbı adrenaline benzeyen (a ve b reseptörler üzerinden etkili)	• Efedrin
Etki kalıbı noradrenaline benzeyen (a reseptörler üzerinden etkili)	• Fenilefrin • Mitodrin • Metoksamin

ANTIHIPOTANSİFLER

- α_1 reseptörler üzerinden bu etkiyi ortaya çıkartırlar.

Efedrin

- **Mikst** (direkt ve indirekt) etkilidir. a ve b reseptörleri etkillediği için;
- **etki kalıbı adrenaline benzer.**
- **SSS'yi stimüle** eder. Keyif verici etkisi bulunmaktadır.
- Kaslarda kontraktileiteyi artırır (**atletik performans**).
- Etkisine çok **gabuk tolerans gelişir (taşıfıaksi)**.
- Hipotansiyon ve enürezis nokturna tedavisinde kullanılır.

Fenilefrin

- Direkt etkiyle α_1 reseptörleri uyarır. Tansiyonu artırır.
- **Etki kalıbı noradrenaline benzer.**
- **Nazal dekonjestan** olarak kullanılır.
- Gözde **midriyazis** oluşturur.
- **İndirekt etkiyle** refleks bradikardi (Bezold-Jarish) oluşturur.

Modafinil

- Direkt etkili α_1 agonistlerdir. **Psikostimülan** etki oluşturur.

Midodrin / Metoksamin / Metaraminol / Mefentermin

- α_1 agonistlerdir. Hipotansiyon tedavisinde kullanılırlar.

Hidroksiamfetamin

- **Pür periferik etkili bir amfetamindir.** Santral etki ortaya çıkartmaz. Hipotansiyon tedavisinde ve **gözde midriyatik** olarak kullanılır.

Droksidopa

- Nörojenik ortostatik hipotansiyon tedavisinde kullanılan ve dopa dekarboksilaz tarafından noradrenaline çevilerek etki gösteren ilaçtır.
- **Alfa1 adrenenjik reseptör agonistidir.**

DEKONJESTİFLER

- **a reseptörler** üzerinden **vazokonstriksiyon** oluşturmaz.
- **Lokal Etkililer:** Nafazolin, tetrahidrozolin, ksilometazolin, oksimetazolin, indanozolin
- **Sistemik Etkililer:** Psödoefedrin, fenilpropanolamin
- Fenilefrin / Efedrin: Hem lokal hem de sistemik dekonjestan etkilidirler.

Mirabegron

- Urge inkontinans ve sık idrara gitme tedavisinde oral kullanılan **Beta3 reseptör selektif agonisti** semptomimetik ilaçtır.
- **Endikasyon:** Uriner inkontinans, spastik mesane, ürolojik cerrahi sonrası spazmlar

SSS STİMÜLANLARI

Sodyum gama-hidroksibutirat:

- Uykuyu/uyanıklık dengesizliği, narkolepsinin kataplesi tablosunda kullanılır. Ciddi SSS depresyonu oluşturmaz.

 β_2 AGONİST TOKOLİTİKLER

- Uterus düz kaslarındaki β_2 leri uyurup **uterusu gevşetirler** (tokolizis).
- **Prematür doğumları durdurmak** için kullanılırlar.
- Terbutalin, ritodrin
- Kan gekerini yükseltebilecekleri için diyabetik hastalarda iyi bir seçenek değillerdir.

Tokolitik ilaçlar

- Kalsiyum kanal blokörleri
- Nifedipin, magnezium
- Beta-2 agonistler
- Terbutalin, ritodrin
- Oksitosin reseptör antagonistleri
- Atosiban, barsıdan
- Siklooksijenaz (COX) enzim inhibitörleri (indometasin)
- Duktus arteriozus'u kapatabilecekleri için 32. haftadan sonra kullanılmamalı
- Transdermal nitrat preparatları
- 17 hidroksi progesteron

SPOT BİLGİLER

- **İndirekt etkili simpatomimetikler...** Tiranin, amfetaminler, trisiklik antidepressanlar, kokain, MAO ve COMT inhibitörleri
- **Miks etkili simpatomimetik ilaç...** Efedrin, Psödoefedrin, Metaraminol, Mefentermin
- **Alfa adrenenjik reseptörlere katekolamin affinitesi...** Adrenalin > Noradrenalin > İzoprotorenol
- **Beta1 adrenenjik reseptörlere katekolamin affinitesi...** İzoprotorenol > Adrenalin = Noradrenalin
- **Beta2 adrenenjik reseptörlere katekolamin affinitesi...** İzoprotorenol > Adrenalin > Noradrenalin
- **Gq ile kenetli reseptörler...** α_1 , M1, M3, M5
- **Gi ile kenetli reseptörler...** α_2 , M2, M4
- **Gs ile kenetli reseptörler...** Beta 1-2-3
- **Trombositlerde agregasyonu sağlayan adrenenjik reseptör tipi...** Alfa2
- **İnsülin salınımını inhibe eden sempatik reseptör...** α_2
- **Renin sekresyon artışı:** Beta 1 ve dopamin 1 reseptör uyarısı
- **Renin azalığı:** alfa 1-2 ve dopamin 3 reseptör uyarısı
- **Lipolizden sorumlu olan sempatik reseptörler...** Beta 1, Beta 2, Beta 3 ve Alfa 1 reseptörler

- **İnsülin salınımını arttıran sempatik reseptör...** Beta 2
- **Beta2 reseptörün diğer etkileri:** Vasküler ve diğer düz kaslarda relaksasyon, Hiperglisemi, Küçük hücre içine alımının artması ve tremor
- **Sempatik sistemin damar yatağı üzerine etkileri...** Alfa1'ler üzerinden kasılma, beta2 reseptörler üzerinden gevşeme
- **Katekolaminlerin kan basıncı üzerine etkileri...** Noradrenalin - Sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) artar; Adrenalin - SKB artar, DKB azalır; İzoprotorenol - SKB artar, DKB azalır
- **Katekolaminlerin mesane üzerine etkileri...** Detrusörü gevşetir, sfinkteri kasar
- **Katekolaminlerin göz üzerindeki etkileri...** Midriyazis (α_1), aköz hücre sentezinde artış (Beta2), aköz hücre outflowunda artış (Alfa2)
- **Katekolaminlerin dış salgı bezleri üzerine etkileri...** Mukozalarda kuruma
- **Katekolaminlerin gastrointestinal sistem üzerine etkileri...** Tonus ve motilitiyi azaltır (α_1 , α_2 , β_2), sfinkterleri kasar (α_1).
- **Katekolaminlerin kan şekeri düzeyi üzerine etkileri...** Glukojenolizi ve glukoneogenez artırır (β_2), glukagon salıverilmesini artırır (β_2), insülin salıverilmesini inhibe eder (α_2).
- **Katekolaminlerin hangi hormone salınımını artırır...** ACTH ve GnRH
- **Hipertansiyon ile birlikte refleks bradikardi (bezold jarisch refleksi) yapabilen katekolamin hangisidir...** Noradrenalin

SORULAR

1. Aşağıdaki sempatomimetik ilaçlardan hangisi sinir uçlarından bilyojenik aminlerin salıverilmesine ve santral sinir sisteminde stimülasyona neden olur?

- A) Fenilefrin
B) Amfetamin
C) Metoksamin
D) Klonidin
E) Terbutalin

Doğru cevap: B

2. Katekolamin reseptörleri ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Beta 1 lipolizi artırırken beta 3 lipolizi azaltır.
B) Beta 2 potasyumun hücre içine alınmasını artırarak hipopotasemi ortaya çıkarır.
C) Beta 2 insülin salınımını artırırken alfa 2 azaltır.
D) Alfa 2 renin salınımını inhibe ederken beta 1 artırır.
E) Alfa 2 agregasyonu artırır.

Doğru cevap: A

3. Beta2 adrenerjik reseptörlerin uyarması ile aşağıdakilerden hangisi oluşmaz?

- A) Vasküler düz kaslarda gevşeme
B) Karaciğerde glikojenolizin aktivasyonu
C) Kalpte pozitif inotropi, pozitif kronotropi
D) Uterus kasında gevşeme
E) Böbreklerden renin salgılanması

Doğru cevap: E

4. Aşağıdakilerden hangisi sempatik sinir sisteminin etkilerinden biridir?

- A) Negatif inotropi
B) Akomodasyon
C) Miyozis
D) Terleme
E) Kan basıncında düşme

Doğru cevap: D

5. Aşağıdakilerden hangisi izoprotorenolün etkisi olmaz?

- A) Uterus relaksasyonu
B) Bronkodilatasyon
C) Kalp hızı yavaşlaması
D) Kan şekeri yükselmesi
E) Kalp kasılma gücü artması

Doğru cevap: C

6. Aşağıdakilerden hangisi sempatomimetik ilaçların kullanım endikasyonlarından biri değildir?

- A) Bronşiyal astım
B) Midriyazis oluşturmak
C) Doğum eylemini hızlandırmak
D) Kalp yetmezliği
E) Bölgesel kan akımını azaltmak

Doğru cevap: C

7. Dopamin, yüksek doz dışında düşük ve fizyolojik dozlarda uygulandığında aşağıdaki etkilerden hangisi görülmaz?

- A) Glomerüler filtrasyonda artış
B) Renal kan akımında artış
C) Kalp kontraktilesinde artış
D) Periferik vasküler kasılma
E) Renal sodyum atılımında artış

Doğru cevap: D

- Anafilaktik şokta kullanılan katekolamin...

- Düşük dozlarda dopamin D1, daha yüksek dozda β_1 , çok yüksek dozlarda ise α reseptörlerini uyarak etkisini gösteren katekolamin...

- Renal kan akımını arttıran katekolamin... Dopamin

- β_1 reseptörlere selektif etkili olan ve dekompanse kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanılan hangisidir... Dobutamin

- Dopeksamin: D1, Beta-1 ve Beta-2 reseptörleri uyaran sentetik dopamin analogudur, sepsis, KKY ve şok tedavisinde kullanılır.

- Fenoldopam: D1e agonistik afinite gösteren katekolamindir, acil hipertansif kriz tedavinde kullanılır. Göz içi basıncı artırır ve glokomda kontrendikedir.

- Katekolaminlerjik etkiyi arttıran... Steroidler

- Etki kalıbı adrenalin benzeren sempatomimetik amin... Efedrin

- Etki kalıbı noradrenalin benzeren sempatomimetik amin... Fenilefrin

- Fenilefrin (a1): Midriyazis, nazal dekonjesyon olarak kullanılır, hipotansiyon tedavisinde kullanılır

- Bezold jarish oluşturan faktörler: 5-HT (5-HT3 reseptörü ile), fenilefrin, NA

- Milks etkili olan, santral sinir sisteminde stimüle eden ve etkisine taşıflakski gelişebilen sempatomimetik hangisidir... Efedrin

- Alfa adrenerjik agonistleri (mitodrin, metoksamin, metaraminol, mefentermin) temelde hipotansif durumların tedavisinde kullanılırlar.

- Dopa dekarboksilaz tarafından noradrenaline dönüştürülerek etki gösteren ve nörojenik ortostatik hipotansiyon tedavisinde kullanılan alfa 1 adrenerjik reseptör agonisti ilaç hangisidir... Doksipoda

- Sistemik etkili dekonjestanlar... Psödoefedrin, fenilpropolanamin

- Vazodilatör etkili burger hastalığı (tromboanjitis obliterans) tedavisinde kullanılan β_2 agonist... Nildrin

- Psikostimulan etkili sempatomimetik ajan... Modafinil

- Uterusu gevşeterek tokolitik etki gösteren sempatik madde... Ritodrin, Terbutalin

- Uterusu gevşeten oksitosin reseptör blokörü... Atosiban/Barusiban

8. Kanser kemoterapisi sırasında, alerjik potansiyeli yüksek bir kemoterapötik olan paklitaksel almış bir hastada, hipotansiyon, bronkospazm ve anjiodem ile karakterize anafilaktik tablosu gelişmiştir.

Bu hastaya ilk uygulanacak ilaç aşağıdakilerden

hangisidir?

- Doğru cevap: D**
- A) Prednizolon
 - B) Loratadin
 - C) Difenhidramin
 - D) Adrenalin
 - E) Noradrenalin

9. Aşağıdakilerden hangisi akut konjestif kalp yetersizliğinde

kullanılan β -adrenerek reseptör agonistidir?

- Doğru cevap: C**
- A) Nitrogliserin
 - B) Furosemid
 - C) Dobutamin
 - D) Hidralazin
 - E) Digoksin

10. Etki spektrumunu bakımından adrenaline benzeyen fakat sempatomimetik etkileri adrenalinden daha zayıf olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Efedrin
 - B) Etilnoradrenalin
 - C) Formoterol
 - D) Albuterol
 - E) Terbutalin

11. Adrenerek nöron blokeri verilen bir hastaya takiben aşağıdaki sempatomimetik etkili ilaçlardan hangisi uygulandığında, sempatomimetik etkili ilacın kan basıncı üzerindeki etkisi azalarak devam eder?

- Doğru cevap: E**
- A) Mildodrin
 - B) Izoprotterenol
 - C) Adrenalin
 - D) Terbutalin
 - E) Efedrin

12. Aşağıdakilerden hangisi siklopleji yapmaksızın midriyazisi yapar?

- Doğru cevap: D**
- A) Atropin
 - B) Hematropin
 - C) Siklopentolat
 - D) Fenilefrin
 - E) Tropikamid

13. Aşağıdakilerden hangisi fenilefrin alfa 1 adrenerek reseptörler üzerinden oluşturduğu direkt etkilerden biri değildir?

- Doğru cevap: D**
- A) Venöz kapasitansın azalması
 - B) Midriyazisi
 - C) Periferik arteriyel direnç artışı
 - D) Bradikardi
 - E) Pozitif inotropi

Doğru cevap: A

- A) Amfetamin
- B) Noradrenalin
- C) Fenilefrin
- D) Efedrin
- E) Metoksamin

20. Adrenerek nöron blokeri (guanetidin) uygulandığında bir hastada aşağıdaki etken maddelerden hangisinin hipertansif etkileri tamamen ortadan kalkar?

Doğru cevap: E

- A) Amfetamin
- B) Tiranin
- C) Selegilin
- D) Entakapon
- E) Terbutalin

19. Aşağıdakilerden hangisi indirekt etkili sempatomimetik ilaçlardan biri değildir?

Doğru cevap: E

- A) Magnezium sülfat
- B) Nifedipin
- C) Atosiban
- D) Aspirin
- E) Ritodrin

18. Aşağıdakilerden hangisi adenililsiklaz ve protein kinaz A aktivitesini artıran tokolitik ilaçtır?

Doğru cevap: C

- A) Droksidopa – Ortostatik hipotansiyon tedavisi
- B) Mirabegron – Hiperektil mesane tedavisi
- C) Fenilefrin – Gözde miyotik etki amacıyla kullanımı
- D) İpratropiyum – Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- E) Efedrin – Nazal dekonjestan etki

17. Otonom sinir sistemi ilaçları ve endikasyon eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

Doğru cevap: B

- A) Metilergonavin
- B) Atosiban
- C) Dinoprost
- D) Oksitosin
- E) Karboprost trometamin

16. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi gebelerde tokolitik tedavi amacıyla kullanılır?

Doğru cevap: E

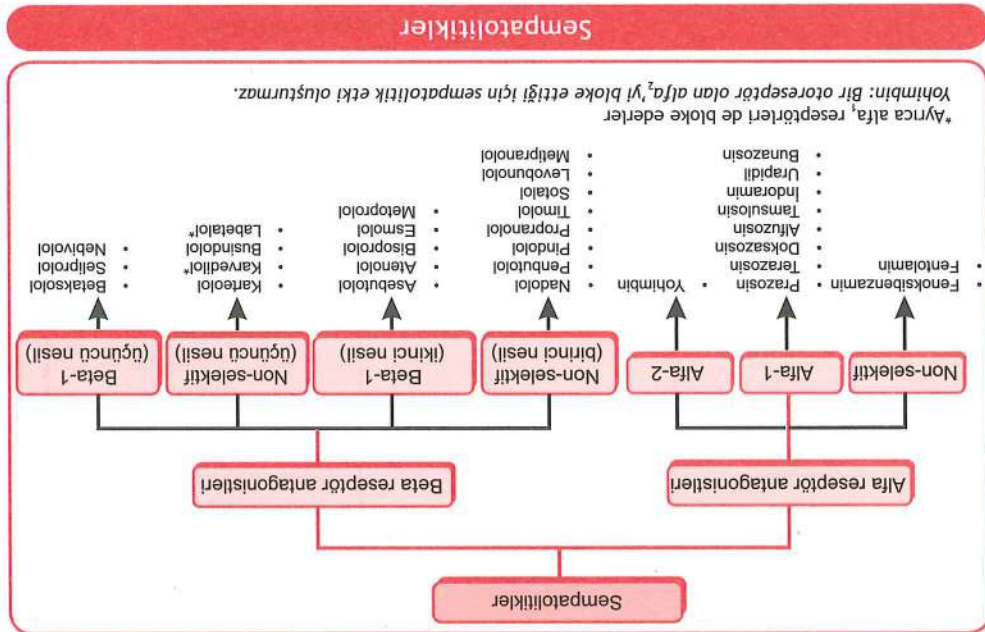
- A) Adrenalin
- B) Psödoefedrin
- C) Fenilefrin
- D) Oksimetozolin
- E) Terbutalin

15. Aşağıdakilerden hangisi sempatomimetik etkinlik göstererek nazal dekonjestan olarak kullanılan ilaçlardan biri değildir?

Doğru cevap: C

- A) Klonidin – Hipertansiyon tedavisi
- B) Ksilometazolin – Nazal dekonjestan
- C) Guanfazin – Hipotansiyon tedavisi
- D) Mildodrin – Ortostatik hipotansiyon tedavisi
- E) Metoksamin – Hipotansiyon tedavisi

14. Alfa adrenerek reseptör üzerinden agonistik etkiler oluşturan ilaçlar ve endikasyonları için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?



ALFA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

- Hem arteriyollerde hem de venüllerde vazodilatasyon yaparlar.
- Kan basıncının postürel homeostazını α-reseptörler sağlar.** Hem venodilatasyon yaptıkları, hem de postürel homeostazı bozdukları için şiddetli **ortostatik hipotansiyon** ortaya çıkartırlar.
- Vazodilatasyona bağlı olarak **su ve tuz retansiyonu ve taşikardi** ortaya çıkartırlar.

Alfa Adrenerjik Reseptör Etkileri

Alfa adrenerjik reseptör etkileri	α-adrenerjik reseptör uyarısı	α-adrenerjik reseptör blokajı
• Midriyazis	→	• Miyozis
• Vazokonstriksiyon	→	• Vazodilatasyon
• Hipertansiyon	→	• Hipotansiyon
• Nazal dekonjesyon	→	• Nazal konjesyon
• Ejekülsiyon	→	• Anejekülsiyon
• Apokrin terleme artışı	→	• Apokrin terleme azalışı
• Sifinkter tonus artışı	→	• Sifinkter tonus azalışı
• Sedasyon	→	• Sedasyon

Alfa Adreneryik Blokör İlaçlar

Alfa adreneryik blokör ilaçlar		
α_1 selektifler	α_2 selektifler	Non-selektifler
• Prazosin • Tamsulosin • Labetalol (+ β-blokör) • Terazosin • Dokazosin • Trimazosin • Alfuzosin • Indoramin • Urapidil • Bunazosin	• Yohimbin	• Fenoksibenzamin • Fentolamin • Tolazolin

NONSELEKTİF ALFA RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Fenoksibenzamin

- Alfa reseptörleri **irreversibl** bloke eder. Ayrıca 5-HT, histamin H1, asetilkolin reseptörlerini bloke eder. Uptake-IT'i bloke eder (NA'nın presinaptik uptake'ini).

- **Feokromasitomannın** semptomatik tedavisinde kullanılır (β -blokörle kombine etmek gerekir).

Fentolamin

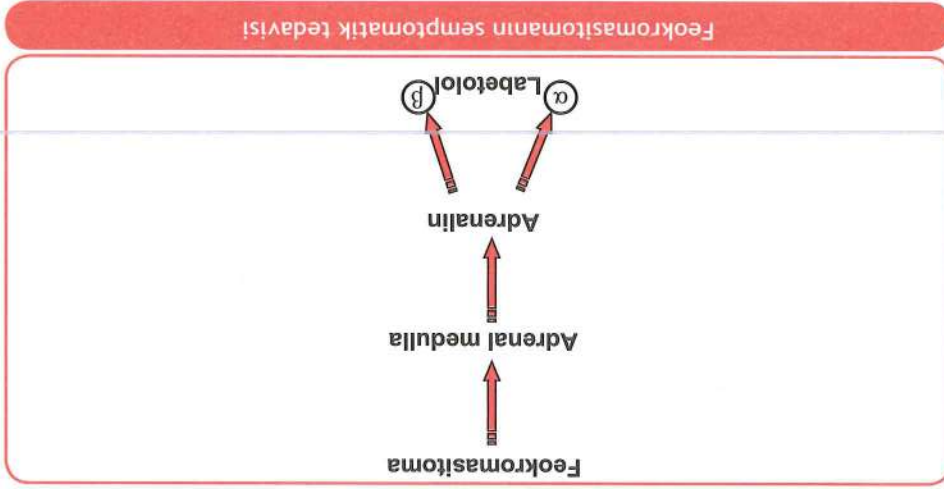
- Reversibl etkilidir.

- **Etki süresi kısadır.**

- **Feokromasitoma** cerrahisi sırasında ortaya çıkabilecek hipertansif ataklarını tedavisinde kullanılır.

Feokromasitoma Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

- Labetalol ($\alpha + \beta$ blokör)
- Fenoksibenzamin ($\alpha_1 + \alpha_2$ blokör)
- Fentolamin ($\alpha_1 + \alpha_2$ blokör)
- Nitroprussid
- Metiltirozin



Feokromasitomannın semptomatik tedavisi

ALFA-1 SELEKTİF RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Prazosin / Terazosin / Dokasozin

- **a1A-B-D blokörleridir.**
- Hem arterler, hem de venüller dilate ederler.
- **Prostat hiperplazisinin** semptomatik tedavisinde kullanılırlar (mesane boynu ve prostat düz kaslarında tonüsü düşürerek **miksizyon kolaylığı** ortaya çıkartır).
- En önemli yan etkileri, **ilk doz senkopudur.**

Tamsulosin

- **Selektif a1A reseptör blokörüdür.**
- Benign prostat hiperplazisinin semptomatik tedavisinde kullanılır. **Prostata spesifiktir.** Hipotansiyonu daha az oluşturmaz.
- Anjeksiyon ve intraoperatif gevşek iris sendromuna en fazla neden olan alfa1 blokördür.

Selektif Alfa 1 reseptör blokörleri ve klinik kullanımları

ilaç	Hipertansiyon	BPH	Kalp yetmezliği	Raynaud
Prazosin	+	+	+	+
Dokasozin	+	+		
Tamsulosin		+		
Alfuzosin	+			
Silodosin		+		
Terazosin	+	+		
Indoramin	+	+		
Urapidil	+			
Bunazosin	+			
Ketanserin				+

Yohimbine

- **Presinaptik a2 reseptörleri** bloke ederek sonuçta **sempatomimetik** etki ortaya çıkartır.
- Afrodizyak etkisi olduğu için **erektil impotans tedavisinde** kullanılır.

ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRLERİ

- **Etkileri bifaiziktir.**
- Akut etki ile vezikül içine nörotransmitter reuptake'ni bloke ettikleri için **başlangıçta sempatomimetik etkiler** oluşturmazlar. **Asıl sempatoitlik etkileri** tedaviye başladıktan **birkaç gün (3-6 gün)** sonra ortaya çıkar.
- Adrenajik nöron blokörlerinin etki ortaya çıkartabilme için sitoplazmik amin pompasından presinaptik nörona girmeleri gerekir. Bu nedenle **TAD gibi up-take1'i** inhibe eden ilaçlar etkilerini **belirgin olarak azaltır.**

- Reserpin
- Guanetidin
- Guanadrel
- Bretilyum
- Debrisoquin
- Betanidin
- a-Metiltirozin

Rezepin

- **Veziküler amin pompasında irreversible blokaj** ortaya çıkartarak presinaptik nöronlardaki veziküllerde **NA, dopamin ve serotonin** depolanmasını engeller.
- Sitoplazmada kalan noradrenalin MAO tarafından yıkılır ve salınabilen noradrenalin miktarı azalır.
- Hipertansiyon tedavisinde kullanılır, uzun etkilidir.

Rezepinin Yan Etkileri

- **Sempatolitik yan etkiler** (ortostatik hipotansiyon, burun tıkanıklığı, ejekülasyonun inhibisyonu)
- **SSS'de dopaminergik aktiviteyi azalttığı için Parkinson hastalığına benzer belirtiler ve hiperprolaktinemi**
- Parasempatik baskınlık oluşturur: **Bradikardi, diyare ve asit salgısında artış** (aktif peptik ülsörde kullanılması kontrendikedir, komplikasyon gelişimine neden olur).
- **Sedasyon ve depresyon**

Guanetidin / Guanetrel

- Presinaptik nöron içine alındıktan sonra veziküllerde birikir ve NA'nın yerini alır. Aksiyon potansiyeli presinaptik nörona geldiği zaman veziküllerden sinaptik aralığa guanetidin salınır.
- Postsinaptik nörondaki veziküller guanetidinini tanıamaz ve etki ortaya çıkartamaz (**yalancı nörotransmitter**).
- Presinaptik nöron membranında lokal anesteziye bağlı olarak membranı stabilizasyonu ortaya çıkartır ve veziküllerin sinaptik aralığa boşalmasını engeller.
- **Guanetidin etki süresi en uzun olan antihipertansifdir** (yarılanma ömrü 120 saat).

En kısa etkili antihipertansif: Sodyum nitroprusit (3 dk)
En uzun etkili antihipertansif: Guanetidin (120 saat)

Metilrozin

- Rezepinden farklı olarak, **SSS'ye geçmiş ve santral yan etkiler ortaya çıkartmaz. Feokromasitomada hipertansif kriz oluşturur.**
- **Tirozin hidroksilaz inhibitörüdür.**
- Katekolamin sentezini baskılar. **Eksstrapiramidal yan etki oluşturur.**
- Adrenalin sentezini baskılar. **Feokromasitomada kullanılabılır.**

ERGOT ALKALOİDLERİ

- **Alfa, 5-HT ve DA reseptörleri üzerine parsiyel agonistik etki oluşturlar.**

ERGOT ALKALOİDLERİNİN ENDİKASYONLARI

- **Migren: Akut migren ataklarında ergotamin** (nazal sprey, sublingual, oral), dihidroergotamin (nazal sprey) kullanılır. **5-HT_{1B/D} reseptörlerini** uyarak etki yaparlar.
- **Hiperprolaktinemi tedavisi: Bromokriptin** SSS'de prolaktin seviyelerini azaltırken; bazı vakalarda prolaktinoma hacminde de azalmaya neden olur. **Kabergolin** aynı amaçla kullanılan ergot alkaloididir ve bromokriptinden daha potenttir.

- Tütün yapraklarında bulunan bir alkaloiddir.
- Oral olarak, inhalasyon ve transdermal olarak kullanılabilir. Yarı ömrü 1 saattir.
- **Kalevi, ufacak moleküllü (plazma proteinlerine fazla bağlanmaz) ve lipofilik bir maddedir.** Bu nedenle cilt ve mukozalardan kolayca absorbe edilebilir. Sütte belirgin geçer.
- **İdrarın asitleştirilmesi;** nikotin ve metabolitlerinin böbreklerden atılımını artırır.
- Sürekli sigara içenlerde **karaciğer enzimleri indüklenir (polisiklik aromatik hidrokarbonlara bağlı olarak).**
- Karaciğerde oksidasyona uğrayarak metabolize olur.
- Ana metaboliti **kotindir.**
- Psiki ve fiziksel **bağımlılık** oluşturur. Etkilerine karşı kısmen tolerans gelişir.

NİKOTİN

- Nikotin
- Lobelin
- Dimetipiperazinium (DMPP)
- Fenitrimetillamonyum (PTMA)

GANGLİYON STİMÜLANLARI

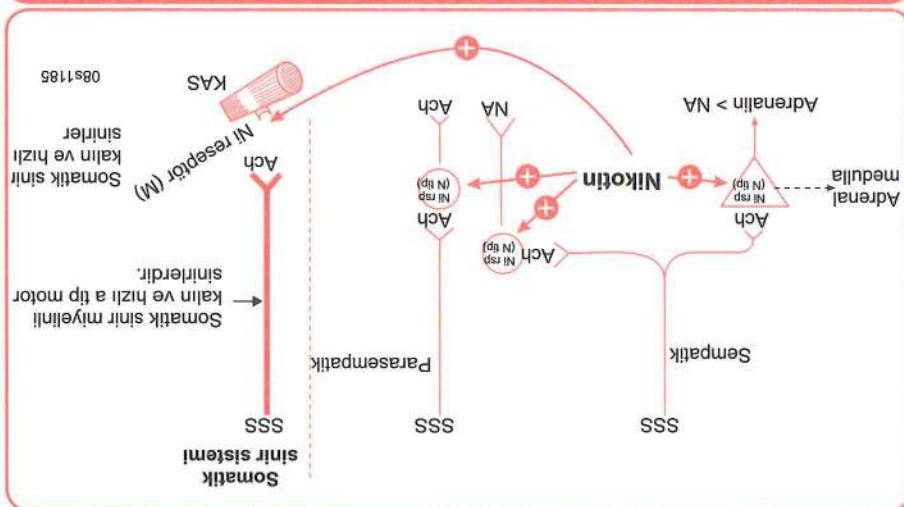
- **Ergot zehirlenmesinin tedavisi = Sodium nitroprusit**
- **Triptanlar ile birlikte alınmamalıdır.**
- **Obstrüktif vasküler hastalıklarda** (serebrovasküler olaylar, koroner kalp hastalıkları vb.), karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, sepsis ve kollajen doku hastalıklarında kullanılmaları **kontrendikedir.**
- **İnfarktüsleri** yol açabilirler.
- **Kapiller duvarda** harabiyet ve buna bağlı **mikrotrombüs** oluştururlar. **Bağırsaklarda**
- **Sedasyon**
- **Prolaktin salınımını inhibe ederler** (dopaminergik etkisinden dolayı).
- **Bradikardi** ve asit salınımında artış oluştururlar (sempatik tonüsü ortadan kaldırırlar için).
- **Bulantı-kusma (en sık)** (kemoreseptör trigger zondaki dopaminergik reseptörleri direkt olarak uyardıkları için).

ERGOT ALKALOİDLERİNİN YAN ETKİLERİ

- **Alzheimer hastalığı ve senil serebral yetmezlik tedavisi: Dihidroergotoksin**
- **Variant anjina teşhisi: Ergonovin** intravenöz yolla koroner vazospazm oluşturmak amacıyla anjiyografi sırasında uygulanır ve varyant anjina teşhisi konulmasını sağlar.
- **Kastığı için doğum indüksiyonunda kullanılmaz.** Doğum eylemi gerçekleştikten sonra postpartum atoniye bağlı olan kanama tedavisinde kullanılır.
- **Postpartum kanamaların tedavisi: Ergonovin** kullanılır. Ergonovin uterusu devamlı **hormon stimüle** ederken, **akromegali**de growth hormonu baskılar).
- **Akromegali tedavisi: Kabergolin, bromokriptin** (dopamin, normalde growth hormonu stimüle ederken, **akromegali**de growth hormonu baskılar).
- **Fizyolojik laktasyon baskılanması: Bromokriptin**
- **Parkinson hastalığı tedavisi: Bromokriptin (D₂), kabergolin (D₂).**

Nikotin Etkileri

- Nikotin hem **sempatik** hem de **parasempatik** etkiler ortaya çıkartır.
- Nikotinik reseptörler **başlangıçta stimüle eder**. Buna karşılık **yüksek dozlarda** ise devamlı uyarıya (depolarizasyon) bağlı **blokaj** oluşturm.



Nikotin otonom ganglionlar ve sinir kas kavşağındaki etkileri

- Nikotin adrenal medulla stimülasyonu yapar. Plazma katekolamin düzeyini artırır ve buna bağlı olarak **taşıkardi** olur. **Kan basıncı ve kalp debisi artar.**
- Parasempatik sistemin dominant olduğu GI'de ganglion stimülasyonu sonucu; **tonüs ve peristaltik hareketler artar. Asit salgısı artar.**

Nikotin Endokrin ve Metabolik Etkileri

- TXA2 düzeyini artırır.** Böylelikle trombosit adezivitesini ve trombus oluşumunu kolaylaştırır.
- Lipoliz** oluşturm, serbest yağ asidi ve VLDL düzeyini yükseltir. Kronik sigara kullananlarda **HDL'yi düşürüp, LDL'yi artırır.**
- İştahı azaltır.**
- Metabolizma hızındaki artışa ve iştah azalmasına bağlı olarak **kilo kaybı** oluşturm.
- Vazopressin, ACTH, kortizol, dopamin, β endorfin, LDL, VLDL ve insülin düzeylerini** yükseltir.
- LH, HDL ve prolaktin** salınımını **inhibe eder.**
- Nikotin, sinir uçundan opioid peptid salınımını artırdığı için **analjezik etki** oluşturm.

Diğer Etkileri

- Bulantı-kusma (santral ve periferik etki)
- SSS'de ufk dozda **psikomotor stimülasyon** yapar. Kognitif fonksiyonları stimüle eder. Keyif verici etkisi bulunmaktadır. Toksik dozlarda ise, ağır stimülasyona bağlı **konvülsiyon** oluşturm.
- Düşük dozlarda **solunum merkezinde stimülasyon** ve taşıma yapar. Daha **yüksek dozlarda solunum merkezinde de felç gelişir**. Bu arada periferik etki ile solunum kaslarında felç gelişmiştir.
- Nöromusküler kavşakta önce stimülasyon, yüksek dozda ise felç** oluşturm.

Nikotin zehirlenmesinde primer ölüm nedeni solunum felcidir.

GANGLİYON BLOKÖRLERİNİN ETKİLERİ

- Gangliyonlardaki **nikotinik reseptörleri (NIN)** **bloke** ederler.
- Hem sempatik hem parasempatik blokaj olur.
- **Valsalva** manevrasına alınan **refleks** cevaplar **azalır**.
- Respiratuvar paralizisi yapabilirler.
- Ortostatik hipotansiyonu alfa 1 reseptör blokörleri ile birlikte en çok gangliyon blokörleri oluştururlar.

Gangliyon blokajı oluşturan maddeler	
Kompetitif blokörler	• Trimetazan kamsilat • Heksametonyum • Mekamtilamin • Pentolinium • Klorizondamin
Depolarizasyonla blok oluşturanlar	• Nikotin

GANGLİYON BLOKÖRLERİ

Vareniklin, duygu durum ve davranış değişiklikleri ve kardiyovasküler riskte artışa neden olabilir.

- Vareniklin / Sitisin (nikotinejlik reseptör parsiyel agonistleri)
- Bupropion (atipik antidepressan)
- Rimonobant (CB1 reseptör inverse agonisti)
- Nikotin bantları
- Klonidin

Nikotin bağımlılık tedavisinde kullanılan ilaçlar

- Bulantı - kusma
- Salivasyon
- Abdominal kramplar
- Baş ağrısı
- Görme - duyma bozuklukları
- Kan basıncında ↓
- Kas zayıflığı
- Solunum yetmezliği

Akut nikotin zehirlenmesi bulguları

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Otonom gangliyon stimülasyonu • Kan basıncı artışı • GIS stimülasyonu • Asit sekresyon artışı • Adrenal bezde stimülasyon • Solunum stimülasyonu • Psikomotor stimülasyon | <ul style="list-style-type: none"> • Otonom gangliyon felci • Kan basıncı azalışı • GIS hareket azalması • Asit sekresyon azalması • Adrenal blokaj • Solunum felci • Konvülsiyon |
|---|--|

Nikotin doz bağımlı etkileri

Yüksek doz

Düşük doz

GANGLİYON BLOKÖRLERİNİN ENDİKASYONLARI

Baskın otonomik komponent	Gangliyon blokajı sonucu oluşan etki
Arterler	Sempatik
Venler	Sempatik
Kalp Hızı	Parasempatik
İris	Parasempatik
Siliyer kaslar	Parasempatik
GIS	Parasempatik
Mesane	Parasempatik
Salya / Tükürük	Parasempatik
Terleme	Sempatik (kolinerjik)
Genital sistem	Sempatik ve parasempatik
	Ejakülasyon ve ereksiyon inhibisyonu

BUNGAROTOKSİN

- Hem gangliyonlardaki hem de nöromusküler kavşaktaki nikotinik reseptörleri bloke eder.
- Yani hem otonom hem de somatik sinir sistemini ortadan kaldırır.

GLOKOM TEDAVİSİ

Glokom tedavisinde kullanılan ilaçlar			
Mekanizma	Uygulanış yolu	Özellik	
Kolinomimetikler			
Pilocarpin, karbakol, fizostigmin, ekotiyoat, demekaryum	Siliyer kas kasılması, trabeküler ağın açılması, outflow artışı	Topikal damla veya jel; yavaş salımlı plastik film	
Alfa agonistler			
Nonselektif Epinefrin Dipivefrin	Outflow artışı	Topikal damla	
Alfa2 selektif Aproklonidin Brimonidin	Aküz sekresyon azalması	Topikal	Asıl etkileri sempatoitiktir.

SPOT BİLGİLER

- Alfa reseptör blokörlerinin yan etkileri: Venü dilatasyonuna bağlı ortostatik hipotansiyon, arteriyal dilatasyona bağlı su ve tuz retansiyonu ve refleks taşikardi, miyozis, burun tıkanıklığı, anejkülyasyon, sedasyon...
- Alfa 1 ve alfa2 reseptörleri reversibl blok eden feokromasitoma cerrahisi sırasında oluşabilecek hipertansiyon ataklarının tedavisinde kullanılan... Fentolamin
- Alfa 1 ve alfa2 reseptörleri irreversibl blok eden feokromasitoma tedavisinde kullanılan... Fenoksibenzamin
- Urge inkontinans ve sık idrara gitme tedavisinde kullanılan beta 3 reseptör agonisti ilaç... Mirabegron
- BPH'li olan yaşlı hipertansif hastada antihipertansif olarak en uygun seçeneç... Alfa 1 reseptör blokörü
- Prostata selektif etkili olan, anejkülyasyonu sık yapan ve gevşek iris sendromuna neden olan alfa adrenenjik reseptör blokörü... Tamsulosin
- Sadece BPH için endikasyonu olan alfa1A reseptör blokörü... Tamsulosin ve silodosin
- Hem al1 hem de B blokör olan sempatolitik madde... Labetalol
- Feokromasitomada monoterapide kullanılan beta blokör... Labetalol
- a2 reseptör selektif blokörü olan sempatomimetik etkili afrodiazyak madde... Yohimbın

- Vazokonstriksiyon oluşturan ve migren krizinin tedavisinde kullanılan ergot alkaloidi... Ergotamin
- Uterusu güçlü kasıcı etkisi bulunan, variant anjina teşhisinde kullanılan ergot alkaloidi... Ergonovin
- Ergot alkaloidlerinin prolaktin salıverilmesini üzerine etkisi nedir... İnhibe eder
- Prolaktinoma, Akromegali, Parkinson ve laktasyonu baskılamak için kullanılan ergot alkaloidleri... Bromokriptin, kabergolin
- Ergot alkaloidleri gibi dopaminenjik maddelerin en sık oluşturdugu yan etki... Bulanti- kusma
- Ergot zehirlemesinin tedavisinde kullanılan... Na+ nitroprusit
- Veziküler amin pompasını inhibe eden adrenenjik nöron blokörü sempatolitik madde... Rezerpin
- Valanci nötransmitter oluşturan adrenenjik nöron blokörü sempatolitik madde... Guanetidin, Guanedrel
- Tirozin hidroksilazı inhibe eden adrenenjik nöron blokörü sempatolitik madde... Metiltirozin
- Bitkisel kaynaklı olan ve gangliyon stimülasyonu yapan... Nikotin
- Nikotin ana metaboliti... Kötinin
- Stres hormonlarının düzeyini artıran maddeler... Nikotin, anjiyotensin II
- Düşük doz nikotin etkileri... Kan basıncı, kalp debisi ve kalp hızında artış, ağıt salgısında artış, peristaltic hareketlerde artış, iştahda azalma, amailezi, kilo kaybı.

Glokom tedavisinde kullanılan ilaçlar (devamı)			
Beta blokörler			
Timolol, Betaksolol, Karteolol, Levobunolol, Metipranolol	Sililer epiteliden aköz sekresyon azalması	Topikal damla	Astım atağını arttırabilirler, verapamille kullanıldığında AV blok oluşturlabilirler.
Osmotik diüretikler			
Mannitol			Akut glokom krizinde sistemik kullanılır.
Karbonik anhidraz inhibitörleri			
Dorzolamid	HCO ₃ ⁻ eksikliğine bağlı aköz sekresyon azalması	Topikal	
Asetazolamid Diklorfrenamid Metazolamid		Oral	Sistemik olarak glokom tedavisinde kullanılırlar.
Prostaglandinler			
Latanoprost Bimatoprost Travoprost Unoproston	Outflow artışı	Topikal	Göz ve kirpiklerde renk değişikliği, iriste kahverengi pigmentasyon oluşturlabilirler. Glokomda en yaygın kullanılan ilaçlardır.

SORULAR

1. İlk doz senkobu oluşturan antihipertansif aşağıdakilerden

Doğru cevap: B

- A) Hidralazin
- B) Prazosin
- C) Alfa-metil dopa
- D) Klonidin
- E) Guanfasin

- Nikotin kimin düzeyini azaltır... HDL, LH, Solunum felci
- Nikotin zehirlenmesinde ana ölüm nedeni... Solunum felci
- Sigara Bağımlılığı Tedavisi: Vareniklin / Sitisin (Nikotinerezik reseptör parsiyel agonistleri), Bupropion (atipik antidepressan), rimonabant (CB-1 reseptör antagonist / ters agonist), Nikotin bantları, Klonidin
- Gangliyon blokörlerin sistemik etkisi... Hakim olan aktivite baskılanır. Damar yatağında sempatolitik, diğer bölgelerde antikolinergik etkilidir.
- Valsalva manevrasına alınan refleks cevapları azaltan ilaç grubu... Gangliyon blokörleri
- En kısa etkili gangliyon blokörü... Trimetazan kamsilat
- Trimetazan kamsilat hipertansif krizde, mekamlamın otonomik hiperrefleksi tedavisinde kullanılır.
- Hem gangliyonlar hem de nöromusküler kavşaktaki nikotinik reseptörleri bloke eden toksin... Bungarotoksine
- Outflow artışına yol açarak etki gösteren antiglokomatöz ilaç grubları hangileridir... antiglokomatöz ilaç grubları hangileridir... Kolinomimetikler (Pilocarpin, karbakol, ekotiyofat...) Postaglandin analogları (Latanoprost, travoprost, bimatoprost)
- Aköz sekresyonunu azaltarak etki gösteren antiglokomatöz ilaç grubları hangileridir... Beta blokörler (Timolol, kartesolol, betaksolol) Karbonik anhidraz enzim inhibitörü (Asetazolamid (sistemik), dorzolamid, brinzolamid (topikal))
- Hem outflow artırmak hem de aköz sekresyonunu azaltarak etki gösteren antiglokomatöz ilaç... Alfa 2 agonistler (Apraklonidin, brimonidin)
- Kirpiklerde uzama, kalınlaşma, iris renginde koyulaşmaya neden olan ve inflamasyonda kullanılması kontrendike olan antiglokomatöz ilaç grubu... Prostaglandin analogları

Doğru cevap: A

10. Nikotin bağımlılığı tedavisinde kullanılan kanabinoid reseptör inverse agonisti aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Rimonabant
 - C) Akomprosat
 - E) Disulfiram
 - B) Vareniklin
 - D) Bupropion

Doğru cevap: C

9. Aşağıdakilerden hangisi, nikotin bağımlılığının tedavisinde kullanılan parsiyel nikotinik asetilkolin reseptör agonistlerinden biridir?
- A) Akamprosat
 - C) Vareniklin
 - E) Baklofen
 - B) Rimonabant
 - D) Niklosid

Doğru cevap: E

8. Aşağıdakilerden hangisi reseptörün etkilerinden biri değildir?
- A) Azalmış adrenenjik etki
 - B) Azalmış serotonenjik etki
 - C) Azalmış dopaminenjik etki
 - D) Artmış prolaktin etkisi
 - E) Artmış GABAerjik etki

Doğru cevap: A

7. Ergot zehirlenmesinde kullanılan ajan aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Na nitroprusit
 - C) Fizostigmin
 - E) N-asetilsistein
 - B) Glukagon
 - D) Diasetilmonoksim

Doğru cevap: C

6. Aşağıdaki ergot preparatlarından hangisi kuvvetli dopaminenjik reseptör agonistidir?
- A) Ergometrin
 - C) Bromokriptin
 - E) Dihidroergotamin
 - B) Ergokristin
 - D) Ergokornin

Doğru cevap: C

5. Aşağıdakilerden hangisi en güçlü oksitoksik etkilidir?
- A) Ergokriptin
 - C) Ergonovin
 - E) Ergotamin
 - B) Ergotoksine
 - D) Bromokriptin

Doğru cevap: E

4. Aşağıdakilerden hangisi ergot alkaloidlerinin kullanım endikasyonunu gösterir?
- A) Migren
 - C) Postpartum kanama
 - E) Doğumun indüklenmesi
 - B) Hipertansiyon
 - D) Parkinson hastalığı

Doğru cevap: E

3. Prostat düz kasına en selektif alfa1 reseptör blokörü aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Prazosin
 - C) Alfuzosin
 - E) Tamsulosin
 - B) Terazosin
 - D) Dokazosin

Doğru cevap: E

2. Aşağıdakilerden hangisi α1 adrenenjik reseptör antagonistlerinin kullanımı için bir endikasyon değildir?
- A) Feokromositoma
 - C) Hipertansiyon
 - E) Hipotansiyon
 - B) Benign prostatik hiperplazi
 - D) Periferik damar hastalığı

11. Nikotin tarafından sekresyonu azaltılan hormon

- A) LH
C) Beta endorfin
D) Dopamin
E) Vazopresin

Doğru cevap: A

12. Gangliyon blokörlerinin yan etkisi olmayan

- A) Midriyazis
C) İmpotans
D) İdrar retansiyonu
E) Hiperasitite

Doğru cevap: E

13. Aşağıdakilerden hangisi jeneralize otonom ganglion blokajı sonucu ortaya gıkması beklenen etkilerden biri değildir?

- A) Terleme
B) Taşikardi
C) Hipotansiyon
D) Siklopleji
E) Üriner retansiyon

Doğru Cevap: A

14. Açık acil glükom tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi oral yoldan kullanılır?

- A) Latanoprost
B) Timolol
C) Asetazolamid
D) Pilocarpin
E) Dorzolamid

Doğru cevap: C

15. Glükom tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi yan etki olarak iriste ve kırıpkilerde kahverengi pigmentasyona yol açar?

- A) Kolinerjik agonistler
B) Karbonik anhidraz inhibitörleri
C) Beta adrenerek antagonsistler
D) Prostaglandin analogları
E) Alfa adrenerek agonistler

Doğru cevap: D

16. Glükom tedavisinde kullanılan ilaçlardan hangisi selektif α -2 adrenerek reseptör agonistleridir?

- A) Metazolamid
B) Timolol
C) Brimonidin
D) Latanoprost
E) Travoprost

Doğru cevap: C

17. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, humor aqueous yapımını azaltarak göz içi basıncını düşürür?

- A) Timolol
B) Latanoprost
C) Pilocarpin
D) Dipivefrin
E) Ekotiofat

Doğru cevap: A

18. Adrenalinin, fentolamin ile bloke edilemeyen etkisi aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Bronş düz kasında gevşeme
B) Kalbin kasılma gücünde artış
C) İrisin dilatör kasında kasılma
D) Renin salınımında artış
E) Kalbin atım sayısında artış

Doğru cevap: C

19. Aşağıdaki sempatik etkilerden hangisi propranolol ile engellenmez?

- A) Taşikardi
B) Lipoliz
C) Glukoneogenez
D) Piloereksiyon
E) Glukogan salınımı

Doğru cevap: D

20. Aşağıdakilerden hangisi sempatik sistem tarafından oluşturulan renin sentezinde artış, midriyazis, bronkodilatasyon gibi etkileri tamamen önler?

- A) Fenoksibenzamin
B) Tamsulosin
C) Fentolamin
D) Labetalol
E) Atenolol

Doğru cevap: D

21. Aşağıdaki etkilerden hangisi atropin tarafından oluşturulmaz?

- A) Midriyazis
B) Siklopleji
C) Apokrin terlemede azalma
D) Vazodilatasyon
E) Kalpte taşikardi

Doğru cevap: C

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM FARMAKOLOJİSİ

3

KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- 1) Diüretikler (tiazid türevleri, spironolakton, furosemid)
- 2) Aldosteron antagonistleri (spironolakton, eplerenon)
- 3) Oral vazodilatörler
- 4) Parenteral vazodilatörler
- 5) Renin-angiotensin-aldosteron sisteminin antagonistleri
 - ACE inhibitörleri (kaptopril, enalapril vb.)
 - AT1 Reseptör antagonistleri (ARB) (losartan, kandesartan, saralazin)
 - Renin inhibitörleri (aliskiren)
- 6) Vazopressin reseptör antagonistleri (tolvaptan)
- 7) Beta blokörler (metoprolol, karvedilol, bisoprolol, nebivolol)
- 8) Kardiyak glikozidler (digoksin, ditoksın)
- 9) Beta agonistler ve dopaminerjik agonistler (dopamin, dobutamin, prenalteol, ksamaterol)
- 10) Fosfodiesteraz inhibitörleri (milrinon, inamrinon)
- 11) Miyokardın kalsiyuma duyarlılığını arttıranlar (levosimendan, pimobendan)
- 12) Damar disfonksiyonunu hedefleyen tedaviler (allopürinol, statinler)
- 13) Natriüretik peptitler: ANP (karperitid), BNP (nesiritid)
- 14) Liraglutid (GLP1 agonist), Empagliflozin (SGLT2 inhibitör), Cimaglermin (nörogulin GGF2 protein)

Kronik sistolik KKY ilaçları	Mortalite etkisi	Akut KKY ilaçları	Mortalite etkisi
Tiyazid / Loop diüretikler	Ø	Diüretikler (Loop)	Ø
Aldosteron antagonistleri (spironolakton)	↑	Diğer vazodilatörler	?
ACE inhibitörleri	↑	Beta reseptör agonistler (dopamin / dobutamin)	↓
ARB	↑	Inamrinon / Milrinon vb.	↓
Beta-blokörler	↑	Natriüretik peptitler	?
Dijitaler	Ø	Levosimendan	?
Izozorbidinitrat + Hidralazin	↑	Pimobendan	↓
Entresto: Valsartan+Sakubitril	↑		

Ø: Etki yok, ↑: Mortalitede artış, ↓: Mortalitede azalma

Kalp yetmezliğinde kullanılan vazodilatör ilaçlar
(= yük azaltan ilaçlar)

İlaç	Örnek	Mekanizma	Preload Azalması	Afterload Azalması
Organik nitratlar	Nitroglicerine	NO bağımlı vazodilatasyon	+++	+
Nitrik oksit (NO) sağlayıcılar	Nitroprusid	NO bağımlı vazodilatasyon	+++	+++
Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri	Kaptopril Lizinopril	Anjiyotensin II sentez inh. Bradikinin artışı	++	++
Fosfodiesteraz III enzim inhibitörleri (Bipiridin türevleri)	Milrinon	CAMP yıkımının engellenmesi	++	++
Potasyum kanal aktivatörleri	Minoksidil	Vasküler düz kas hücrelerinin hiperpolarizasyonunu	+	+++
Alfa ₁ blokörler	Doksazosin	Alfa ₁ adrenerjik reseptör antagonizması	+++	++
Nonselektif alfa blokör	Fentolamin	Nonselektif alfa adrenerjik reseptör antagonizması	+++	+++
Beta + Alfa ₁ blokör	Karvedilol	Alfa ₁ adrenerjik reseptör antagonizması	++	++
Kalsiyum kanal blokörü	Amlodipin Nifedipin	L-tipi kalsiyum kanal inhibisyonu	+	+++
Beta ₂ agonistler	Isoproterenol	Beta ₂ reseptör uyarımı	+	++

- KKY'de ejeksiyon fraksiyonu azalmasına bağlı olarak **hipoperfüzyon** gelişir. Takiben rebound **sempatik aktivasyon** ortaya çıkar. Bu da **vazokonstriksiyona** neden olur.

KARDİYAK GLİKOZİDLER

DİGİTAL PREPERATLARI: Digoksin, digitoksin, uvabain

Kardiyak Glükozidlerin Farmakokinetiği

- Terapötik indeksleri dardır.

Absorbsiyon

- Digital preperatları bağırsaktan değişik derecelerde absorbe olurlar.
- **Uvabain lipofilik değildir** ve oral kullanımda bağırsaktan absorbe edilmez.

Dağılım

- Digoksin ve diğer kalp glikozidleri SSS'yi dahil olmak üzere yaygın olarak dokulara dağılırlar.
- Digoksin renal yolla atılmasına karşın, asıl doku rezervuarı çizgili kastır. Çizgili kasa bağlanması (sekestre olması) nedeniyle dağılım hacmi (Vd) yüksektir ve hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılmaz.

Metabolizma

- **Digoksin:** Oral (tablet, damla) ve parenteral (i.v. ampul) kullanılır. %60'ı böbreklerden değişmeden atılır.
- **Digiteksin:** Oral kullanılır (tablet). Karaciğerde digoksin metabolize olur. Safıyla atılır ve enterohepatik dolayma girer.
- **Uvabain:** Sadece parenteral (i.v. ampul) kullanılır. Hidrofilik ve metabolizması düşüktür. Böbrekten atılır.

Kalp glikozidlerinin farmakokinetik özellikleri			
Uvabain	Digoksin	Digiteksin	
Yağda çözünürlük	Düşük	Orta	Yüksek
Oral biyoyararlanım (%)	0	75	>90
Yarılma ömrü (saat)	21	40	168
Plazma proteinine bağlanma (%)	0	20-40	>90
Metabolizma oranı (%)	0	<40	>80

Kardiyak Glikozidlerin Farmakodinamisi

Kardiyak glikozidlerin, toksik ve terapötik etkiler oluşturan **direkt ve indirekt etkileri** vardır:

1. Miyokard hücre membranında Na⁺-K⁺-ATPaz enziminin inhibisyonu:

- Sodyum pompası bloke olur.
- Digitalin net etksi hücre içinde Na⁺ ve Ca²⁺ biriktirir.
- 2. Nöromoral aktivite sonucunda artmış **sempatik aktiviteyi** (Noradrenalin, ADH, renin) baskılamak

Kardiyak Etkileri

- **(pozitif) İnotropik etki:** Kalbin kontraktilitesini artırır. Sonuçta; kalp atım hacmi ve debisi artar.
- **(negatif) Kronotropi**
- **(negatif) Dromotropi**

Kan Basıncına Etkileri

- **Sistolik kan basıncını artırır.**
- **Diastolik kan basıncını düşürür** (PVR'yi azaltıkları için).
- Dolayısıyla **nabız aralığını** genişletmiş olur.

Dijitallerin aritmi oluşturma mekanizmaları

1. Dijitaler faz 3 repolarizasyonu hızlandırır, dolayısıyla aksiyon potansiyeli süresi kısalmış. Bunun nedeni ise, dijitalerin aksiyon potansiyelinin plato fazında hücre içi Ca^{2+} düzeyini arttırmalarıdır. Hücre içi Ca^{2+} düzeyi artınca, Ca^{2+} bağimli K^{+} kanalları aktive olmaktadır. Böylece dışa yönelik K^{+} akımı artar. Bu mekanizma, aritmogen yan etki de önemli rol oynamaktadır.
 2. Art-depolarizasyon
 3. Sempatik aktivitede artış (atriyum ve ventrikülde otomatistide artış)
- Sonuç:** Dijitaler; kalpte her tip (atriyal - ventriküler) aritmi oluşturmaları.
- En karakteristik olanları:** ventriküler ekstrasistol ve AV bloklu atriyal taşikardidir. (En sık görülen aritmiler: Premature ventriküler depolarizasyon, bigemine ritim ve 2. derece AV blok.)

Elektriksel Etkileri

- Direkt ve otonomik (parasempatik ve sempatik) etkilerin bir karışımıdır ve doz bağımlı olarak değişebilir.
- **Düşük dozlarda parasempatik** etkiler hakimdir. Baroreseptör duyarlığında artış ve santral vagal stimülasyona neden olur.
- **Toksik dozlarda sempatik** sistemi aktive ederler.

Aritmogen İlaçlardır

- Atriyum, AV nod ve Purkinje liflerinde (non-homojen olarak) otomatizmayı artırır. His-purkinje liflerinde ve ventriküler liflerde **iletiyi deprese eder**.
- Bu ilaçlara bağlı gelişen tipik **ventriküler ekstrasistol şekli; bigeminedir**. Daha yüksek konsantrasyonlarda ventriküler taşikardi ve fibrilasyon oluşur.

Digoksinin kardiyak etkileri

Doku	Terapötik doz	Toksik doz
Sinüs nodu	Hızı ↑ (-) kronotrop	Hızı ↑ (-) kronotrop
Atriyum kasi	Refrakter periyodu ↑	Refrakter periyodu ↑, artmış
AV nodu	İletim hızı ↑ Refrakter periyodu ↓	Refrakter periyodu ↑, artmış
Purkinje lifleri, ventrikül	Hafif refrakter periyodu ↑	Ekstrasistol, taşikardi, fibrilasyon
EKG	PR ↓, QT ↑ (-) dromotrop	Taşikardi, fibrilasyon

EKG üzerine etkileri

- PR intervalinde uzama
- QT intervalinde kısalma
- ST segmenti ve T dalgası depresyonu veya ters çevrilmesi
- QRS kompleksini belirginleştirmeler.

Endikasyonları

- **Düşük debili sistolik kalp yetmezliği** (özellikle AF eşlik ediyorsa)
- **Atriyal** fibrilasyonu ve flutter tedavisi
- Paroksizmal **atriyal** taşikardi

Kontraindikasyonları

- **İdiopatik hipertrofik subaortik stenoz (IHSS)**
- **Yüksek debili kalp yetmezliği**
- **Kalp blokları**
- **Miyokard infarktüsü**
- Semptomlu WPW sendromu
- Akut miyokarditler

Dijital Duyarlılığını Etkileyen Faktörler

Dijital duyarlılığını etkileyen faktörler	
Artıranlar	Azaltanlar
Hastalıklar	
• Hipotiroidi • Kaşeksi (dijitalin iskelet kasına bağlanımını azaltır) • Böbrek yetmezliği → Digoksin duyarlılığı artar. • Karaciğer yetmezliği → Dijitoksin duyarlılığı artar. • Miksödem • Akut kardit • İleri yaş • Miyokard iskemisi/infarktüsü • Asidoz	• Hipertiroidi • Kor pulmonale
Elektrolit bozuklukları	
• Hipokalemi • Hipomagnezemi • Hiponatremi • Hiperkalsemi	• Hiperkalemi • Hipokalsemi
İlaçlar	
P-glikoprotein ve CYP inhibitörleri: • Siklosporin • Kinidin • Ketokonazol • İtrakonazol • Makrolid antibiyotikler (eritromisin, klaritromisin) • Verapamil-Diltiazem K düşüklüğü yapan bazı ilaçlar • Diüretikler (Loop / Tiazid) • Amfoterisin B • Glukokortikoidler • B-agonistler • Glukoz infüzyonu Digoksinin çizgili kaslardaki bağlanma noktasından kovanlar • Kinidin • Propafenon • Amiodaron • Flekainid Dijitalin renal atılımını azaltanlar • Tetrasiklin • Geniş spektrumlu antibiyotikler	Absorbsiyonu azaltan ilaçlar • Fenobarbital • Fenitoin • Fenilbutazon • Rifampin Magnezyum ve alüminyumlu antasidler • Neomisin • Kolestiramin • Sülfasalazin Yenidogan ve bebekler İleri yaş → Kontraktiliteye olan etkisine duyarlılık azalırken, artırmaya etkiye duyarlılık artar.

- Intoksikasyonları sıklıkla **hipokalemi** sonucu gelişir.
- Intoksikasyonun **ilk belirtisi iştahsızlıktır**. Ayrıca bulantı-kusma ve **ishal** gelişebilir.
- Kalp dışı en sık **GİS** yan etkileri oluşur.
- **En erken kardiyak bulgular**; birinci derece A-V bloktur.
- **En sık kardiyak bulgular**: Bigemini nabız, ventriküler taşikardi, 2. derece AV bloktur. Ventriküler fibrilasyon gelişimine bağlı mortalite oluşur.
- **Sarı ve yeşil renk için diskromatopsi** ortaya çıkartır.
- Östrojene duyarlılığı için; kadında endometrial hiperplazi, erkekte **jinekoma**si tablosu ortaya çıkartabilir.
- Potent splanknik vazokonstriksiyon ortaya çıkartabileceği için yaşlı hasta grubunda akut **mezensterik iskem**i oluşturabilir.
- Dijital yüksek dozlarda halüsinasyonlar, **konfüzyon**, dezoriantasyon ve **delirium** tablosuna neden olabilir.
- Teratojenik etkisi yoktur.

Dijital Zehirlenmesi

- **Sadece GİS ve görme ile ilgili bulgularda dijital dozunun azaltılması yeterlidir.**
- Kardiyak bulgular oluşunca daha ciddi tedaviler gerekir.
- İshal ve kusma gibi hipokalemi yapan ilaçlar toksikasyonu arttırabilir.

Tedavide

- Önce ilaç alımı kesilir.
- Serum dijital ve potasyum seviyesi ölçülür. K^+ düzeyi düşüğe ve AV blok yoksa düzenli aralıklarla **EKG** çekilerek ve kan potasyum düzeyi ölçülerek i.v. **yolla KCl verilir**. Magnezyum düzeyi kontrol edilmeli, düşüğe magnezyum verilmelidir.
- Antiaritmik olarak **i. v. lidokain** uygulanır.
- Sinüs bradikardisi ve AV blok varsa, **atropin** kullanılır.
- Dijitoksın zehirlenmesinde **kolestiramin** ve **aktif kömür** verilir. (Dijitoksın enterohepatik sirkülasyona girer.)
- Elektrolit bozuklukları düzeltilir.
- Ağır zehirlenmede digoksin Fab segmentleri antikor **digibind** kullanılır.
- Otomastisite baskılanırsa **geçici kardiyak pacemaker** kateter uygulanır.
- Kalsiyumu bağlamak için EDTA ile gelasyon tedavileri kullanılır.
- Dijitalle bağlı aritmi tedavisinde **elektiriksel konversiyon** kullanılması **kontrendikedir**.

Dijital Dışı İnotropik İlaçlar

BETA AGONİSTLER VE DOPAMİNERJİK AGONİSTLER

- Dopamin
- Dobutamin
- İbopamin
- Prenalterol
- Ksamaterol

Dobutamin

- **Beta₁ agonisttir.**
- **Kardiyak out-put'u** artırır.
- **Kısa süreli infüzyon şeklinde** akut yetmezlikte kullanılır. Ancak kronik yetmezlikte, tolerans geliştiği, oral aktif olmadığı ve aritmogenik olduğu için kullanılmaz.

FOSFODİESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ (Bipiridin Türeleri)

- Milrinon
- İnaminon (= Amrinon)
- Enoksimon
- Vesnarinon

- **Fosfodiesterez III enziminin inhibe ederler.** Böylece cAMP, cGMP düzeyi artar, hücre içi kalsiyum düzeyi artar ve **pozitif inotrop etki** oluşur.

MİYOKARDIN KALSİYUMA DUYARLIĞINI ARTTIRANLAR**Levosimendan / Pimobendan**

- **(+) inotropik, vazodilatör ve fosfodiesterez inhibitörü etkileri vardır.** ATP potasyum bağımlı potasyum kanallarını açarlar ve vazodilatasyon yaparlar. Proinflamatuar sitokinleri baskırlar.
- Tropinin C'ye bağlanarak, **miyofibrilleri Ca²⁺'a karşı daha duyarlı hale getirir.**

KALP YETMEZLİĞİNDE DAMAR DİSFONKSİYONUNU HEDEFLİYEN TEDAVİLER**Allopürinol**

- **Ksantin oksidaz inhibitörüdür.**
- Ürik asid seviyelerinin artışı kalp yetmezliğinde egzersiz kapasitesinin bozulması ile koreledir.
- Ksantin oksidaz enzimi ayrıca pürin katabolizması sırasında superoksit oluşumuna neden olur.
- Allopürinol **serbest oksijen radikali oluşumunu baskılar** ve periferik arterlerde vazodilatasyonu artırır.

Statınler

- **HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederler ve kolesterol sentezi bloke** olur.
- Kolesterol, mevalonat yolğını aktive eder.
- Bu yolak hem oksijen radikallerini artırarak hem de NO sentezini azaltarak vasküler reaktiviteyi bozmaktadır.

DİĞER İLAÇLAR**Sildenafil**

- **Akciğerdeki fosfodiesterez 5 inhibitörünü ile pulmoner arterlerde gevşeme** oluşturur. Böylelikle özellikle sağ kalbin yükünü azaltır.
- Sol kalp yetmezliğine bağlı **pulmoner hipertansiyon gelişen** hastalarda kardiyoprotektif etkili olduğu da gösterilmiştir.

Kalp yetmezliği için geliştirilen yeni ilaçlar

- **Nötral endopeptidaz (NEP, Nephilisin) inhibitörleri:** Nötral endopeptidazlar (NEP), ANP ve BNP'nin bradikinin yıkımından sorumludur. NEP inhibisyonu, ANP yıkımını azaltır. NEP inhibitorü olan **kandoksatriil**in hemodinamiyi düzeltir, diürez ve natriürezi artırır. (ANP preparatı: **Karperitid**, BNP preparatı: **Nesiritid**)
- **Omekamtiv mecarbil:** Miyozin aktin bağlanma aktivitesini artırarak etki oluşturur.
- **Entresto:** Valsartan+Sakubitril kombinasyonudur (ARB+Nephilisin inhibitörü). Konjestif kalp yetmezliğinde onaylanmıştır. Hem sistolik hem de diastolik kalp yetmezliğinde semptomları ve Nt proBNP düzeylerini,
- **İstaroksım/Marinobufagenin:** Na/K ATPaz inhibitörleridir. İstaroksım lusitropik (myokard gevşetici) etkilidir.
- **Dağıtıril:** NEP ve endotelin konverting enzim (ECE) inhibitörüdür. Kalp yetmezliği ve nefropatisi olan diyabetik hastalarda kan basıncı kontrolü için kullanılır.

SPOT BİLGİLER

- **Kalp yetmezliği tedavisinde mortaliteyi azaltan ilaçlar...** Aldosteron antagonisti (spironolakton), ACE inhibitörleri, ARB, Beta blokerler, izosorbid dinitrat+hidroalazin ve Valsartan+Sakubitril kombinasyonu
- **Kalp yetmezliği tedavisinde yaşam süresini uzatan diüretik...** Spironolakton
- **ACE inhibitörlerinin konjestif kalp yetmezliği olan bir hastadaki etkisi nedir...** Hem afterload ve hem de preload'u azaltarak kalbin iş yükünü düşürürler.
- **Vazodilatör ilaçların konjestif kalp yetmezliği olan bir hastadaki etkisi nedir...** Sistemik ve pulmoner vasküler direnç azaltarak sağ ve sol ventriküller afterload'u düşürürler.
- **Preload'i afterload'tan daha fazla azaltan 2 vazodilatör ilaç grubu...** Organik nitratlar, Alfa1 blokörler
- **Afterload'i preload'tan daha fazla azaltan 3 vazodilatör ilaç grubu...** K kanal aktivatörleri, kalsiyum kanal blokörleri, Beta2 agonistler
- **Yağda çözünürüğü düşük olan, plazma proteinlerine bağlanmayan, oral biyoyararlanımı ve metabolizma oranı %0 olan, yarılama ömrü kısa (21 saat) olan intravenöz yolla kullanılan, en gabuk etki oluşturan ve etkisi en kısa süren dijitale preparatı...** Uvabain
- **En uzun etkili, plazma proteinlerine en yüksek oranda bağlanan, en fazla metabolize olan dijitale...** Dijitoksin
- **Dijitalin etki mekanizması...** Na⁺-K⁺ ATPaz inhibisyonu ve nörohümorale aktiviteye sonucunda artmış sempatik aktiviteyi baskılamak
- **Dijitalin kardiyak etkileri...** (+) inotropi, (-) kronotropi ve dromotropi
- **Dijitalin kalp atım hızı üzerine etkisi nedir...** Düşük dozda bradikardi yüksek dozda taşikardi.

- **Dijitalin kan basıncı üzerine etkisi nedir...** Sistolik basıncı yükseltir, diastolik basıncı düşürür.
- **Dijitalin oluşturdugu ritim bozukluğu...** Dijitaler; kalpte her tip (atriyal - ventriküler) aritmi oluşturmazlar. En karakteristik olanı; VES ve AV blokü atriyal taşikardidir.
- **Dijitalin kalp iletimi üzerine etkisi...** Purkinje liflerinde otomatiziteyi artırır; atriyum ve ventrikülde iletim hızı ve eksitabilite azalır.
- **Dijitalin ait en erken oluşan EKG bulgusu...** ST ve T dalgasında gökme
- **Dijitalin EKG üzerine etkisi...** ST segmenti ve T dalgası depresyonu, QT intervalinde kısalma, PR intervalinde uzama, QRS kompleksinin süresi toksik dozlarda dahi değişmez.
- **Dijitaler esas olarak hangi kalp yetmezliklerinin tedavisinde kullanılır...** Sistolik ve düşük debili kalp yetmezliği
- **Dijitalin kullandığı endikasyonlar...** Düşük debili sistolik kalp yetmezliği (Özellikle AF eşlik ediyorsa), atriyum fibrilasyonu ve flutter tedavisi, paroksizmal atriyal taşikardi
- **Dijitalin kullanım kontrendikasyonu...** İdiopatik hiperτροφik subaortik stenoz gibi diastolik kalp yetmezlikleri ve yüksek debili kalp yetmezlikleri, hipodremi, hipomagnezemi, hiperkalsemi, asidoz, miksedem, kaşeksi, böbrek ve karaciğer yetmezliği
- **Dijitalin duyarlılığı artıran faktörler...** Hipodremi, hipomagnezemi, hiperkalsemi, hiponatremi, asidoz, miksedem, kaşeksi, böbrek ve karaciğer yetmezliği
- **Dijitalin duyarlılığı azaltan faktörler...** Hiperkalsemi, hipotireoidi, yenidoğan ve bebekler, ihtiyarlık
- **Dijitalin en sık oluşturdugu nonspesifik yan etki...** İştahsızlık, bulantı-kusma, baş ağrısı
- **Dijital zehirlenmesinin ilk belirtisi nedir...** İştahsızlık
- **Dijital zehirlenmesinin en erken görülen kardiyak belirtisi nedir...** Birinci derece AV blok
- **Dijital zehirlenmesinde ölüm nedeni sıklıkla nedir...** Ventriküler fibrilasyon

SORULAR

- Dijitalle bağlı aritmi tedavisinde ne kullanılır... Lidokain
- Dijital zehirlenmesinde sadece **ETS** ve göz ile ilgili bulgular varsa ne yapılır... Doz azaltılır
- Ağır dijital intoksikasyonu tedavisinde tedavi seçeneği... Dijital antikorları (Digibind)
- Kalpteki β_1 adrenenjik reseptörleri selektif olarak aktive eden pozitif inotropik... Dobutamin
- Kalp yetmezliği tedavisinde kronik pozitif inotropik ilaçlar olan; fosfodiesteraz III enzim inhibitörleri (milrinon, inamrinon, vesnarinon), dopaminenjik agonist ibopamin ve pimobendan mortaliteyi arttırabilirler.
- Inamrinon, Milrinon, Enoksimon etki mekanizması... Fosfodiesteraz III enzimini inhibe ederler.
- Pimobendan ve levosimendan etki mekanizması... Fosfodiesteraz inhibitörü ve Ca^{2+} duyarlaştırıcı
- Ca^{2+} duyarlılığında artış oluşturan ve kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan... Levosimendan
- Kalp yetmezliğinde kullanılan ANP analogu... Karperitid
- B-tipi natürel peptid (BNP) analogu olan pozitif inotropik... Nesiritid
- NEP inhibitörü... Sakubitril
- Entresto... Valsartan + Sakubitril kombinasyonudur (ARB + Nephilisin inhibitörü). Konjestif kalp yetmezliğinde onaylanmıştır. Hem sistolik hem de diastolik kalp yetmezliğinde semptomları ve NT proBNP düzeylerini, mortalite ve yeniden hastaneye yatışı azaltır.
- Doğrul... Nötral endopeptidaz (NEP/ Nephilisin) ve endotelin konverting enzim (ECE) inhibitörüdür. Kalp yetmezliği ve nefropatisi olan diyabetik hastalarda kan basıncı kontrolü için kullanılır.diyabetik hastalarda kan basıncı kontrolü için kullanılır.

Doğru cevap: E

2. Aşağıdakilerden hangisi kardiyak glikozidlerin etkilerinden biri değildir?

- A) $Na^{+}-K^{+}-ATPaz$ in inhibisyonu
- B) Pozitif inotropik etki
- C) Hücre içi sitozolik Ca^{++} artışı
- D) İndirekt parasempatomimetik etki
- E) Baroreseptör duyarlılığında azalma

Doğru cevap: E

Doğru cevap: C

9. Sirozda total plazma klerensi değişmeyen aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Ampisilin
- B) Kloramfenikol
- C) Digoksin
- D) Naftilin
- E) Lidokain

Doğru cevap: A

8. Aşağıdaki tedavi yöntemlerinden hangisi dijital zehirlenmesinde kullanılmaz?

- A) Ca^{2+} kalsiyum glukonat
- B) Ca^{2+} Lidokain
- C) Ca^{2+} potasyum klorür
- D) Ağızdan aktif kömür verilmesi
- E) Ağızdan potasyum klorür verilmesi

Doğru cevap: A

7. Aşağıdakilerden hangisi dijital zehirlenmelerinin tedavisinde yer almaz?

- A) Kindin
- B) Lidokain
- C) Potasyum verilmesi
- D) Kolestiramin
- E) Digoksinin özgül antikorun Fab segmenti

Doğru cevap: D

6. Aşağıdakilerden hangisi digoksin toksisitesinin belirti ve bulgularından biri değildir?

- A) Deliryum
- B) Bulantı kusma
- C) San görme
- D) Atriyovenatriküler düğümde iletim hızında artma
- E) Ventriküler ektoptik artımı

Doğru cevap: B

5. Aşağıdakilerden hangisi digoksin emilimini önler?

- A) Kortizon
- B) Kolestiramin
- C) Halotan
- D) Rezerpin
- E) Lidokain

Doğru cevap: B

4. Dijital preparatları ve özellikleri ile ilgili aşağıdaki eşleştirmelerden hangisi doğru değildir?

- A) Terapotik aralığı dardır
- B) Düşük dozlarda semptatik aktiviteyi stimüle eder
- C) Hiperkalemi digitalin $Na^{+}-K^{+}-ATPaz$ enzim inhibisyonunun baskılar
- D) Hücre içi kalsiyum ve sodyum konsantrasyonlarını artırır
- E) Terapotik dozlarda AV düğümde iletiyi yavaşlatır.

Doğru cevap: B

3. Dijitalin farmakolojik etkileri aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Digital alımının kesilmesi
- B) Lidokain infüzyonu
- C) Potasyum replasmanı
- D) Digital dozunun azaltılması
- E) Digibind uygulaması

Doğru cevap: D

11. Dijital kullanımda kontrendike olmayan durum hangisidir?

A) İdiyopatik hipertrofik subaortik stenoz

B) Kalp blokları

C) Miyokard infarktüsü

D) Semptomlu Wolff Parkinson White Sendromu

E) Atrial flutter

Doğru cevap: E

12. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi dijital duyarlılığını artırır?

A) Hipertiroidi

C) Ritampin

B) Hipokalsemi

D) Kolestiramin

E) Amiodaron

Doğru cevap: E

13. Aşağıdakilerden hangisi nötral endopeptidazı inhibe eden kalp yetmezliği ilacıdır?

A) Karperitid

C) Sakubitril

B) Nesiritid

D) Ularitid

E) Bosentan

Doğru cevap: C

14. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi kronik konjestif kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltır?

A) Prenaliterol

C) Vesanlimron

B) Spironolakton

D) Dopamin

E) Digitekisin

Doğru cevap: B

15. Aşağıdakilerden hangisi BNP preparatı olan kalp yetmezliği ilacıdır?

A) Karperitid

C) Kandoksatril

B) Nesiritid

D) Kandesaratan

E) Tezosentan

Doğru cevap: B

ANTIHIPERTANSİF İLAÇLAR

1. Diüretikler

2. Adrenajik nöron blokörleri

3. α_1 reseptör blokörleri

4. β -blokörler

5. $\alpha + \beta$ blokörler

6. Santral etkili sempatoitlikler (α_2 agonistler)

7. Kalsiyum kanal blokörleri

8. ACE inhibitörleri

9. Direkt vazodilatörler (hidralazin)

10. K^+ kanal açıcı ilaçlar (minoksidil / diazoksit)

11. Hipertansif kriz sırasında kullanılanlar (nitroprusiyat / diazoksit / trimetazan)

16. Anjiyotensin reseptörü blokörü ile kombine edilen ve nötral endopeptidaz enzimini bloke eden kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Isratoksim

B) Omekaniv mekarbil

C) Sakubitril

D) Ularitid

E) Omapatrilat

Doğru cevap: C

17. Akut dekompanse kalp yetmezliğinde kullanılan, kalpte tropinin C'ye bağlanarak ve kalsiyum duyarlılığını yükselterek kontraktiliteyi artıran ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Levosimendan

C) Moksosidin

B) Dopamin

D) Dobutamin

E) Ivabradin

Doğru cevap: A

18. Aşağıdakilerden hangisinin kronik kalp yetmezliği tedavisinde yararı kanıtlanmamıştır?

A) Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

B) Fosfodiesteraz tip III inhibitörleri

C) Beta adrenajik reseptör blokörleri

D) Tiazid türevi diüretikler

E) Kalp glikozidler

Doğru cevap: B

19. Aşağıdakilerden hangisi, fosfodiesteraz-3'ü inhibe eden bipiridin türevi inotropik bir ilaçtır?

A) Digitekisin

C) Milrinon

E) Ouabain

B) Lizinopril

D) Hidralazin

Doğru cevap: C

Düretiklerin Genel Yan Etkileri

Genel yan etki	İstisna
Hiponatremi	Hipernatremi: Ozmotikler
Hipokalsemi	Hiperkalsemi: Tiazid
Hipopotasemi	Hiperpotasemi: Potasyum tutucu düretikler (spironolakton, eplerenon, kanrenon, triamteren, amilorid)
Hipomagnezemi	
Hiperglisemi	
Hipertipidemi	
Hiperürisemi	
Azotemi	
Amonyak retansiyonu	
Alkaloz	Asidoz (karbonik anhidraz inhibitörleri ve potasyum tutucu düretikler) Asetazolamid vb. Spironolakton, Eplerenon, Kanrenon, Triamteren, Amilorid

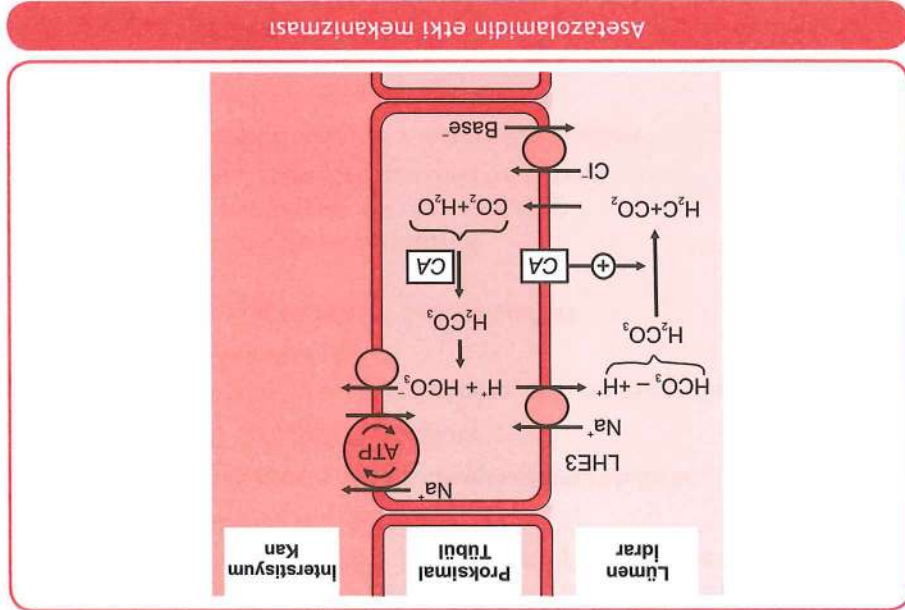
- **Loop ve tiazidlerin** hiperglisemik, hiperlipidemik ve hiperürisemik etkileri diğer düretiklere göre fazladır.
- Karbonik anhidraz inhibitörleri hiperamonyemiye belirgin yapar.

Düretik Etkili İlaç Grupları

KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ (KAI)

- Asetazolamid
- Metazolamid
- Dorzolamid
- Brinzolamid
- Diklorfenamid
- Etozazolamid

- **Karbonik anhidraz** enzimini inhibe eder.
- **Antihipertansif etkisine** hızlı tolerans gelişir ve bu amaçla çok kullanılmaz.
- **Kalevi diürez** oluşturur. Dolayısıyla metabolik asidoza neden olur.



Asetazolamidin etki mekanizması

Karbonik Anhidraz İnhibitörlerinin Endikasyonları

- İdrar alkalinizasyonu
- Ürik asid ve sistin taş tedavisi
- Tümör lizis sendromu
- Alkaloz tedavisi
- **Glokom tedavisi** (asetazolamid (oral), dorzolamid (topikal), brinzolamid (topikal))
- **Yükseklik hastalığı** (Akut dağcı hastalığı)
- Hipokalemik periodik paralizi tedavisi
- Hipertrofi tedavisi
- **Epilepsi tedavisi** (absans nöbet)
- Santral tip uyku apne sendromu
- İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon
- Marfan sendromunda dural ektazi tedavisi
- Meniere hastalığı
- Nefrojenik diyabet insipidus
- Kline-Levin sendromu (hipersomni ve bilişsel ve davranışsal anormallikler)

Karbonik Anhidraz İnhibitörlerinin Yan Etkileri

- **Asidoz** (kalevi diüreze ve H retansiyonuna bağlı)
- **Amonyak retansiyonu** (sirozda kontrendikedirler)
- **Böbrek taşı** (Ca alkali idrarda göktüğü için)
- **GFR'yi ve renal kanlanmayı azaltan tek diüretik grubudur.**
- Parestizi ve gastroinjestinal rahatsızlık

OSMOTİK DİÜRETİKLER

- Mannitol (kısa, iv)
- Üre
- İzosorbid (uzun, oral)
- Gliserin (oral)

- Proksimal tübül ve Henle kulbunun inen bölümünde etki gösterirler.
- Plazmada ozmotik basıncı artırarak su gecerler ve **hipervolemi** yaparlar.
- Böbrek kan akımını artırır. (Renal vazodilatör etkilere prostaglandinlerin de katkısı vardır.)
- Su ozmotik etki ile atılırken, Na - Cl atılımı daha sınırlı olur ve **reaksiyonel hipernatremi** oluşur (**hiponatremi / rölatif hipernatremi**).
- Hiperkalemi oluşturabilirler.
- **Yüksek dozda dehidratasyon oluşturabilirler.**

Özellikli Ozmotik Diüretikler

- Yüksek oranda metabolize olan ve hiperglisemiye neden olmayan: Gliserindir.

Ozmotik Diüretiklerin Endikasyonları

- **Glokom**
- **Akut böbrek yetmezliği**
- **Beyin ödemi**, kafa içi basınç artışı
- Diyaliz dizequilibrium sendrom tedavisi

Ozmotik Diüretiklerin Kontrendikasyonları

- **Konjenitif kalp yetmezliği**
- **Akciger ödemi**
- **Aktif kraniyal kanama**
- İleri karaciğer yetmezliği

LOOP (KIVRIM) DİÜRETİKLER

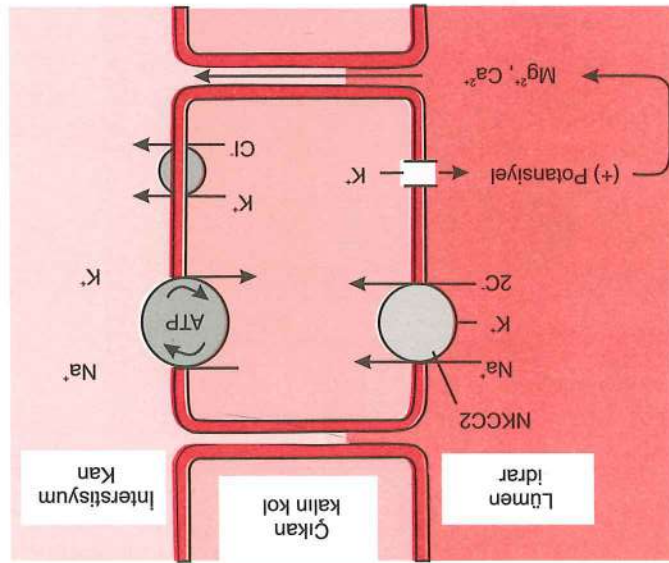
- Furosemid
- Torsemid: Uzun etki
- Bumetanid: En potent, kısa etki
- Etakrinik asid: En az potent, oral biyoyararlanım en yüksek

• Loop diüretikler, etakrinik asid dışında, **sülfonamid türevleridir**.

• En potent diüretik grubudur.

• Etki yeri; **Henle'nin gıkan kolunun kalın kısmıdır**. $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2 \text{Cl}^-$ transport sisteminde inhibisyon oluşturmalar.

• Diüretik etkisinde böbrekte **PGE2 sentezini artırıp vazodilatasyon** yapmasının belirgin rolü vardır.



K^+ : Potasyum, Na^+ : Sodyum, Cl^- : Klor, Mg^{2+} : Magnezyum, ATP : Adenozin trifosfat

Loop diüretiklerin etki mekanizması

Loop diüretiklerin ilaç etkileşimleri

- Antikoagulanların etkisini artırır.
- Diyale bağli artımı gelişim riskini artırır.
- Litiumun plazma seviyesini yükseltir.
- Diüretik etkilerini azaltan ilaçlar: Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar.
- Loop diüretiklerin ototoksik etkisini artıran ilaçlar: Aminoglikozidler.

Kıvrım Diüretiklerin Endikasyonları

- Sol ventrikül yetmezliğinin akut tedavisi
- Akciğer ödem (akut miyokard infarktüsü)
- Akut renal yetmezlik
- Hiperkalsemi ve hiperkalemi tedavisi
- Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk'nın altına indiğinde etkili olan

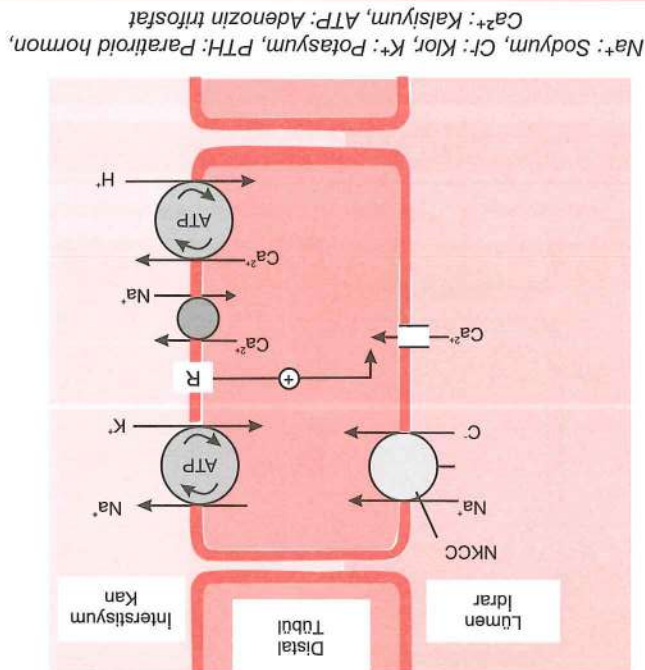
Kıvrım Diüretiklerin Yan Etkileri

- Ototoksik etki: Reversibl işitme kaybı
- Nefrotoksik etki: aminoglikozidler, vankomisin ve sisplatin de diğer önemli ototoksik ve nefrotoksik ilaçlardır. Bu ilaçlar, furosemidin nefrotoksisite riskini artırır.

- Tüm diğer sülfonamid türevi ilaçlar gibi, bilirubini albüminden ayırarak **yenidoganada sarılığı artırabilir.**
- Uzun süreli **krıvrım diüretik tedavisi**, kalp yetmezliği olan hastalarda tıamın eksikliğini kötüleştirir.
- Diğerleri: hiperürisemi, hiperglisemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipokalemi metabolik alkaloz, alerji

TIAZİD TÜREVI DİÜRETİKLER

- Klorotiazid
- Hidroklorotiazid
- Hidroflumetiazid
- Metilklotiazid
- Triklormetiazid
- Bendroflumetiazid
- Klorotalidon
- İndapamid
- Metolazon



Tiazid grubu diüretiklerin etki mekanizması

- **Sülfonamid türevidir** (loop ve karbonik anhidraz enzim inhibitörleri gibi).
- Distal tübülün proksimal kesiminde **Na ve Cl transport sistemini** inhibe ederek etki ortaya gıkartır.

Tiazid Grubu Diüretiklerin Endikasyonları

- **Nefrojenik diabetes insipidusta** ilk tercihtir (litiuma bağlı ise amilorid de faydalıdır).
- İdiopatik kalsiüri ve **Ca taşlarının tedavisinde** kullanılır.
- **Hipertansiyonda (ek patoloji yoksa) ilk tercih** edilmesi gereken diüretikler tiazid diüretiklerdir.
- Nefrolitiazis, ödem tedavisi (KKY, KC hastalığı, nefrotik sendrom) **Osteoporoz** tedavisi

Tiazid Grubu Diüretiklerin Yan Etkileri

- **Hiperkalsemi**
- Akut **kolesistit** ve **pankreatit**

Belirgin ereksiyon güçlüğü

- Glukoz toleransında azalma
- Kan litium düzeyinde artış.

Özellikli Tiazid Türevleri

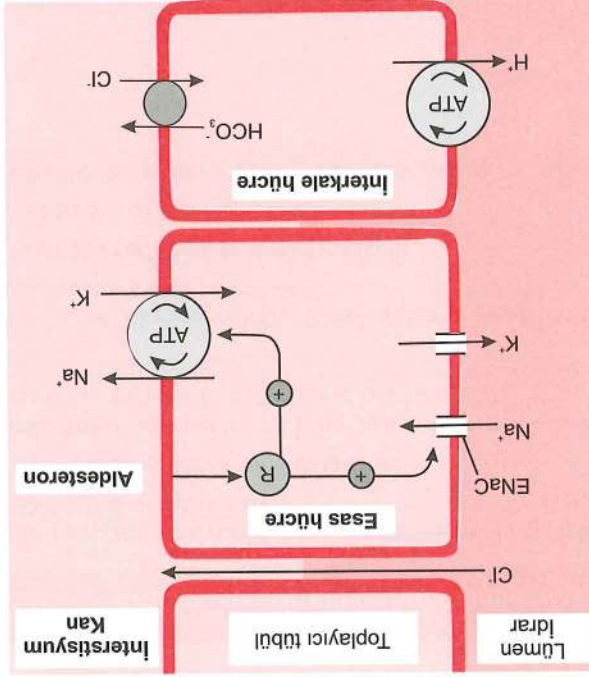
- SSS yan etkileri: Vertigo, baş ağrısı, parestezi, ksantopsi, uyusukluk
- **Klortalidon** (uzun etkili): kardiyovasküler sistem olay insidansını azaltır.
- Subdiüretik dozlarda vazodilatasyon yapan: **İndapamid**dir.

POTASYUM TUTUCU DİÜRETİKLER**Potasyum tutucu diüretiklerin özellikleri**

Na+ kanal (ENaC) inhibitörleri	Aldosteron reseptör antagonistleri
• Triamteren • Amilorid	• Spironolakton • Kanrenon (spironolaktonun aktif metaboliti) • Eplerenon • Drospironon

Aldosteron antagonistleri (spironolakton)

- Aldosteronun kompetitif antagonistleridir.
- **Aldosteron antagonist diüretikler** tübüler lümenine geçmeleri gerek **kalmadan** diüretik etki oluşturan **tek diüretik** grubudur. Diğer diüretiklerin hepsinin etkili olabilmesi için tübül lümenine ulaşması gerekir.
- Spironolaktonun aktif metabolitleri **kanrenon** ve **7-alfa-spironolakton**dur.
- **Hücre içi reseptörlere** bağlandıkları için etkileri **geç baslar**.
- Kalp yetmezliği, siroz ve nefrotik sendromlu hastalarda tercih edilir. **Kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltan diüretiktir**. Aldosteronun kalpte mitojenik etkisini antagonez eder.
- **Conn sendromu**, **ektopik ACTH** üretimine bağlı aldosteronizm tedavisinde kullanılır.
- Sítokrom **P450 enzimlerini** inhibe eder.
- **Testosteron reseptör blokajıyla** antiandrogenik etki oluşturur.



Na+: Sodyum, Cl-: Klor, K+: Potasyum, H+: Hidrojen, HCO₃: Bikarbonat, R: Reseptör

Spironolaktonun etki mekanizması

- Dişilerde **zayıf estrojenik** etkisi nedeniyle; menstrüasyon bozukluğu yapabilir.
- Salisilatlar kanrenon'un tübüle salınımını ve dolayısıyla spironolaktonun diüretik etkisini azaltır.
- **Pepitik ülser oluşumu ve GIS kanaması riskinde artış** oluşturmalar.
- **Hiperkalemiye bağlı konfüzyon/letarji** oluşturm.
- **BPH oluşumuna** neden olabilir.
- **Kronik kullanımda meme kanseri** insidansında artış olabilir.

Eplerenon

- **Spironolakton analogudur.**
- Aldosteron reseptörlerine spironolaktondan **daha selektif etki** gösterir. Ağrılı jinekromasti yapmaz.

Drospirenon

- **Oral kontraseptif** ilaçların oluşturdugu ödemi azaltmak için onlarla kombine olarak kullanılırlar.

Amilorid / Triamteren

- **Etkileri aldosterondan bağımsızdır.** Toplayıcı tübüllerde **sodyum aktif reabsorpsiyonunu inhibe ederler.**
- Liddle sendromunun tedavisinde kullanılırlar.
- **Amilorid; litiyuma bağlı nefrojenik diabetes insipidus tedavisinde kullanılır.**
- **Kistik fibrozisi** hastalarda mukosilier klerensi arttırmak için **inhaler yoldan amilorid** kullanılabılır. Çünkü havayolu yüzeyel epitelin sodyum absorpsiyonunu azaltarak sekresyonun vizkozitesini azaltır.
- **Yan etkileri:**
- Hiperkloremik metabolik **asidoz, hiperkalemi, hipervüsemi** (gut hastalığında kontrendike) oluşturmalar.
- Triamteren ayrıca **renal taş oluşumuna, megaloblastik anemiye** de neden olabilir.

Diüretiklerin klinik kullanımları

- **Kalp yetmezliği:** Loop ve tiazid, ciddi su ve tuz retansiyonunda kullanılır. Hipokalemi varsa tedaviye K⁺ tutucu diüretik eklenir.
- **Böbrek yetmezliği:** Loop diüretikler, Ozmotikler
- **Siroz:** Spironolakton / Eplerenon ve Loop diüretikler birlikte kullanılır. Sirozda loop'lar tek başına kullanılmaz. K⁺ tutucularla kombine edilir.
- **Idiopatik ödem**
- **Hipertansiyon:** Tiazid ilk seçenektir. Renal yetmezliği ve kalp yetmezliği olan hipertansiflerde loop diüretik tercih edilir.
- **Nefrolitiazis:** Ca²⁺ taş tedavisinde tiazid kullanılır.
- **Hiperkalsemi:** Loop diüretikler
- **Nefrojenik diabetes insipidus:** Tiazid grubu diüretikler.

SPOT BİLGİLER

- Diüretiklerin erken dönem antihipertansif etkisi nasıl meydana gelir... Başlangıçta diürece bağlı olarak hipovolemi oluştururlar.
- Diüretiklerin geç dönemde antihipertansif etkisi nasıl meydana gelir... Vazodilatör etki ile (PGE salınımı nedeniyle)
- Renal kan akımını artıran diüretik... Loop diüretik, osmotik diüretik
- Renal kan akımını azaltan diüretik... Karbonik anhidraz inhibitörleri (Asetazolamid...)
- Hipernatremi yapan diüretik... Osmotik diüretik
- Hiperkalsemi yapan diüretik... Tiyaizid grubu diüretik
- Hipertansiyon yapan diüretik... Toplayıcı tübül etkilii diüretikler (1: Aldosteron antagonistleri (Drosiprenon, Epleronon, Spironolakton, Kanrenon), 2: Sodyum kanal blokörleri (Amilorid, Triamteren))
- Asidoz yapan diüretik... Karbonik anhidraz enzim inhibitörleri (Asetazolamid...) ve Toplayıcı tübül etkilii diüretikler (1: Aldosteron antagonistleri (Drosiprenon, Epleronon, Spironolakton, Kanrenon), 2: Sodyum kanal blokörleri (Amilorid, Triamteren))
- Proksimal tübül etki gösteren diüretikler... Karbonik anhidraz inhibitörleri (Asetazolamid...), Roloofilin, Ksantin türevleri, Osmotik diüretik
- Henle kıvrımı, gikan kolun kalın kısmına etki gösteren diüretik... Loop diüretik (Furosemid, etakriniik asid, bumetanid)
- Distal tübülde etki gösteren diüretikler... Tiyaizid grubu diüretikler
- Toplayıcı kanallarda etki gösteren diüretikler... (1: Aldosteron antagonistleri (Drosiprenon, Epleronon, Spironolakton, Kanrenon), 2: Sodyum kanal blokörleri (Amilorid, Triamteren))
- Karbonik anhidraz enzimini inhibe eden diüretik... Asetazolamid, metazolamid, diklorfen amid, dorzolamid, brinzolamid
- Karbonik anhidraz enzim inhibitörü diüretiklerin antihipertansif olarak kullanılmama nedeni... Etkilerine hızlı tolerans gelişmesi
- Karbonik anhidraz enzim inhibitörü diüretikler idrarı alkali mi yapar asidik mi... Alkali
- Vücutta ne olur... Asidoz
- Dağ hastalığı tedavisinde kullanılan diüretik... Asetazolamid
- Asetazolamidin endikasyonları... Ürik asid ve sistin taşı, idrar alkalinizasyonu, metabolik alkaloz tedavisi, glokom tedavisi, absans nöbetleri, yükseklik hastalığı, hipokalemi periyodik paralizi, santral tip uyku apne sendromu, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, Marfan sendromunda durul ektazi

- Glokomda topikal olarak kullanılan karbonik anhidraz enzim inhibitörleri... Dorzolamid, brinzolamid
- Karbonik anhidraz enzim inhibitörü diüretiklerin yan etkileri... Kalsiyum taşı, amonyak retansiyonu (Sirozda kontrendike)
- Serebral ödem ve göz içi basıncı düşürmek için kullanılan ve relative hipernatremi yapan diüretik... Ozmotikler
- En kısa etkili, intravenöz kullanılan ozmotik diüretik... Mannitol
- En uzun etkili ozmotik diüretik... İsozorbid
- Oral yoldan aktif olan ozmotik diüretikler... Eliserin, isosorbid
- Konjestif kalp yetmezliği olanlarda kullanılması kontrendike olan diüretik... Ozmotikler
- Akciğer ödeminde kontrendike olan diüretik... Ozmotik diüretikler
- Aktif kranial kanamada kontrendike olan diüretik... Ozmotik diüretikler
- Loop diüretiklerin etki mekanizması... Henle gikan kalın kolunda Na/K/2Cl pompasını inhibe etmek
- Loop diüretiklerin VD yapmasındaki en önemli etken... P₆ salınımı
- Loop diüretik endikasyonu... Akciğer ödemi, Hiperkalsemi, Akut renal yetmezlik (GFR<30 olunca etki gösterir)
- Loop diüretiklerinin en spesifik yan etkileri... Ototoksisite, nefrotoksisite, Yenidoğan sarılığı
- Tiyaizid grubu diüretiklerin etki mekanizması... Distal tübüldeki Na-Cl pompasında inhibisyon
- Nefrojenik diabetes insipidus tedavisinde kullanılan... Tiyaizid grubu diüretikler
- Hipertansiyon tedavisinde öncelikle tercih edilen diüretik... Tiyaizid grubu diüretikler
- Hiperkalsemi yapmasına rağmen kalsiyum taşı tedavisinde kullanılan diüretik... Tiyaizid grubu diüretikler
- Hiperkalsemi yapmasında etkili tiyaizid grubu diüretik... Kloralidon
- KVS olay insidansını azaltan en uzun etkili tiyaizid grubu diüretik... İndapamid
- Sağ kalını arttırdığı için sirozda öncelikle tercih edilen diüretik... Spironolakton
- Aktif metaboliti bulunan, hücre içi reseptörlere bağlandığı için etkisi geç başlayan, tübül lümenine gemesine gerek olmadan etki gösteren diüretik... Spironolakton (aktif metabolit: kanrenon)
- Kalp yetmezliği, siroz ve nefrotik sendromlu hastaların tedavisinde tercih edilen ve mortaliteyi azaltan diüretik... Spironolakton

SORULAR

- Antihandrojenik ve zayıf östrojenik etkili diüretik...
Spironolaktone
- Spironolaktone 6TS kanamasi ve kronik kullanımda meme kanseri insidansında artış oluşturmaz.
- Hiperkalemiye yol açan antihipertansifler...
Potasyum tutucu diüretikler, β blokörler, ACE inhibitörleri, renin inhibitörleri, anjiyotensin II ATI reseptör blokörleri
- eNAC inhibitörü, topikalıcı tubule etkili diüretik...
Amilorid, Triamteren
- Liddle sendromunun tedavisinde kullanılan ilaçlar...
Amilorid, Triamteren
- Kistik fibrozisli hastalarda mukosilyer klarensi arttırmak için inhaler yoldan kullanılan... Amilorid

1.

- Akut geçici etkileri diürete bağlı hipovolemi oluşumak ve kan basıncını düşürmektir.
II. Kronik asil etkileri PGE salımlarını artırarak vazodilatasyon oluşturmaktır.
III. Diüretiklerin hepsi renal kan akımını artırır.
IV. Genel yan etkilere sahiptir.
V. Hipoglisemi diüretiklerin önemli yan etkilere sahiptir.

Yukarıdakilerden hangileri diüretikler için yanlıştır?

Doğru cevap: D

- I ve II
- I ve III
- II ve III
- III ve V
- IV ve V

3. Osmotik diüretiklerin kullanım endikasyon olmayan

Doğru cevap: D

- Glokom
- Akut böbrek yetmezliği
- Kafa içi basınç artışı
- Diyaliz disequilibrium sendromu
- Diyaliz disequilibrium sendromu

4. Aşağıdaki diüretiklerden hangisi idrarı alkali hale getirmek

Doğru cevap: C

- Furosemid
- Asetazolamid
- Indapamid
- Klorotiazid
- Klortalidon

5. Glokomlu, ödemli ve epilepsili hastada kullanılabilen en

Doğru cevap: A

- Asetazolamid
- Furosemid
- Klorotiazid
- Kaptopril
- Etakrnik asit

6. Ürik asit ve sistin taşı tedavisinde kullanılan ancak kalsiyum taşı oluşturan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

Doğru cevap: A

- Asetazolamid
- Furosemid
- Gliserin
- Bumetanid
- Mannitol

7. Kalp yetmezliği olan bir hastada, glomerüler filtrasyon hızının 30 mL/dakika'nın altında bulunması durumunda aşağıdaki diüretiklerden hangisi tercih edilmelidir?

Doğru cevap: B

- Hidroklorotiazid
- Furosemid
- Spironolaktone
- Asetazolamid
- Amilorid

8. Furosemid kullanımı için aşağıdakilerden hangisi uygun

Doğru cevap: D

- Akut hiperkalemi tedavisi
- Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım
- Akut hiperkalemi tedavisi
- Akut hiperkalemi tedavisi
- Akut pulmoner ödem tedavisi

9. Aşağıdakilerden hangisi yüksek tavanlı loop diüretiklerin etkilerinden biri değildir?

Doğru cevap: D

- Antikoagulanların etkisini artırır.
- Lityumun plazma düzeyini yükseltir.
- Aminoglikozidler ototoksik etkisini artırır.
- Hipoglisemik etkiler oluşturur.
- Amfoterisin B nefrotoksik etkilerini artırır.

10. Nefrojenik diabetes insipidus tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi kullanılır?

Doğru cevap: D

- Vazopressin tannat
- Terlipressin
- Desmopressin
- Tiazid grubu diüretikler
- Felipressin

11. Aşağıdaki antihipertansif ilaç gruplarından hangisi erektil disfonksiyona diğerlerinden daha sık yol açar?

Doğru cevap: C

- Alfa1 adrenoseptör blokörleri
- Beta adrenoseptör blokörleri
- Tiazid grubu diüretikler
- Kalsiyum kanal blokörleri
- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

12. Aşağıdakilerden hangisi tiazid grubu diüretiklerin etkilerinden biri değildir?

Doğru cevap: B

- Hipokalemi
- Hipokalsemi
- Hiperlipidemi
- Hiperurisemi
- Hiperurisemi

BETA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Beta Adrenerjik Reseptörlerin Etkileri

β_1	• Kalpte kontraktilite, otomatistite ve iletim hızında artma • Sinüs düğümü hızında ve A-V iletim hızında artış • Renin salgılanmasında artış
β_2	• Arteriyol ve venüllerde vazodilatasyon • Bronkodilatasyon • GIS'te gevşeme • Uterusta gevşeme • Karaciğerde glikojenoliz • Glukagon salınımında artış • Siliyer kasın gevşemesi
$\beta_3 + \beta_1$	• Lipoliz

Beta adrenerjik reseptörlerin etki mekanizmaları

Doğru cevap: A

16. Spironolaktone ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
- A) Peptik ülser ve GIS kanamaları riski olan hastalarda güvenli
B) Aktif metaboliti kanerone'dur.
C) Kalp yetmezliği, siroz ve nefrotik sendromlu hastalarda tercih edilir.
D) Kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltır.
E) Kadınlarda kronik kullanımda meme kanseri riskini artırır.

Doğru cevap: B

15. Potasyum tutan diüretik aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Bumetanid
B) Amilorid
C) Furosemid
D) Triazid
E) Etakrnik asit

Doğru cevap: C

14. Aldosteron antagonisti olan aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Furosemid
B) Triamteren
C) Spironolaktone
D) Kloriazid
E) Indapamid

Doğru cevap: E

13. Kloralidon ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
- A) Kardiyovasküler olay insidansını azaltır.
B) Nefrotik sendrom kaynaklı ödemi azaltır.
C) Osteoporozis tedavisinde kullanılır.
D) Nefrojenik tip diyabetes insipidusta tercih edilebilir.
E) Subdiüretik dozlarda vazodilatasyon yapan tiazid türevidir.

Doğru cevap: E

20. Aşağıdakilerden hangisi amilorid endikasyonlarından değildir?
- A) Litiuma bağlı nefrojenik diyabetes insipidus tedavisi
B) Kistik fibroziste mukosilyer klirensi artırmak amacıyla inhaler kullanım
C) Liddle sendromu tedavisi
D) Sirolik hastalarda ödem tedavisi
E) Gut hastalarında hiperürisemi tedavisi

Doğru cevap: E

19. Aşağıdaki diüretik yan etki eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?
- A) Asetozolamid – amonyak retansiyonu
B) Kloriazid – erektil disfonksiyon
C) Furosemid – nefrotoksik etki
D) Triamteren – megalooblastik anemi
E) Amilorid – hipopotasemi

Doğru cevap: D

18. Diüretik etki mekanizmaları için aşağıdaki eşleştirmelerden hangisi yanlıştır?
- A) Bumetanid - Na⁺-K⁺-2Cl⁻ inhibisyonu
B) Asetazolamid - Karbonik anhidrazenzim inhibisyonu
C) Indapamid - Na-Cl kanal inhibisyonu
D) Spironolaktone - Sodyum kanal blokajı
E) Conivaptan - Aquaporin kanallarıyla su absorpsiyon inhibisyonu

Doğru cevap: B

17. Etkisini hücre çekirdeğinde göstermesi ve karaciğerde etkinliği yavaş olarak birkaç gün içinde ortaya çıkan aktif metabolitine dönüşmesi nedeniyle, tam klinik diüretik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Amilorid
B) Spironolaktone
C) Furosemid
D) Hidroklorotiazid
E) Indapamid

Beta Blokörlerin Antihipertansif Etki Mekanizmaları

- Kalp hızını ve kontraktilitesini düşürüp kardiyak debiyi azaltırlar (β_1).
- Renin düzeyini düşürürler (β_1).
- Kronik kullanımda beta blokörler kardiyak output'u ve vasküler rezistansı azaltırlar.
- Bazı beta blokörler ayrıca vazodilatör etkilidir.

Beta Blokörlerin Sınıflandırılması

Reseptör Selektivitelerine Göre Sınıflandırma

Non-selektifler (birinci nesiller)	
• Propranolol • Nadolol • Pindolol • Sotalol • Tertatolol • Oksprenolol • Timolol • Penbutolol • Levobunolol • Metipranolol • Labetalol • Karveolol • Karvedilol • Bopindolol • Busindolol	• Metoprolol • Atenolol • Asebutolol • Nebivolol • Esmolol • Bisoprolol • Betaksolol • Seliprolol
β_1 -selektifler (ikinci nesiller)	
Butoksamin Beta 2 reseptör blokleridir. Deneysel kullanılır.	

Non-Selektif Beta Blokörlerin Genel Etkileri

- β_2 reseptörleri bloke ettiği için bronş, uterus, GIS düz kaslarında ve damarlarda vazokonstriksiyon ortaya çıkartırlar.
- Damar tıkanıklığı olan hastalarda ve varyant anjina kullanmak kontrendikedir. Çünkü koroner arterleri kasarlar.
- Hipoglisemik atak geçiren Tip 2 diyabetik hastalarda tercih edilmemelidirler. (Hipoglisemi ortaya çıkartır ve bulgularını da maskeler.)
- Kardiyoselektif (β_1) olanların non-selektiflere bazı üstünlükleri vardır:
- KOAH'lı ve astımlı hastalarda daha az bronkokonstriksiyon oluşturmazlar.
- Diyabetli hastalarda daha güvenlidirler.
- Hamilelerde uterusu kasılma oluşturmazlar.

Lipofille ve Hidrofiliteye Göre Sınıflandırma

Lipofilikler	
• Propranolol • Labetalol • Pindolol • Penbutolol • Metoprolol • Timolol	• Atenolol • Nadolol • Sotalol • Butoksolol • Bisoprolol • Karveolol • Seliprolol • Terbutalol
Hidrofilikler	

Hidrofilik olanlar SS'ye geçmezler. Bu nedenle depresyonlu ve psikotik hastalarda tercih edilirler (atenolol ve nadolol).

Parsiyel Agonistik Etkilerine Göre Sınıflandırma

- Bu ilaçların bir kısmı intrinsik semptomimetik aktivite (**ISA=parsiyel agonist**) gösterir.
- Bu etki en fazla pindolol'dedir. **Bradikardi ve taşikardi** oluşturalabilir, **lipid profil** bozukluğunu diğer beta blokörlere göre daha az oluşturalar.

ISA (pozitif)	ISA (negatif)
• Pindolol • Asebutalol • Labetalol • Penbutalol • Karteolol • Seliprolol • Oksprenolol	• Propranolol • Atenolol • Metoprolol • Nadolol • Sotalol • Timolol • Tertatolol • Betaksolol • Esmolol

Lokal Anestezik Etkiye (Membran Stabilizasyonu) Göre Sınıflandırma

- Sodyum kanal blokajına bağlı lokal anestezik etkiyi oluşturalabilirler.

LA pozitif	LA negatif
• Propranolol • Labetalol • Asebutalol • Metoprolol • Pindolol	• Atenolol • Nadolol • Sotalol • Timolol • Penbutolol • Esmolol • Seliprolol • Karteolol • Bisoprolol

Hem LA etkisi olduğu hem de lipofilik olduğu için SS'ye en fazla geçen ve bu nedenle en fazla sedasyon, en fazla depresyon, en fazla santral yan etki ortaya çıkartan β -blokör; **propranolol**

Beta Blokörlerin Biyoyararlanımı

Propranolol ve labetalol; gıdalarla birlikte alınırsa biyoyararlanımları artar. Alüminyum tuzları ve kolestiramin; β -blokörlerin emilimini azaltır.

En fazla	En az
• Penbutolol $\rightarrow$ (% 90 $\downarrow$) • Pindolol, Betaksalol, Sotalol $\rightarrow$ (%90)	• Propranolol • Karvedilol • Labetalol

Beta Blokörlerin Etki Süresi

En kısa	En uzun
• Esmolol	1. Nadolol (20-24 saat) 2. Nebivolol (1-30 saat)

Üçüncü Nesil Beta Blokörler (Vazodilatörler)

NO salınımı	B2 agonizm	a1 antagonizm	Ca kanal blokajı	K kanal aktivasyonu	Antioksidan / anti proliferatif
• Nebivolol • Seliprolol • Karteolol • Bopindolol • Nipradilol	• Seliprolol • Karteolol • Bopindolol	• Karvedilol • Labetalol • Bucindolol • Bevantolol • Nipradilol	• Karvedilol • Betaksolol • Bevantolol	• Tilisolol	• Karvedilol

Beta Blokörlerin KVS Üzerine Genel Etkileri

- (Negatif) inotrop / kronotrop / dromotrop etki
- Otomatik inhibisyonu
- Renin salınımında azalma

Beta Blokörlerin Endikasyonları

- Hipertansiyon
- Anjina (stabil ve instabil): Kalpte nonselektif bir depresyon yaparlar. Dolayısıyla miyokardın oksijen tüketimini düşürürler.
- İdiopatik hipertrofik subaortik stenoz (İHSS)
- Diyastolik kalp yetmezliği
- Sistolik kalp yetmezliği (metoprolol, karvedilol, bisoprolol, nebivolol)
- Supraventriküler taşiaritmi (negatif dromotrop ve kronotrop etkisi nedeniyle)
- Akut MI tedavisi ve infarktüs sonrası profilakside kullanılırlar. Timolol, propranolol ve metoprolol MI sonrası yaşam süresini uzatır.
- Fallot tetralojisi
- Mitral kapak prolapsusu
- Kronik açık-açılı glokom
- Migren profilaksisi
- Sosyal fobi / Panik anksiyetesi
- Esansiyel tremor
- Portal hipertansiyon / Özefagus varislerinin tedavisi (propranolol, nadolol)
- İnfanlti hemanjyoma tedavisi (propranolol)
- Hipertroidi

Beta Blokörlerin Kontraindikasyonları

- Astım, KOAH (nonselektifler)
- Hipoglisemi (nonselektifler)
- Obstrüktif periferik vasküler hastalıklar (nonselektifler)
- Kardiyojenik şok
- Şiddetli unstable dekompanse kalp yetmezliği
- İkinci veya üçüncü derece kalp bloğu
- Ağır depresif hastalıklar
- Variant anjina

- **İntrinsik sempatomimetik** etkisi bulunduğu için (parsiyel agonist etki) **bradikardi** ve **taşikardi** ortaya çıkartabilir. Bradikardi hastalarda tercih edilir.
- **ISA pozitifler** lipit metabolizmasını bozmadığı için **aterosklerotiklerde** tercih edilir.
- Anjina tedavisinde kullanılmakla birlikte öncelikli bir seçenek değildir.

Esmolol

- **En kısa etkilisidir.**
- Oral biyoyararlanımı % 0'dır. Bu nedenle **sadece intravenöz infüzyonla** kullanılır.
- **Hipertansif kriz** ve aritminin acil tedavisinde kullanılır.
- Eritrositlerde metabolize olur.
- **Kafein zehirlenme** tedavisinde kullanılır.

Atenolol

- Büyük oranda değişmeden **idrarla atılır** (nadolol gibi).
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Nebivolol

- Klinik olarak kullanılan **en selektif** β blokördür.
- **NO saliverilmesine** neden olur (Seligolol gibi).
- **Vazodilatasyon** oluşturduğu için periferik damar direncini düşürür.

Seligolol

- NO salınımına yol açar.
- Beta2 reseptörü üzerinde agonistik etki oluşturur. Papaverin benzeri etkileri vardır. Bu iki mekanizma ile **bronş düz kaslarını gevşetebilir.**

Metoprolol

- **Kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltan** β blokörlerden biridir (karvedilol, bisoprolol, nebivolol gibi).
- Genetik polimorfizmden en fazla etkilenen ve **CYP2D6 ile metabolize olan beta blokördür.**

Timolol

- **Glokom** tedavisinde lokal olarak kullanılır (kartelolol, betaksolol gibi).
- Siliyer epiteliden aköz hücre üretimini inhibe eder.

Beta-blokörler ile zehirlenmenin tedavisinde **glukagon** kullanılır. Glukagon G_s tip G proteini ile kenetli glukagon reseptörleri aracılığıyla hücre içinde cAMP seviyelerini artırarak kardiyak depresyonu engeller.

β blokörlerin genel özellikleri

	B-Rsp Selektivitesi	ISA (Parsiyel agonist aktivite)	Lokal Anestezik Etki	Lipit çözünürlük	Yarılma Ömrü	Biyoyararlanım Oranları
Asebutolol	B ₁	Var	Var	Düşük	4 saat	50
Atenolol	B ₁	Yok	Yok	Düşük	6-9 saat	40
Betaksolol	B ₁	Yok	Haftı	Düşük	14-22	90
Bisoprolol	B ₁	Yok	Yok	Düşük	9-12 saat	80
Karteolol	Nonselektif	Var	Yok	Düşük	6 saat	85
Karvedilol	Nonselektif	Yok	Yok	Yüksek	7-10 saat	25-35
Seliprolol	B ₁	Var	Yok	Düşük	4-5 saat	70
Esmolol	B ₁	Yok	Yok	Düşük	10 dakika	0
Labetalol	Nonselektif	Var	Var	Orta	5 saat	30
Metoprolol	B ₁	Yok	Var	Orta	3-4 saat	50
Nadolol	Nonselektif	Yok	Yok	Düşük	14-24	33
Nebivolol	B ₁	Yok		Haftı	11-30 saat	
Penbutolol	Nonselektif	Var	Yok	Yüksek	5 saat	>90
Pindolol	Nonselektif	Var	Var	Orta	4 saat	90
Propranolol	Nonselektif	Yok	Var	Yüksek	3, 5 - 6 saat	30*
Sotalol	Nonselektif	Yok	Yok	Düşük	12 saat	90
Timolol	Nonselektif	Yok	Yok	Orta	4-5 saat	50

(*) Propranololün yıkılımı karaciğer kan akımına bağlıdır. Propranolol doz bağımlı olarak karaciğer kan akımında azalma yaratarak kendi biyoyararlanımını artırır.

SANTRAL ETKİLİ SEMPATOLİTİKLER

- Klonidin
- Metildopa
- Guanfasin
- Guanabenz
- Lofeksidin
- Tizanidin
- Brimonidin
- Deksmetomidine
- Rilmenidin/Moksosonidin

- Alfa2 agonistler; periferde α1-mimetik etki (vazokonstriksiyon) yapmaksızın, sadece SSS'de α2-agonist etkinlik gösterir.
- Santral sempatik aktiviteyi azaltarak sedasyon, uyku ve renal yolla renin salınımında azalmaya neden olurlar. Bradikardi oluşturlar.

Klonidin

- Alfa-2 agonistlik etkisi dışında, SSS'de imidazol (11, 12, 13) ve opiyat reseptörler üzerine de agonistlik etki gösterir.

- **Oral biyoyararlanımı %95'dir.** Transdermal kullanımı mevcuttur.
- Orta düzeyde böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerektirir.
- **Alkol, tütün ve morfin** bağımlısı kişilerde ilacın kesilmesi ile oluşan **yoksunluk sendromunun tedavisinde kullanılır.**
- Kullanımı sırasında bradikardi oluşur.
- **Renin salınlamamını inhibe eder (metildopa gibi).** Tedavi ani kesildiğinde mortal olablen **rebound hipertansiyona** neden olabilir.

Klonidinin diğer endikasyonları

- **Sempatolitik** etkisi nedeniyle: **Hipertansiyonda, morfin yoksunluk sendromunda**
- **Konstipan** etkisi nedeniyle: **Diyare tedavisinde**
- **Kasların uyarımını inhibe ettiği için: Spazm tedavisinde**
- **Norepinefrin salınlamamını inhibe ettiği için: Feokromasitoma tanısında**
- **Sekresyonları azalttığı ve sedasyon oluşturduğu için: Anestezî protokolünde kullanılır.**
- **GH salınlamamını artırır: Test amacıyla kullanılır.**
- **Post-menapozal sıcak basmalarının tedavisinde** klonidin transdermal olarak kullanılır.

Metildopa

- **SSS'ye geçer.** Belirgin **sedasyon** oluşturur.
- **Ön ilaçtır.** Adrenajik sinir uçlarında **metilnoradrenaline** dönüşür.
- Santral **DOPA-dekarboksilaz** enzimini inhibe eder. Yalancı nörotransmitter oluşturarak etki gösterir.
- **Preeklampsi** tedavisinde tercih edilir.
- **Ekstrapiramidal yan etkiler** ortaya çıkartır.
- **Prolaktin** artışına bağlı galaktore tablosu oluşturabilir.
- **Coombs testi**ni pozitifleştirir. Oto-immün hemolitik anemi oluşturabilmektedir.
- **İlaç ateşi** oluşturabilir.
- **Diğer yan etkileri:** Miyokardit, retropertoneal fibrozis, pankreatit, hepatit, diyare, cilt erüpsiyonları, pansitopeni

Ekstrapiramidal yan etkileri olan antihipertansifler

- **Reserpin:** Dopamin salınlamamını inhibe eder (veziküler amin kapı blokörü).
- **Metildopa:** Dopamin oluşumunu inhibe eder (DOPA dekarboksilaz inhibitörü).
- **Metiltirozin:** Dopamin sentezini inhibe eder (tirozin hidrokasilaz inhibitörü).

Moksonidin / Rilmenidin

- Klonidin benzeri bu ilaçlar, **goğuslulukta imidazol reseptörleri** üzerinden etki gösterirler. Antihipertansif olarak kullanılırlar.

Deksedetomidin

- Özellikle **postoperatif ve yoğun bakım ünitelerinde sedasyon** oluşturmak için kullanılır.
- Genel anestezik kabul edilir.

Tizanidin

- Kas gevşetici olarak kullanılır.

Apraklonidin, Brimonidin

- Glokom tedavisinde kullanılan a2 reseptör agonistleridir.
- Asil etkileri aköz hümmör üretimini baskılamak ve kısmen uveoskleral yolla aköz hümmör atılımını arttırabilirler.

KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

- Voltaj-bağımlı L tipi yavaş kalsiyum kanallarını (a1 alt birimini) bloke ederler.

Ca kanal blokörlerinin KVS etkileri				
İlaç grubu	Vazodilatasyon	Kontraktilite ↑	Otomatisiteyi ↑ (SA Nodda)	İletimi ↓ (AV Nodda)
Vazoselektifler Nifedipin Amlodipin Felodipin Isradipin Nikardipin Nitrendipin	+++++	+	+	-
Kardiyoselektifler Verapamil	++++	++++	+++++	+++++
Diltiazem	+++	++	+++++	+++++

Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Genel Etkileri

- Vazoselektifler arterleri gevşetirler.
- Verapamil ve diltiazem'in kalpte etkisi belirgindir.
- Verapamilin damar dışı düz kas gevşetici etkisi (**konstipasyon**) diğerlerine göre daha fazladır.
- Pankreas β-hücrelerine Ca girişini inhibe ederek, **insülin salınımını azaltabilirler**.
- **Antiağregan** etkileri bulunmaktadır (günlük agregasyon kalsiyum bağımlıdır).

Kalsiyum Kanal Blokörü Etkili İlaçlar**VAZOSELEKTİFLER (DİHİDROPIRIDİNER)**

- Arteriyollerde dilatasyon oluşturur.
- **Refleks olarak taşikardi ve kontraktilite artışı** oluşabilir.
- Daha sık olmak üzere **özellikle ayak bileği** vb.) ve taşikardi oluşturmalar.
- Venüleri etkilemediği için ortostatik hipotansiyonu oluşturma ihtimalleri düşüktür.

Nimodipin

- Serebral damar yataklarına **selektivitesi** olduğu için, **serebrovasküler bozukluklarda** tercih ediliyordu.
- **Oral yolla kullanılanlar arasında en kısa** etkili kalsiyum kanal blokördür.

Amlodipin

- **En uzun** etkili sürekli kalsiyum kanal blokördür.
- **İskemik olmayan sistolik kalp yetmezliğinde** kullanılabilir.

Nikardipin

- Vasküler selektivitesi yüksektir.
- **Stroke (ime)** sonrası oluşan serebral vazospazm tedavisinde i.v. kullanımını vardır.

Isradipin

- Sinoatriyal nodu baskılar, **bradikardi** oluşturur. **Tasikardi** yapmaz.
- AV iletiyi etkilemez.

Klevidipin

- Sadece **intravenöz** kullanılır.
- Yarılanma ömrü **en kısa kalsiyum kanal blokörüdür** ($t_{1/2}$: 2 dakika).
- Etkisi 2-3 dakikada başlar ve ilaç alımı durduğunda hemen biter.
- **Plazmada esterase tarafından yıkılır.**
- Hipertansif kriz tedavisinde kullanılır.

Nifedipin

- **Miyokardiyal iskemi riskini** artırabilir.
- Hızlı etkilidir, hipertansif krizde tercih edilir.

KARDİYOSELEKTİFLER (NON-DİHİDROPIRIDİNLER)

Verapamil

- Belirgin (**negatif**) **inotropi**, (**negatif**) **kronotropi**, (**negatif**) **dromotropi** oluşturur. **β -blokörlerle birlikte kullanılmamalıdır.**

- **Antianginal ve antiaritmik** olarak kullanılır.

- Nadiren migren profilaksisi, **kanser kemoterapisinde** ilaç direncini yenmek için ve antihipertansif olarak da kullanılabilir.

- **Stroke (ime)** tedavisinde **intaarteriyal** olarak kullanımı vardır.

- (**negatif**) **kronotropik** etkilerinden dolayı **refleks taşikardi oluşturmaz.**

- **Dijital düzeyini artırır** ve **dijital zehirlenmesinin** tedavisinde kullanılması kontrendikedir.

- **Konstipasyonu** en çok oluşturmaktadır.

Diltiazem

- Etkisi verapamille benzer, **fakat kalp ve damarlar üzerine etkisi daha zayıftır.**

- Kullanımı sırasında taşikardi oluşmaz veya minimal taşikardi oluşabilir.

Bepiridil

- Kalsiyum ve potasyum kanallarını aynı anda bloke eden ilaçtır.
- Potasyum kanal blokajı sonucunda **Torsades de pointes** de oluşturabilir.

Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Endikasyonları

- Hipertansiyon
- Anjina
- İHSS, Diyastolik kalp yetmezliği
- Reynaud fenomeni
- Miyotoni
- Diffüz özefagus spazmı
- Miyometrium gevşetilmesi
- Kompanse MI

- **Vazoselektifler**
- **Hepsi (Verapamil / Diltiazem / Vazoselektifler)**
- **Verapamil / Diltiazem**
- **Vazoselektifler (Nifedipin)**
- **Nifedipin**
- **Nifedipin**
- **Nifedipin**
- **Verapamil/Diltiazem**
- **Verapamil**

- **Serebrovasküler olaylar**
- **İntraarteriyal nikardipin veya verapamil** günümüzde **nimodipine** göre daha çok tercih ediliyor.

Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Yan Etkileri

- Baş dönmesi, hipotansiyon, baş ağrısı, flushing, kusma, konstipasyon, somnolans, kas krampları (amlodipin)
- Miyokardial iske mi artışı (nifedipin)
- Dihidropiridin türevleri sıklıkla ödem (ayak bileği ödemi) ve daha az oranda taşikardi oluşturmaktadır.

Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Kontrendikasyonları

- WPW sendromu
- Q dalgali MI
- Sinüs bradikardisi
- Hasta sinüs sendromu
- AV blok
- Kardiyojenik şok ve ciddi sağ veya sol ventriküler sistolik yetmezlik
- Digital zehirlenmesi tedavisi (özellikle) verapamil-diltiazem
- Bu grup ilaçlar kalp üzerine olan bu etkilerinden dolayı; **β-blokörlerle birlikte kullanılmamalıdır.**

Kalsiyum Kanal Blokörleri ile Zehirlenmenin Tedavisi

- Antidot olarak **%10'luk kalsiyum glukonat** solüsyonu kullanılır.
- Tedaviye kardiyak depresyonu ortadan kaldırmak için **β-mimetikler** ve **glukagon** eklenebilir.
- Yüksek doz insülinin etki mekanizması

SPOT BİLGİLER

- **Non-selektif β blokörler...** Propranolol, nadolol, pindolol...
- **β1 selektif β blokörler...** Atenolol, metoprolol, acebutolol, nebivolol, bisoprolol, esmolol, seliprolol

- **Nonselektif beta blokörlerin kontrendikasyonları...** Astım, KOAH, gebelik, diyabetus mellitus, periferik damar hastalığı
- **Lipofilik β blokörler...** Propranolol, labetalol

- **Hidrofilik β blokörler...** Atenolol, nadolol, sotolol
- **İntrinsik sempatomimetik aktivitesi (= parsiyel agonist) pozitif β blokör...** Pindolol, acebutolol

- **Hem lokal anestezi etki si olduğu hem de lipofilik olduğu için santral sinir sistemine en fazla geçen ve bu nedenlerden ötürü en fazla sedasyon, en fazla depresyon, en fazla santral yan etki ortaya çıkartan beta blokör...** Propranolol
- **Biyoararlanımı en fazla olan β blokör...** Penbutolol

- **En uzun etkili β blokör...** Nadolol, Nebivolol
- **En kısa etkili β blokör...** Esmolol

- **Nitrik oksit açığa çıkaran β blokörler...** Nebivolol, seliprolol, karateolol
- **Beta2 agonist etkili beta blokör...** Seliprolol, karateolol

- **Hem α hem de β adrenenjik reseptörleri bloke ederek etki gösteren ilaçlar...** Labetolol, karvedilol
- **Potasyum kanal aktivasyonu yapan beta blokör...** Tilisolo

- **Antioksidan ve antiproliferatif etkili, kalsiyum kanal blokajı yapan β blokör...** Karvedilol
- **β blokör endikasyonları...** Hipertansiyon, Anjina, İHSS, Diyastolik ve sistolik kalp yetmezliği, SVT, Akut MI, Glukom, Migren profilaksisi, Esansiyel tremor, Sosyal fobi, Hipertiroidi, Portal hipertansiyon

- **Nonselektif β blokörlerin tedavide kullanımının kontrendike olduğu anjina tipli...** Variant anjina
- **β blokörler neden portal hipertansiyonu olan hastalarda kullanılabılır...** Portal sistemdeki basıncı düşürürler.

- **Glukom tedavisinde tercih edilen...** Timolol, Betoksalol
- **Hipertansif kriz tedavisinde tercih edilen beta blokörler...** Esmolol, labetalol

- **İntrovenöz yoldan kullanılan ve kısa etkili olduğu için acil durumlarda tercih edilen, kafein zehirlenme tedavisinde kullanılan beta blokör...** Esmolol
- **Eritrositlerde metaboli ze olan ve anemide etkisi artan beta blokör...** Esmolol

- **Kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltan ve CYP 2D6 ile metaboli ze olan beta blokör...** Metoprolol
- **β blokör zehirlenmesinin tedavisinde kullanılan...** Glukagon

- **Santral etkili sempatomimetikler hangileri...** Klonidin, lorefeksidin, metildopa, guanafasin, guanabenz, rilmenidin, moksonidin, tizanidin, deksmedetomidine
- **Santral etkili sempatoitlikler renin düzeyini nasıl etkiler...** Azaltır
- **Santral sinir sisteminde; imidazol, oploid ve a2 reseptörler üzerinde agonistik etki gösteren...** Klonidin

SORULAR

1. Bradikardik etkisi en az olan aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Esmolol
B) Nadolol
C) Pindolol
D) Metoprolol
E) Atenolol

Doğru cevap: C

2. Beta 1 adrenenjik reseptörlerdeki antagonist etkisine ek olarak endotelial nitrik oksit aracılı vazodilatasyon yapan üçüncü kuşak beta blokör aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Bisindolol
B) Bevanolol
C) Labetalol
D) Karvedilol
E) Nebivolol

Doğru cevap: E

3. Orta derecede bronşiyal astımı olan bir hastada görülen hipertansiyon ve şiddetli anjina pektorisin tedavisi için aşağıdaki adrenenjik beta reseptör blokörlerinden hangisi kullanılabilir?

- A) Propranolol
B) Nadolol
C) Timolol
D) Pindolol
E) Metoprolol

Doğru cevap: E

4. Prazosin + pindolol kombinasyonu ile aynı etkiye sahip olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Diazoksid
B) Furosemid
C) Asebutolol
D) Metoprolol
E) Labetalol

Doğru cevap: E

5. Parasyel agonistlik aktivitesi ve lokal anestezi etkisi bulunan selektif β_1 adrenoreseptör antagonist ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Labetalol
B) Pindolol
C) Seliprolol
D) Asebutolol
E) Atenolol

Doğru cevap: D

6. Selektif β_1 blokör olan nebivololun periferik vasküler rezistansı akut olarak düşürmesinin nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

- A) D_1 reseptörlerini aktive etmesi
B) Nitrik oksit salıverilmesine neden olması
C) α_1 reseptörleri bloke etmesi
D) Kalsiyum kanallarını bloke etmesi
E) Potasyum kanallarını açması

Doğru cevap: B

7. Aşağıdakilerden hangisi β_2 -adrenenjik reseptörleri üzerinde agonistik etkisi olduğu için astımlı bir hastada diğerlerine göre daha az bronko konstrüksiyon oluşturan β_1 -adrenenjik reseptör antagonistidir?

- A) Timolol
B) Metoprolol
C) Esmolol
D) Seliprolol
E) Propranolol

Doğru cevap: D

Klonidinin endikasyonları... Böbrek yetmezliği ile birlikte seyreden hipertansiyon, anestezi, diyabetli hastalarda görülen otonomik nöropatiye bağlı diyare, alkol, tütün, morfin yoksunluğu, gelişme geriliklerinde test materyali (GH salınımını artırır), feokromasitoma tanısında

DOPA dekarboksilazı inhibe eden, EPYE oluşturan, ön ilaç olan, coombs (+) hemolitik anemi, ilaç ateşi yapan, preeklampsi olgularında tercih edilen antihipertansif hangisidir... Metildopa

Antidopaminenjik etkileri olduğu için ekstrapiramidal sistem yan etkilerini arttıran antihipertansifler... Metildopa, rezepin, metiltirozin

Yalancı nötronsmitter oluşturan etkisini gösteren antihipertansifler... Metildopa, guanetidin, guanadrel

Imidazolin reseptörlerine etki eden antihipertansifler... Moksonidin, Rilmenidin

Postoperatif ve yoğun bakım ünitelerinde sedasyon oluşturmak için kullanılan Deksmetomidine

Antihipertansif olarak kullanılan kalsiyum kanal blokörleri hangi tip kanalları bloke eder... L-tipi

Vazoselektif kalsiyum kanal blokörleri arteriyolu mü dilate eder yoksa veni mü... Arteriyol

Konstipasyonu daha sık oluşturan ve kalbi en fazla baskılayan kalsiyum kanal blokörü hangisidir... Verapamil

Subaraknoid kanamalarda kullanılan... Nifedipin, Verapamil

Oral kullanılanlar içinde en kısa etkili kalsiyum kanal blokörü... Nimodipin

En uzun etkili kalsiyum kanal blokörü... Amlodipin

Sadece intravenöz yoldan uygulanan, hipertansif kriz tedavisinde kullanılan yanılma ömrü en kısa olan kalsiyum kanal blokörü... Klevhidipin

Sinoatrial nodu baskılayarak bradikardi oluşturan vazoselektif kalsiyum kanal blokörü... Isradipin

Vasküler selektiviteyi en yüksek olan kalsiyum kanal blokörleri... Nifedipin, nifedipin

Kardiyoselektif etkisi en yüksek olan kalsiyum kanal blokörü... Verapamil

Kalsiyum kanal blokörleri sistolik kalp yetmezliğinde mi kullanılır yoksa diyastolik kalp yetmezliğinde mi... Diastolik (sistolik kalp yetmezliğinde kontrendikedirler).

WPW sendromu ve Q dalgalı miyokard infarktüsünde kontrendike olan kalsiyum kanal blokörü... Verapamil

EKG'de QT mesafesini uzatan ve Torsades de Pointe neden olabilen kalsiyum kanal blokörü + sodyum kanal blokörü... Bepridil

8. Sistolik kalp yetersizliğinde mortaliteyi azaltan karvedilol için yukarıdakilerden hangileri yanlıştır?
- Doğru cevap: B**
- A) I ve II
C) II ve III
E) II, III ve IV
D) IV ve V
B) I ve IV
9. Beta blokör esmolol için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
- A) Oral biyoyararlanımı doz bağımlıdır.
B) Parenteral kullanılır.
C) Kafein zehirlenmesi tedavisinde kullanılır.
D) Esteraz enzim tarafından eritrositlerde metabolize edilir.
E) Acil durumlarda tercih edilir.
- Doğru cevap: A**
10. Aşağıdaki antihipertansif ilaç ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi doğru değildir?
- A) Karvedilol – Kalsiyum kanal blokajı
B) Labetalol – Alfa 1 reseptör blokajı
C) Seliprolol – Nitrik oksit üretim artışı
D) Tilsolol – Potasyum kanal blokajı
E) Nipradilol – Nitrik oksit üretim artışı
- Doğru cevap: D**
11. Aşağıdaki ifadelere hangisi doğru değildir?
- A) Atenolol'un etkisi böhrek yetersizliğinde artar.
B) Propranolol'un etkisi karaciğer yetersizliğinde artar.
C) Propranololun doz bağımlı oral biyoyararlanımı artar.
D) Nadolol'un etkisi karaciğer yetersizliğinde belirgin artar.
E) Metoprolol'un etkisi CYP2D6'da genetik polimorfizmi bulunan kişilerde artar.
- Doğru cevap: D**
12. Aşağıdakilerden hangisi adrenerek beta reseptör antagonist ilaçların kullanım alanlarından biri değildir?
- A) Hipertansiyon tedavisi
B) Hipertroidizm
C) Stabil anjina nöbetlerinin profilaksisi
D) Miyokart enfarktüsünün sekonder profilaksisi
E) Varyant anjina
- Doğru cevap: E**
13. Propranolol, aşağıdaki etkilerden hangisini oluşturmaz?
- A) Feokromastomada hipertansiyonu artırır
B) Bronkodilatasyon oluşturmaz.
C) Kalpte impuls iletimini hızlandırır
D) Renin sekresyonunu artırır
E) Kalp debisini yükseltir
- Doğru cevap: A**
14. Yukarıdakilerden endikasyonlarından değildir?
- A) I ve II
C) II ve V
E) IV ve V
D) III ve IV
B) I ve III
- I. Göz tansiyonu (Glokom)
II. Sistemik hipertansiyon
III. Portal hipertansiyon
IV. Pulmoner hipertansiyon
V. Akut migren atakları

Doğru cevap: E

15. Kırk sekiz yaşındaki kadın hasta, ellerinde 20 yıldır ara ara tekrarlayan soğukluk ve beyazlaşma yakınmalarıyla başvuruyor. Hastanın fizik muayenesi, serolojik tetkikleri ve tırmak yatağı kapilleroskopisi normal bulunuyor.
- Hipertansiyonu da olan bu hasta, aşağıdaki antihipertansif ilaçlardan hangisinin kullanılması uygun değildir?
- A) Nonselektif β -adrenerek reseptör blokörü
B) Kalsiyum kanal blokörü
C) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
D) Anjiyotensin reseptör inhibitörü
E) Tiazid grubu diüretik
- Doğru cevap: A**
16. Propranolol intoksikasyonunda kullanılabilen ve yüksek dozda kardiyak hücrelerde cAMP düzeyini yükselterek kalp hızı ve kan basıncını artırmak yoluyla etki gösteren antidot aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Glutamat
B) Alprenolol
C) İnsülin
D) Glukagon
E) Atropin
- Doğru cevap: D**
17. Klonidin kullanım endikasyonu olmayan sık aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Hipotansiyon tedavisi
B) Post herpetik nöralji
C) Anestezide kullanımı
D) Hipertroidizm tedavisi
E) Alkol yoksunluğunun azaltılması
- Doğru cevap: A**
18. Aşağıdakilerden hangisi kan basıncında azalmaya neden olan α_2 adrenerek reseptör agonisti değildir?
- A) Midodrin
B) Klonidin
C) Brimonidin
D) Guanfasin
E) Metildopa
- Doğru cevap: A**
19. Parkinson hastalığı nedeniyle tedavi uygulanmakta olan bir hasta aşağıdaki antihipertansif ilaçlardan hangisinin kullanılması ekstrapiramidal bulguların şiddetlenmesine neden olur?
- A) Lizinopril
B) Prazosin
C) Metildopa
D) Amlodipin
E) Metoprolol
- Doğru cevap: C**
20. Aşağıdakilerden hangisi imidazolin reseptörlerine etki eden antihipertansif ilaçtır?
- A) Rilmenidin
B) Rezerpin
C) Deksmetomidin
D) Ranolazin
E) Rifampin
- Doğru cevap: A**
21. Yukarıdakilerden kullanılmamıştır?
- A) I ve III
C) II ve IV
E) II ve V
D) III ve IV
B) II ve III
- I. Migren profilaksisinde
II. Wolf Parkinson White sendromu taşıyıcısında tedavisinde
III. Serobrovasküler olay (strok) tedavisinde
IV. Dijital zehirlenmesi tedavisinde
V. Kanser kemoterapisinde ilaç direncini kırmak için verapamil
- Doğru cevap: C**

ACE İnhibitörlerinin Endikasyonları

- Hipertansiyon
- Kalp yetersizliği
- Miyokard infarktüsü sonrası profilaksi
- İskemik kalp hastalığı riski fazla hastalarda
- Diyabetik nefropati ve retinopati tedavisi (glukoz regülasyonunu bozmadıkları ve anti-proliferatif etkilerinden dolayı)
- Progresif böbrek yetersizliği
- Skleroderma renal tutulum tedavisi

ACE İnhibitörü Etkili İlaçlar

ACE inhibitörü etkili ilaçlar			
Sülfidril İçerenler	Dikarboksil İçerenler	Fosfor İçerenler	Peptit Olanlar
• Kaptopril • Fentiaapril • Pivalopril • Zofenopril • Alacepril	• Enalapril • Lizinopril • Benazapril • Ramipril • Quinapril • Moexipril • Spirapril • Perindopril • Pentopril • Cilazapril	• Fosinopril	• Teprotid

Omapatrilat / Sampatrilat / Fasidocrilat

- Hem ACE hem de nötral endopeptidaz (NEP/neprilsin) enzim inhibitörleridir.
- Omapatrilat vb. NEP'i inhibe ederek ANP, BNP ve bradikininin yıkılımını baskırlar. Natriüretik peptitlerin plazma düzeyini artırır.
- Kalp yetersizliğinde mortaliteyi en fazla azaltan ilaçtır. Yan etkileri nedeni ile klinik kullanımı yoktur.

ACE İnhibitörlerinin Yan Etkileri

- Böbrek yetersizliği (bilateral renal arter stenozuna bağlı)
- Kuru öksürük (bradikinin ve substance P birikimine bağlı)
- Anjiyönotik ödem: Bradikinin ve substance P birikimine bağlı oluşan anafaksi tablosudur. En önemli yan etkidir. Bu yan etkinin daha az olduğu ARB'lere geçilebilir.
- Hiperkalemi
- Tat bozukluğu, nötropeni, ağır proteinüri, deri döküntüleri: Bu etkileri sülfidril grubu içeren ilaçlar yapar.

ACE İnhibitörlerinin Kontraindikasyonları

- Bilateral renal arter stenozu
- Kardiyojenik şok
- Hamilelik (kesin teratojenik etki)
- Ciddi aort stenozu
- Anjiyödem
- Hiperpotasemi

- Oral olarak kullanılan non-peptid anjiyotensin II'nin AT1 reseptörünün blokörleridir (saralazin hariç).

ACE İnhibitörleri ile Karşılaştırma

- ACE inhibitörlerinden farklı olarak, bradikinin birikimine bağlı öksürük ve anjiyonörotik ödem **daha az oranda oluşur**.
- Antihipertansif etkileri ACE inhibitörlerine göre **daha geç** başlar.

ARB'lerin Farmakokinetiği ve Önemli Özellikleri:

- ARB'ler genel olarak karaciğer ve renal yolla metabolize edilirler.

ARB	Özellik
Losartan	• Tromboksan sentaz inhibisyonuna bağlı antiagregan etki oluşur, • stroke (inme) profilaksisi • Ürlikozürik etkiye sahiptir. • En kısa etkili • Diyabetik nefropati tedavisi
Valsartan	• Böbrek yetmezliğinde plazma klirensi etkilenmez. • Diyabetik nefropati tedavisi • Oral biyoyararlanımı diğer ARB'lerin tersine yüksektir (%70). • Renal ve hafif-orta karaciğer yetmezliklerinde plazma klirensi değişmez.
Irbesartan	• Ön ilaştır. Aktif metaboliti candesartana dönüşür. • Reseptöre en selektif olan
Olmesartan medoksomil	• Ön ilaştır, hidrolize olarak aktifleşir. • Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmez.
Telmisartan	• Safra yolu ile atılır. Böbrek yetmezliğinde doz azaltılmasına gerek yoktur. • En uzun etkili • PPAR reseptörlerini etkileyerek antidiyabetik etki
Saralazin	• Peptid yapıda olduğu için oral yoldan kullanılmaz.
Azilsartan medoksomil	• Ön ilaştır, hidrolize olarak aktifleşir. • CYP 2C9 ile metabolize olur. • Böbrek, karaciğer yetmezliği ve yaşlılıkta doz ayarlaması gerekmez.

ARB'lerin Endikasyonları

- Hipertansiyon
- Diyabetik nefropati

- Stroke profilaksisi
- Kalp yetmezliği
- Miyokard infarktüs sonrası
- Portal hipertansiyon
- Siroz

ARB'lerin Kontrendikasyonları

- Bilateral renal arter stenozu
- Gebelik

DİREKT RENİN İNHİBİTÖRÜ

Aliskiren

- **Hipertansiyon tedavisinde** oral kullanılan non peptid direkt renin inhibitörüdür.
- **Plazma renin aktivitesini, anjiyotensin 1 - 2 ve aldosteron** (plazma ve üriner) seviyelerini **baskılar. Plazma renin seviyesini ve natürel izi ise artırır.**
- **Biyoyararlanımı çok düşük** olmasına karşın (%2.5), potensisi ve afinitesi çok yüksektir.
- Yarı ömrü uzundur (12 saat). Renoprotektif etkilidirler. Fegesten değişmeden atılırlar.
- Reflü özafajit, hiperkalemi, öksürük ve solunum yolu enfeksiyonu oluşturabilir.
- **Gebelikte kontrendikedir.**

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine etki eden antihipertansifler						
	Direkt renin inhibitörleri	ACE inhibitörleri	ARB	Diüretikler	Ca kanal blokörleri	Beta blokörleri
PRC	↓	↓	↓	↓	↔	↑
PRA	↑	↓	↓	↓	↔	↑
Ang I	↑	↓	↓	↓	↔	↑
Ang II	↑	↑	↓	↓	↔	↑
ACE	↔	↑	↔	↔		
Bradikinin	↔	↓	↔	↔		
AT ₁ reseptör	↔	↔	↔	↔		
AT ₂ reseptör	↔	↔	↔	↔		
PRC: Plazma renin konsantrasyonu, PRA: Plazma renin aktivitesi, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü, Ca: Kalsiyum, Ang: Anjiyotensin						

DİĞER ANTIHIPERTANSİFLER

- Bu ilaçlar belirli **arteryal dilatasyon** oluştururlar.
- Bu nedenle **yan etki olarak**; refleks sempatik aktivite artışı, taşikardi, (pozitif) inotropi ve renin salınımına bağlı su ve tuz tutulumu oluşturabilir.
- **Miyokardiyal iskemi** riskini artırabilirler.

İlaçlar	Etki mekanizması	Etki bilgisi
Hidralazin	İntrasellüler kalsiyum azalmasına bağlı arterlerde direkt gevşeme oluşur.	Gebelerde güvenlidir. Preeklampsiye tercih edilir. Lupus oluşturmaz.
Minoksidil	K kanal açıcıdır. Hiperpolarizasyon yapar.	Hipertansiyon ve glukoz intoleransı oluşturmaz.
Diazoksit	K kanal açıcıdır. Hiperpolarizasyon yapar.	İnsülinomada hipoglisemi tedavisinde kullanılabilir.
Fenoldopam	Dopamin D1 reseptörün selektif agonistidir.	Katekolamin yapısındadır. Ancak kan basıncını düşürür. Göz içi basıncı artırır.

SLE benzeri sendrom oluşturan en önemli ilaçlar

- Hidralazin
- Prokainamid
- Sulfonamidler
- Penisilamin
- INAH
- Fenitoin
- Primidon
- Labetalol
- Asetatolol
- Metildopa

Gebelik ve antihipertansif ilaçlar

- Gebelikte Kontrendike Olanlar
- Nonselaktif beta blokörler
- Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri
- Anjiyotensin-II AT₁ reseptör blokörleri
- Renin inhibitörleri (alisikiren)
- Gebelikte Güvenli Olanlar
- Metildopa (alfa₂ agonist)
- Hidralazin (direkt etkili vazodilatör)
- Kalsiyum kanal blokörleri (özellikle nifedipin)

HİPERTANSİF KRİZ SIRASINDA KULLANILANLAR

Hipertansif kriz tedavisinde kullanılan ilaçlar

- Sodyum nitroprusside
- Fenoldopam
- Nitroglicerine
- Diazoksit
- Hidralazin
- Kalsiyum kanal blokörleri
- Esmolol
- Labetalol
- Trimetazan kamsilat
- Furosemid

Sodyum Nitroprusside (IV)

- Etki süresi çok kısadır (3 dakika). Hem arteriyoller, hem de venüller gevşer.
- Vücutta NO ve siyanür iyonu açığa çıkarır.
- Güneş ışığına maruz kaldığında hidrolyze olarak hızla siyanüre dönüşür.
- Siyanür oluşumu nedeniyle; laktik asidoz, tiyosiyonat oluşumu nedeniyle; hipotirodizm, psikoz oluşturmaz. Uzun süre infüzyonda siyanür zehirlenmesine neden olabilir.
- NO salınımı nedeniyle methemoglobinemi oluşturmaz. Bu nedenle KOAH'lı ve siyanotik hastalarda kullanılması kontrendikedir (nitratlar gibi).

Methemoglobinemi oluşturan ilaçlar

- Antihipertansif: Nitroprussid
- Antianginal: Nitrit
- Genel anestezi: Nitroz oksit (N_2O)
- Antiinflamatuar: Sulfasalazin
- Lokal anestezi: Prilokain
- Antibiyotik: Dapson, sulfasalazin
- Antimalaryal: Primakin

Antihipertansif seçimi

Ek sorun	İyi tercih/daha etkin	Kötü tercih/kontrendike
Miyokard infarktüs öyküsü	Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü Anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) Beta blokör	Kalsiyum kanal blokörü Direkt etkili vazodilatör
Anjina pektoris	Beta blokör Kalsiyum kanal blokörü	Direkt etkili vazodilatör
Dekompans kalp yetmezliği	Düretikler ACE inhibitörü, ARB	Kalsiyum kanal blokörü Beta blokör
Diabetes mellitus	ACE inhibitörü Anjiyotensin reseptör blokörü	Nonselektif beta blokör Düretikler
Skleroderma renal krizi	ACE inhibitörü Anjiyotensin reseptör blokörü	
Periferik vasküler hastalık	Kalsiyum kanal blokörü Üçüncü nesil beta blokör	Nonselektif beta blokör
Raynaud sendromu		Nonselektif beta blokör
Astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)	Beta ₂ selektif blokör	Nonselektif beta blokör
Prostat hiperplazisi (BPH)	Alfa ₁ blokör	
Dislipidemi	Alfa ₁ blokör	Düretikler
Gut		Düretikler
Osteoporoz	Tiazid türevleri	
Gebelik	Beta blokörler (labetalol) Kalsiyum kanal blokörü (nifedipin) Santral antihipertansifler (metildopa, hidralazin, indapamid)	Altiskiren (renin inhibitörü) ACE inhibitörleri, ARB'ler Düretikler Non-selektif beta blokörler
Yaşlı hasta	Kalsiyum kanal blokörü Düretikler	ACE inhibitörü Santral etkili antihipertansifler
Genç hasta	Beta blokör ACE inhibitörü	

Oral kullanılan bazı antihipertansiflerin yarı ömürleri ve biyoyararlanımları*

İlaç	Yarı ömür (saat)	Biyoyararlanım (%)
Amlodipin	35	65
Kaptopril	2.2	65
Klortalidon	60	65
Klonidin	12	95
Hidralazin	1.5-3	25
Metildopa	2	25
Minoksidil	4	90
Propranolol	5	25
Rezerpil	48	50

* Katzung Basic & Clinical Pharmacology 14th Edition

PERİFERİK VAZODİLATÖRLER

- **Fosfodiesteraz enzim inhibitörleridir. cAMP ve cGMP seviyesinde artışa yol açarlar.**
- Düz kaslarda gevşeme ve genel olarak antagregan etki oluştururlar.

PAPAVERİN

- Fosfodiesteraz inhibitörüdür.
- İntrakavernöz enjeksiyonla ereksiyon oluşturmak amacıyla kullanılır.

SILDENAFİL / AVANAFİL / TADALAFİL / VARDENAFİL

- **cGMP'yi parçalayan fosfodiesteraz 5 enzimini inhibe eder.** Dolayısıyla kavernöz cisimleri innerve eden parasempatik sinir uçlarından salınan NO etkinliğini artırır.
- **Ereksiyon** oluşturmak için kullanılırlar. En uzun etkili si tadalafiledir.
- **Mavi diskromatopsi** yapabilirler (retinada bulunan fosfodiesteraz 6'ya da inhibe edebildikleri için). Bu risk tadalafilede düşüktür.
- Kontrolsüz hipertansif hastalarda kullanılmamalıdır.

Yiyeceklerden etkilenmeyenler: Avanafile, tadalafile

Sildenafil endikasyonları

- Erektile disfonksiyon
- Pulmoner hipertansiyon
- Kalp yetmezliği

Erektile disfonksiyon tedavisinde ve/veya teşhisinde kullanılan ilaçlar

- Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri: Sildenafil, tadalafile, vardenafille
- Prostoglandin E1 analogları: Alprostadil
- İntrakavernöz: Fentolamin, nitrik oksit
- Alfa2 antagonistler: Yohimbine
- Papaverine

Fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri

	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil	Avanafil
Yarılanma ömrü	4	4	17,5	1,3-2
Oral biyoyararlanım (%)	40	15	40	70
Etki başlangıç süresi (dk)	30-60	30-60	30-120	15-30
Maksimum etki süresi (saat)	12	10	36	6
Optik yan etki / Fd6 inhibisyonu	Var	Var	Yok	Yok

Diskromatopsiler

- Kirmizi-yeşil → Etambutol
- Sarı-yeşil → Dujital
- Mavi → Sildenafil
- Kahverengi → Tioridazin

PDES inhibitörlerinin ilaç etkileşimleri

- Organik nitratlar gibi NO ve cGMP üretimini arttıran ilaçlarla **PDES inhibitörleri** birlikte alındığında hastada **ileri derecede cGMP artışına** bağlı **ölümcül hipotansiyon** gelişebilir.

- Sistemik tansiyonu yükseltmek için: **Sıvı + Alfa1 agonistler** kullanılır.
- Sildenafil kullanan hastada antianjinal ilaç tercihi: **Beta blokerlerdir.**

Kadınlarda seksüel disfonksiyon tedavisi

Flibanserin: Premenapozal kadınlarda azalmış seksüel isteğin tedavisinde kullanılır. 5-HT1A reseptörün potent agonistidir, 5-HT2 reseptör antagonistidir, dopamin 4 reseptörlerinin zayıf blokeridir. Kortekste noradrenerjin ve dopamin seviyelerini artırır.

PENTOKSİFİLİN

- **Fosfodiesteraz enzimini inhibe** ederek etki gösterir.
- Kanın reolojik özelliklerini değiştirir = Eritrositlerin esnekliğini ve kanın akışkanlığını artırır. Trombositlerin agregasyon yeteneğini de azaltır.
- **Orak hücreli anemi** ve **intermittan kladikasyo** tedavisinde kullanılır.

SİLOSTAZOL

- Fosfodiesteraz III bloke edilir. **Intermittan kladikasyoda** kullanılır.

NAFTİDROFURİL

- İntermittent kladikasyoda silostazol benzeri etkilere sahip olan 5-HT2 antagonistidir. Fosfodiesteraz inhibisyonu oluşturmaz.

DİPİRİDAMOL

- **Serebrovasküler hastalık tedavisinde** kullanılır. Anjinalı provoke eder. Adenozin uptake bloke edilir.

Fosfodiesteraz inhibitörü ilaçlar

- Sildenafil (fosfodiesteraz 5)
- Metilglisantinler (fosfodiesteraz 3,4)
- Amrinon/Milrinon (fosfodiesteraz 3)
- Silostazol (fosfodiesteraz 3)
- Pentoksifilin
- Papaverin
- Dipiridamol

Koroner galma oluşturan koroner vazodilatörler

- **Dipiridamol**
- **Adenozin**
- **Regadenoson:** Selektif adenozin A2A agonistidir. Koroner arter hastalığı olanlarda stres testinde ve koroner dolaşımın görüntülenmesinde kullanılır.

SPOT BİLGİLER

- Damarlarda oluşan hiperplaziyi önleyen antihipertansif ilaçlar... ACE inhibitörleri ve ARB
- Bradikinin birikimine yol açan... ACE inhibitörü
- Etkisi daha hızlı başlayan... ACE inhibitörleri
- Peptit yapıda olduğu için oral yoldan kullanılmayan ACE inhibitörü... Teprotid
- Ön-ilaç olmayan ACE inhibitörleri... Kaptopril, lizinopril
- En kısa etkili ACE inhibitörü... Kaptopril
- En uzun etkili ACE inhibitörü... Perindopril

- ACE inhibitörlerinin sıklıkla oluşan yan etkisi... Öksürük
- En kısa etkili anjiyotensin II AT1 reseptör bloke... Losartan
- En uzun etkili anjiyotensin II AT1 reseptör bloke... Telmisartan
- Biyoyararlanımı en fazla olan anjiyotensin II AT1 reseptör bloke... Irbesartan
- Reseptöre en selektif olan anjiyotensin II AT1 reseptör bloke... Kandesartan
- Trombositin A2 antagonist olduğu için antiagregan etkisi de olan anjiyotensin II AT1 reseptör bloke... Losartan
- Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmeyen anjiyotensin II AT1 reseptör bloke...

SORULAR

1. Hipertansif ve antinatriüretik etkili endojen bir madde yapısını azaltıp, hipotansif ve natriüretik endojen madde yıkımını azaltarak etki eden aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Saralazin
B) Kaptopril
C) Aspirin
D) Parasetamol
E) Prazosin

Doğru cevap: B

2. Renin-anjiyotensin sisteminin inhibe eden ajanlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Klonidin santral yolla renal sempatik sinirlerin aktivitesini azaltarak renin salınımını azaltır.
B) Enalapril anjiyotensin dönüştürücü enzimi inhibe ederek anjiyotensin II oluşumunu engeller.
C) Aliskiren plazma renin aktivitesini inhibe ederek anjiyotensin II düzeyini azaltır.
D) Beta adrenerek reseptör agonistleri santral yolla renal sempatik sinirlerin aktivitesini azaltarak renin salınımını azaltır.
E) Losartan, kandesartan anjiyotensin AT1 reseptörlerini bloke ederek bu sistemi inhibe eder.

Doğru cevap: D

3.

Yükarda ACE inhibitörleri ile ilgili verilenlerden hangileri doğrudur?

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

Doğru cevap: B

4. Aşağıdakilerden hangisi anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin istenmeyen etkilerinden biri değildir?

- A) Fetal toksisite
B) Öksürük
C) Akut böbrek yetmezliği
D) Lökositoz
E) Hiperkalemi

Doğru cevap: D

5.

Yükarıdakilerden hangileri anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin endikasyonlarıdır?

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

Doğru cevap: C

Olmesartan, azilsartan

Yüksek oranda karaciğerden atılan, böbrek yetmezliğinde güvenli olan anjiyotensin II AT1 reseptör blokörü... Telmisartan

ARB (Anjiyotensin II AT1 reseptör blokörlerinin) ve ACE inhibitörlerinin kontrendikasyonları... Gebelik, bilateral renal arter stenozu

Direk Renin inhibitörü olan antihipertansif... Aliskiren

İntrasellüler kalsiyum azaltmasına bağlı olarak arterlerde direkt gevşeme oluşturan, preklampsi tedavisinde kullanılan ilaç... Hidralazin

ATP bağımlı potasyum kanallarını aktive eden ve hipertriköz yapması nedeniyle alopesi tedavisinde kullanılan... Minoxidil

On-ilaç olan antihipertansifler... Minoxidil, Metildopa

İnsülinoma tedavisinde kullanılan ve tiazid türevi olan... Diazoksit

Sadece arteriyollerde gevşeme yapan antihipertansifler... Kalsiyum kanal blokörleri, hidralazin, minoksidil, diazoksit, fenoldopam

Gebelerde güvenli antihipertansifler... Metildopa, hidralazin, kalsiyum kanal blokörleri (nifedipin), labetalol

Gebelerde kontrendik olan antihipertansifler... ACE inhibitörleri, Anjiyotensin II AT1 reseptör blokörleri, aliskiren "nonselektif beta blokörler"

Tiyosyanat oluşumuna yol açan... Na nitroprusit

Acil hipertansiyon olgularında parenteral yoldan kullanılan ve laktik asidoz, methemoglobinemi ve hipotroidi gibi bulgulara neden olan ilaç... Sodyum nitroprusit

Methemoglobinemiye neden olabilen ilaçlar... Nitroprusit, nitritler, nitroz oksit, prilokain, benzokain, dapson, sulfasalazin, primakin

Intrakavernöz injeksiyonla ereksiyon oluşturma amacıyla kullanılan... Papaverin

Fosfodiesteraz tip V enzimini inhibe ederek cGMP düzeyini artıran ve impotans tedavisinde kullanılan ilaçlar... Sildenafil, tadalafil, avanafil

En uzun etkili olan ve absorpsiyonu yiyeceklerden etkilenmeyen... Tadalafil

Fosfodiesteraz V'i inhibe edebildiği için mavi diskrömatozisi oluşturan... Sildenafil, vardenafil

Fosfodiesteraz V inhibitörleri ile nitratlar birlikte kullanıldığında oluşan en önemli yan etki... Hipotansiyon

Böyle bir durumda tedavide yapılması gereken... Sıvı + alfa agonist ilaç

Sildenafil kullanımları... Beta blokörler

Sildenafil kullanımı... Beta blokörler

Sildenafil kullanımı... Beta blokörler

6. Anjiyotensin reseptör blokleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) AT1 reseptörlerinin selektif antagonistlerdir.
B) Bilateral renal arter stenozunda kullanılabılır.
C) Öksürük yapıcı yan etkilere, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerininkinden azdır.
D) Diyabetik nefropatide proteünyü azaltırlar.
E) Bradikinin birikimine yol açmazlar.

Doğru cevap: B

7. Anjiyotensin II ile ilgili aşağıdaki ifadelerle ilgili hangisi yanlıştır?

- A) Anjiyotensin II, AT1 reseptörlerini uyarak adrenal medulladan aldosteron salıverilmesine neden olur.
B) Enalapril, anjiyotensin II oluşumunu azaltır.
C) Losartan AT1 reseptörlerini bloke ederek anjiyotensin II'nin etkilerini azaltır.
D) Anjiyotensin II AT1 reseptörlerini uyarak G proteinler aracılığıyla fosfolipaz C-beta'yı aktive eder.
E) Anjiyotensin II AT1 reseptörlerini uyarak hücre içi kalsiyumunu artırır.

Doğru cevap: A

8. TXA2 antagonisti olduğu için antiagregan etkisi olan stroke profilaksasında kullanılan anjiyotensin reseptör blokleri aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Telmisartan
B) Irbesartan
C) Kandesartan
D) Saralazin
E) Losartan

Doğru cevap: E

9. ACE inhibitörü ve ARB'nin karşılaştırılmasıyla ilgili olarak aşağıdaki verilereinden hangisi yanlıştır?

- A) İkisi de plazma renin konsantrasyonunu artırır.
B) İkisi de plazma renin aktivitesini artırır.
C) ARB'ler daha az öksürük oluşturmaz.
D) İkisi de gebelikte kontrendikedir.
E) ACE inhibitörü anjiyotensin2 düzeyini artırırken ARB'ler anjiyotensin2 düzeyini azaltır.

Doğru cevap: E

10. Kronik hipertansiyonu olan ve üç yıldır enalapril kullanan bir kadın, gebeye kalmayı planladığını söylüyor.

Bu hasta için en uygun yaklaşımla aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Gebeliği boyunca enalapril almaya devam etmesi
B) Enalapril yerine irbesartan başlanması
C) Enalapril yerine lizinopril başlanması
D) Enalapril yerine perindopril ile birlikte hidroklorotiyazid başlanması
E) Enalapril yerine a-metildopa başlanması

Doğru cevap: E

11. Direkt renin inhibitörlerini anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinden ayıran özellik aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Plazma renin aktivitesini düşürmeleri
B) Plazma renin konsantrasyonunu düşürmeleri
C) Anjiyotensin II düzeyini düşürmeleri
D) Anjiyotensin II düzeyini yükseltmeleri
E) Üriner aldosteron düzeyini düşürmeleri

Doğru cevap: A

12. Antihipertansif, antidiüretik, hiperglisemik etkisi olup hipoglisemi tedavisinde kullanılan aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Diazoksit
B) Somatostatin
C) Adrenalin
D) Glukagon
E) Glizipid

Doğru cevap: A

13. Hipertansif kriz tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisinin glükomulu hastalarda kullanımı kontrendikedir?

- A) Timetofan
B) Fenoldopam
C) Esmolol
D) Hidralazin
E) Labetalol

Doğru cevap: B

14. Aşağıdaki antihipertansif ilaçlardan hangisi refleks taşikardi oluşturmaz?

- A) Minoksidil
B) Verapamil
C) Nikardipin
D) Hidralazin
E) Diazoksit

Doğru cevap: B

15. Sodyum nitroprusid ile ilgili olarak aşağıdaki verilereinden hangisi yanlıştır?

- A) Hipertansif kriz tedavisinde kullanılır.
B) Sadece arteriyollerin gevşetir.
C) Metemoglobinemi oluşturmaz.
D) Hipotroidizm, psikoz oluşturmaz.
E) KOAH'lı hastalarda kullanılması kontrendikedir.

Doğru cevap: B

16. Fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek etki göstermeyen ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Pentoksifilin
B) Papaverin
C) Sildenafil
D) Dilitimadol
E) Nitrogliceril

Doğru cevap: E

17. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi siklik GMP'yi artırarak düz kaslarda gevşemeye yol açar?

- A) Teofilin
B) Sildenafil
C) Nifedipin
D) Minoksidil
E) Dokasozin

Doğru cevap: B

18. Fosfodiesteraz 5 (PDE-5) enzim inhibitörlerinin aşağıdaki ilaçlardan hangisiyle birlikte kullanımı uygun değildir?

- A) Beta blokler
B) ACE inhibitörler
C) Nitrovasodilatörler
D) COX inhibitörler
E) Prostaglandin D₂ analogları

Doğru cevap: C

19.

1. Minoksidil-Vasküler düz kaslarda hiperpolarizasyon
II. Fenoldopam-Vasküler sahada nitrik oksit sekresyonu
III. Nifedipin - L-tipi kalsiyum kanal blokajı
IV. Enalapril - Anjiyotensin I reseptör blokajı
V. Saralazin - Anjiyotensin II'nin AT1 ve AT2 reseptörlerinin parantezli kullanılması

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaç etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?

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

Doğru cevap: B

ANTİARİTMİK İLAÇLAR

ANTİARİTMİK İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI



20. Aşağıdaki seçeneklerden hangisinde periferik vazodilatörler olan nifedipin'in endikasyonu ve etki mekanizması doğru olarak verilmiştir?
- A) Eretil disfonksiyon tedavisinde yiticeklerden etkilenemeyen ve etkisi erken başlayan fosfodiesteraz inhibitörüdür.
B) Orak hücreli anemi tedavisinde eritrositlerin esnekliğini ve kanın akışkanlığını artıran fosfodiesteraz inhibitörüdür.
C) İntermittant kladiksasyo tedavisinde 5-HT₂ antagonistidir.
D) Koroner dolaşımın görünümlenmesinde kullanılan adenozin A_{2A} agonistidir.
E) Premenopozal kadınlarda azalmış seksüel isteg'in tedavisinde 5-HT_{1A} reseptör agonistidir.

Doğru cevap: C

Doğru cevap: E

- A) Hidralazin – lupus benzeri sendrom
B) Minoksidil – Hipertirkozis
C) Diazoksit – Glukoz intoleransı
D) Fenoldopam – Göz içi basıncı artışı
E) Nitroprusid – Mavi diskromatopsi

21. Aşağıdaki antihipertansif ilaç yan etki eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- Grup IA ve III aksiyon potansiyeli süresini uzatır.
- Aksiyon potansiyelini en fazla uzatan ilaç amiodaronundur.

Antiaritmik ilaçlar						
Grup IA	Grup IB	Grup IC	Grup II	Grup III	Grup IV	Diğerleri
• Kinidin • Prokinamid • Disopiramid	• Lidokain • Meksiletin • Fentoin • Tokainid	• Flekainid • Propafenon • Morisizin	• Propranolol • Nadolol • Esmolol • Atenolol • Asebutolol • Metoprolol	• Amiodaron • Dronedaron • Sotalol • Ibutilid • Dofetilid	• Verapamil • Diltiazem • Bepridil	• Adenozin • Atropin • Digoksin • Digtoksin • Magnezium • Vernakalant

SINIF I ANTİARİTMİK İLAÇLAR (Na KANAL BLOKÖRLERİ)

IA GRUBU

- Na⁺ ve K⁺ kanal blokajı yaparlar. K kanallarını bloke ettikleri için aksiyon potansiyelinde uzama (QT) oluşturmurlar.

- **QT uzamması** nedeniyle polimorfik ventriküler taşikardi gelişebilir. Buna "torsades de pointes" denir.
- **Antikolinerjik etkiler ve kardiyak depresyon** oluşturur.

Torsades De Pointes oluşturan ilaçlar ve durumlar

Grup IA	Grup III	Diğer
• Kinidin (terapötik ve subterapötik dozlarda dahi yapar) • Prokainamid • Dizopiramid	• Dofetilide / Ibutilide • Sotalol • Amiodaron (QT'yi en fazla uzatır ama torsades De Pointes'i nadiren oluşturur).	• Hipokalemi

Kinidin

- Atrial flutter, fibrilasyon tedavisinde, nadiren ventriküler taşikardi rekürrenslerini önlemek için kullanılır.

- **Vagal inhibisyon (antikolinerjik) etkisi bulunmaktadır (atropin benzeri etkiler).**

- **Kinidin; digitallerin kan düzeyinde** belirgin artışa yol açar.

- En sık olarak; **ishal**, bulantı-kusma ve iştahsızlık gibi gastrointestinal sistem yan etkileri oluşturur.

- En sık oluşan immünolojik yan etkisi **trombositopenidir**. Bu nedenle trombositopenik purpura hikayesi olanlarda kullanılması kontrendikedir.

- **Çinkoizm tablosu** oluşturabilir (kulağın gıcılama, ısıtma kaybı, kusma, diyare, görme bozuklukları, konfüzyon).

- **Alfa adrenenjik reseptörleri bloke** ettiği için iv kullanımda **hipotansiyon** ve bayılmalara neden olabilir. İnsülin salınımına bağlı **hipoglisemi** oluşturabilir.

Prokainamid

- **Ventriküler fibrilasyon** tedavisinde **amiodaron**dan sonra **lidokain** ile **birlikte ikinci** seçenektir. Supraventriküler aritmilerde de kullanılabilir.

- Kinidin benzeri etki ile QRS ve QT uzamması (torsades de pointes) gelişir.

- Metaboliti olan **NAPA** (N-asetilprokainamid) Grup III antiaritmik özelliğe sahiptir, torsades de pointes oluşturabilir.

- En fazla **lupus** benzeri tablo oluşturan ilaçtır (özellikle yavaş asetilleyicilerde).

- Artraj, artirit, perikardit, diyare, ateş, hepatit, agranülositoz ve akciğer parankiminde hastalık oluşturur.

- Zehirlenmesinde tedavide sodyum laktat kullanılır.

Dizopiramid

- Kinidinden çok daha güçlü **antikolinerjik** ve **negatif inotrop** etkisi bulunmaktadır (KKY'de kullanılmamalıdır).

- **Dar açılı glokomu** ağırlaştırabilir. BPH'da miksiyonu zorlaştırabilir, bu durumlarda kullanımı kontrendikedir.

IB GRUBU

Yalnızca Na⁺ kanal blokajı yaparlar.

Lidokain

- En dar spektrumlu antiaritmiktir. Sadece ventriküler taşıyaritmilerde i.v. kullanılır.
- Kullanıldığı Endikasyonlar
 - MI sonrası
 - Dijital zehirlenmesi sonrası
 - TAD ilaç zehirlenmesi sonrası
- **Nistagmus** (en erken intoksikasyon belirtisi), tremor, dizartri, suur bulanıklığı ve konvülsiyon oluşturabilir.

Fenitoin

- **Antiepileptik** etkilidir.
- TAD ve dijital zehirlenmelerinde kullanılabılır.

Meksiletin

- Yapı olarak lidokaine benzer.
- Oral olarak kullanılır.
- **Ventriküler aritmi** tedavisinde kullanılır.
- **Diyabetik nöropati** ve sinir hasarı sonucu oluşan ağrı tedavisinde etkilidir.
- **Tremor**, bulantı, görme bozukluğu ve **letarji** oluşturur.

IC GRUBU

- Güçlü Na kanal blokörleridir.
- Depolarizasyon hızını en fazla depressse eden (QRS uzaması) ilaç grubudur.
- **Konjestif kalp yetmezliği** bulunanlarda ve **MI sonrası** kullanılmaları **kontrendikedir**. İskemik kalp hastalıklarında aritmi riskini ve mortaliteyi artırır.
- **Proaritmik** özellikleri vardır.

Flekainid (oral)

- **Ventriküler aritmilerde (fibrilasyon hariç) en etkilidir**, ama kullanılmaz.
- MI ve ventrikül fibrilasyon sonrası **ölüm oranlarını artırdığı** için günümüzde sadece paroksizmal atriyal fibrilasyon-flutter tedavi ve profilaksisinde kullanılır.

Propafenon

- Bir β -blokördür. Bu nedenle astımlılarda kullanılmamalıdır.
- **Supraventriküler aritmi** tedavisinde kullanılır.

Morisizin

- **Ventriküler aritmilerde** kullanılır.

SINIF II ANTIARİTMİK İLAÇLAR (B BLOKÖRLER)

- Bu grupta en sık **propranolol** kullanılır.
- **Esmolol**, parenteral uygulanabildiği için ve kısa etkili olduğu için tirotoksikoz, hipertansiyon ve myokard iskemisinin tetiklediği supraventriküler aritmilerin tedavisinde tercih edilir.
- **Supraventriküler aritmilerin ve uzun QT sendromunun** tedavisinde kullanılırlar.
- **MI sonrası** mortalite azaltmak için kullanılırlar.

QT'yi uzatan en önemli ilaçlar

- Terfenadin/Astemizol
- Eritromisin
- TAD
- Fenotiazinler
- Haloperidol
- Sodyum sriboglikonat
- Sisaprid
- Artemisinin

SINIF III ANTIARİTMİK İLAÇLAR (K KANAL BLOKÖRLERİ)

- K⁺ akımını bloke ederler. Böylelikle repolarizasyonu hızını yavaşlatırlar ve QT'yi uzatırlar.
- Dolayısıyla **aksiyon potansiyeli süresini uzatırlar. Yüksek anti fibrilatuvare etkileri vardır.**

Amiodaron

- K⁺ / Ca²⁺ / Na⁺ kanal ve adrenerjik blokördür.
- **En geniş spektrumlu** antiaritmiktir.
- **En uzun etkili** ve en güçlü antiaritmiktir.
- **Ventriküler fibrilasyon-flutter** tedavisinde günümüzde **ilk tercihtir.**
- **Van Etkileri:**

- ✓ **Pulmoner alveolit ve fibrozis** oluşturalabilir.
- ✓ Yapı olarak tiroid hormon analogudur. **Tiroid fonksiyon bozuklukları** oluşturalabilir.
- ✓ Guatrojen olabilir.
- ✓ korneada **mikrodepozitler** oluşturalabilir.
- ✓ Clitte **mavi diskolariizasyon** yapabilir.
- ✓ Amiodaron **güçlü sit p450 enzim inhibitörüdür**. kinidin ve digoksin gibi bazı diğer antiaritmiklerin düzeyini yükseltebilir.
- ✓ Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (en fazla).
- ✓ Ayrıca **hepatit** ve **optik nörite** de neden olabilir.

Pulmoner alveolit ve fibrozis oluşturan ilaçlar

- Bleomisin
- Busulfan
- Metotreksat
- Amiodaron

Dronedaron

- **İyodin grubu uzaktırtılmış amiodaron analogudur.**
- Amiodaronun farklı olarak **tiroid toksisitesi ve pulmoner toksisiteye yol açmaz.**
- Kalıcı atriyal fibrilasyonu, ileri düzey veya akut dekompanze kalp yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi artırır.

Selivaron

- Dronedaron türevidir. İyot grubu yoktur.
- Ventriküler taşikardilerin önlenmesi için kullanılır.

Ibutilil

- Potasyum kanal blokörü ve sodyum kanal aktivatörüdür.
- Atriyal flutter tedavisinde kullanılır.

- Pür potasyum kanal blokörüdür.
- Atrial fibrilasyon tedavisinde kullanılır.

Sotalol

- Potasyum blokajı yanında beta adrenenjik blokaj da yapar.
- Diğer β blokörlerin aksine kardiyak aksiyon potansiyelini ve QT intervalını uzatır. Torsades de pointes oluşturabilir.
- Ventriküler malign aritmilerin tedavisinde, atrial fibrilasyon olan hastalarda sinus ritminin sağlanmasında kullanılır.
- Pediatrik hasta grubunda paroksizmal supraventriküler aritmilerde ve ventriküler aritmilerde kullanılır.

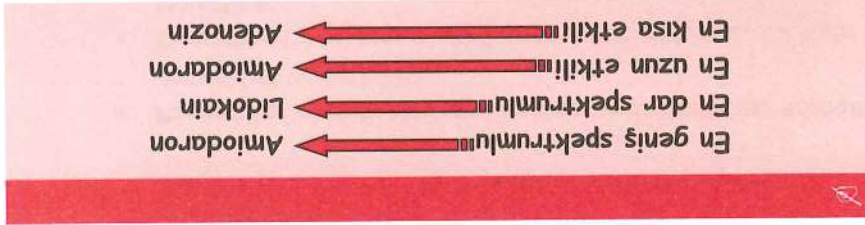
SINIF IV ANTİARİTMİK İLAÇLAR (Ca KANAL BLOKÖRLERİ)

- En sık verapamil kullanılır. Diltazem de kullanılır.
- B-blokörler gibi supraventriküler taşikardi (SVT) tedavisinde kullanılırlar.
- SVT tedavisinde günümüzde güvenli olduğu için adenosin verapamille göre daha fazla tercih edilir.

DİĞERLERİ

Adenosin

- En kısa etkili antiaritmiktir (15 saniye).
- Potasyum kanallarını aktive edip, Ca akımını inhibe ederek hücrede hiperpolarizasyona yol açar.
- A-V düğümün iletkenliğini en fazla azaltan ilaçtır (PR intervalinde en belirgin uzamayı oluşturur). Bu nedenle supraventriküler taşikardilerin akut tedavisinde ilk tercihtir ve en etkilidir.
- Nadiren Wolf Parkinson White sendromu tedavisinde kullanılabılır.
- Adenosin bronkokonstriktör bir maddedir. Astımda kontrendikedir.
- "Pacemaker" aktiviteyi etkilemez.
- Transplant kalplerde adenosine duyarlılık aşırı derecede artmıştır ve transplant sonrası adenosin kullanırsa asistoli görülebilir.
- Teofilin ve diğer metilli ksantinler adenosin reseptörlerini baskılayarak adenosinin antiaritmik etkisini baskırlar. Tam tersine antitrombositler etkili ilaç dipiridamol ise adenosin uptake blokajı yaparak adenosinin etkilerini stimüle eder.
- Göğüste yanma hissi, flushing, AV blok, atrial fibrilasyon, bas ağrısı ve hipotansiyon oluşturabilir.



Vernakalant

- Atrial fibrilasyon ve flatlerin kısa dönem (bir hafta) tedavisinde kullanılır.
- Hafif QT uzaması yapabilir ama Torsades de pointes tarzı ritm bozukluğuna neden olmaz.

Digoksin

- **Atrial flutter ve fibrilasyon** tedavisinde kullanılır. Tüm kalpte iletim hızını düşürür. Fakat ektopik pacemaker otomatizitesini artırır.

Magnezyum

- Dijitale bağlı artimilerin (hipomagnezemi varsa) ve **torsades de pointes** (Mg düzeyi normal olsa bile) **tedavisinde** kullanılır.

Potasyum

- K yüksekliliği ektopik pacemaker aktivitesini baskılar ve kalpte iletiyi baskılar.

Hastalık	Kontrendike olan ilaç
Kalp yetmezliği	Flekainid / Dizopiramid
Sinus veya AVN disfonksiyonu	Dijital / beta-blokör/ verapamil, diltiazem / amiodaron
WPW sendromu	Verapamil, diltiazem / dijital
Infranodal ileti bozukluğu	Na-blokörleri / amiodaron
Aort stenozu	Bretilyum
Mİ hikayesi	Flekainid
Kardiyak transplant	Adenozin
Diyare	Kinidin
BPH ve glokom	Dizopiramid
Artrit	Prokainamid
Akciğer hastalığı	Amiodaron
Konstipasyon	Verapamil
Tremor	Meksiletin / tokainid
Astım / hipoglisemi / periferik vasküler hastalık	Beta-blokör / propafenon

- **PR intervalini en fazla uzatan:** AV düğümün iletkenliğini en fazla baskılayan **adenozindir**.
- **QRS kompleksinin süresini en fazla uzatan:** Na kanallarını en güçlü bloke eden, dolayısıyla depolarizasyonu en fazla baskılayan **flekainiddir**.
- **QT intervalini en fazla uzatan:** Aksiyon potansiyeli süresini en fazla uzatan **amiodarondur**.

- **Pacemaker aktivitesini etkilemeyen antiaritmikler:** Adenozin, dofetilid, vernakalant ve ibutilid.
- **Sinoatriyal nod hızını etkilemeyenler:** Flekainid, lidokain, meksiletin, morisizindir.
- **AV nod refrakter periyodunu etkilemeyenler:** Lidokain, meksiletin ve morisizindir.
- **TREC süresi:** Antiaritmik ilaçların bağlandıkları iyon kanalımdan ayrılma hızına T-recovery (Trec) süresi denir. **TREC süresi en kısa olan antiaritmik lidokain** (0,1 sn), **en uzun olan ise flekainid ve fenitoinidir** (11 sn).

ANTIARİTMİK İLAÇ SEÇİMİ

Supraventriküler (= Atrial) Aritmilerde

- Adenozin (En etkili)
- Verapamil, diltiazem
- Beta blokörler (esmolol, propranolol, metoprolol, sotalol)
- Vernakalant (multikanal blokör)
- Kalp glikozidleri (atriyal fibrilasyon, flutter)
- Edrofonyum

Ventriküler Acil Aritmi Tedavisi

- Amiodaron (günümüzde ilk tercih)
- Lidokain / Prokainamid

Bradikardilerde

- Antimuskarinik etki ile kalbi hızlandıran: **Atropin**
- Semptomatik etki ile kalbi hızlandıran: **İzoproterenol**

Torsades de pointes tedavisi

- Akut tedavi: IV MgSO₄ veya isoproterenol;
- Kronik tedavi: Beta blokör kullanılır.
- En etkili tedavi geçici pacemaker takılmasıdır.

Antiaritmik ilaçların farmakolojik özellikleri

İlaç	SA nodal hız etkisi	AV nodal refrakter period etkisi	PR interval	QRS süresi	QT interval	Supraventriküler ritimler	Ventriküler ritimler	Yanı ömür
Adenosin	↑↓	↓↓↓	↓↓↓	0	0	++++	?	<10 saniye
Amiodaron	↑↑	↓↓	Değişken	↓	↓↓↓	+++	+++	(haftalar)
Diltiazem	↑↓	↓↓	↓	0	0	+++	-	4-8 saat
Disopiramid	↓↑, 1, 2	↓↑	↓↑	0	↓↓	++	-	7-8 saat
Dofetilid	↑(?)	0	0	0	↓↓	++	-	7 saat
Dronedaron					↓	+++	-	24 saat
Esmolol	↑↑	↓↓	↓↓	0	0	+	+	10 dakika
Flekainid	yok, ↑	↓	↓	↓↓↓	0	+3	++++	20 saat
Ibutilid	↑(?)	0	0	0	↓↓	++	?	6 saat
Lidokain	Yok	Yok	0	0	0	Yok	+++	1-2 saat
Meksiletin	Yok	Yok	0	0	0	Yok	+++	12 saat
Prokainamid	↑	↓↑	↓↑	↓↓	↓↓	+	+++	3-4 saat
Propafenon	0, ↑	↓	↓	↓↓↓	0	+	+++	5-7 saat
Propranolol	↑↑	↓↓	↓↓	0	0	+	+	5 saat
Kinidin	↓↑, 1, 2	↓↑	↓↑	↓↓	↓↓	+	+++	6 saat
Sotalol	↑↑	↓↓	↓↓	0	↓↓↓	+++	+++	7 saat
Verapamil	↑↑	↓↓	↓↓	0	0	+++	-	7 saat
Vernakalant		↓	↓			+++	-	2 saat

1. Hasta sinüs nodunu süprese edebilir.
2. Antikolinergik ve direkt depresan etki
3. Özellikle Wolff-Parkinson-White sendromunda
4. Djiitalin neden olduğu atriyal aritmide etkili olabilir.
5. Aktif metabolizminin yarı ömrü daha uzun

SPOT BİLGİLER

- Grup 1 antiaritmik ilaçlar hangi kanalı bloke eder... Sodyum
- Grup 1a ve 1c sodyuma ek olarak potasyum kanalını da bloke eder
- Grup 2 beta blokaşı yapar
- Grup 3 K kanalı blokaşı yapar
- Grup 4 kalsiyum kanal blokaşı yapar
- K kanalı bloke olunca... Aksiyon potansiyeli (QT) uzar, QT uzaması nedeniyle polimorfik ventriküler taşikardi (torsades de pointes) oluşabilir
- Aksiyon potansiyeli süresini uzatan... Grup 1a ve 3
- K kanal blokaşı yapmasına rağmen aksiyon potansiyeli süresini uzatmayan... Grup 1c
- Grup 1a'nın üyeleri... Kinidin, prokainamid, dizopiramid
- Grup 1a'ın özelliği... Antikolinergik yan etki ve kardiyak depresyon
- Torsades de pointes gelişen hastalarda en önemli tedavi yöntemi... Geçici kalp pili takılması

- Kinidin'in en sık oluşturduğu yan etki... Diyare
- Kinidin'in diğer yan etkileri... Çinkonizm (kulak çınlaması, işitme kaybı, kusma, görme bozuklukları...), senkop, tromboziteopeni, düşük dozlarda taşikardi, yüksek dozlarda bradikardi
- Önce bradikardi (düşük dozda), sonra taşikardi (yüksek dozda) yapan ilaçlar... Atropin, süksinilkolin, dijitaller
- Yavaş asetilleyicilerde lüpus oluşturan anti-aritmik ilaç... Prokainamid
- KKY, BPH ve glokom da kontrendike olan antiaritmik ilaç... Dizopiramid
- En dar spektrumlu ve kalbe toksik etkisi en az olan antiaritmik... Lidokain
- Lidokain endikasyonları... MI, TAB ve Dijital zehirlenmesi
- Lidokain kullanan hastalarda en erken ortaya çıkan toksikasyon belirtisi... Nistagmus

- Oral yolla kullanılan, yapı olarak lidokaine benzeyen... Meksiletin
- En güçlü sodyum kanal blokaşı yapan antiaritmikler... IC grubu
- EKG'de QRS mesafesini en fazla uzatan antiaritmikler... IC grubu (Flekainid)
- Miyokard infarktüsü geçirenlerde kontrendike olan anti-aritmik ilaç... IC (Flekainid)
- Grup III antiaritmik ilaçlar... Amiodaron, Dronedaron, Selivaron, Sotalol...

SORULAR

- En geniş spektrumlu ve en uzun etki süreli antiaritmik, Ventriküler fibrilasyon tedavisinde ilk tercih olan, aksiyon potansiyeli süresini, QT aralığını en fazla uzatan antiaritmik... Amiodaron

Amiodaronun yan etkileri... Pulmoner fibrozis, tiroid fonksiyon bozuklukları, korneada mikropasite, ciltte mavi diskolorasyon, karaciğer fonksiyon bozukluğu

Pulmoner fibrozis oluşturan antiaritmikler... Amiodaron

İyot grubu uzaklaştırılmış ve bu sayede tiroid ve ultimoner toksisiteye yol açmayan amiodaron analogları... Dronedaron ve Selivaron

Potasyum kanal ve beta reseptör blokörü olan antiaritmik... Sotalol

QT aralığını uzatan beta blokör... Sotalol

SVT tedavisinde ilk tercih ve en etkili olan, astım da kontrendike olan, transplante kalpte asistoli oluşturan antiaritmik... Adenozin

En kısa etki süresi ve AV düğümü iletimini en fazla baskılayan (EKG'de PR mesafesini en fazla uzatan) antiaritmik... Adenozin

Pace maker aktivitesini etkilemeyen antiaritmik ilaçlar... Adenozin, dofetilid, vernekalant, ibutilid
- Aşağıda ilaç ve EKG'ye etkileri eşleştirilmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Metoprolol → PR aralığında uzama
B) Flekainid → QT aralığında kısalma
C) Kinidin → QRS aralığında uzama
D) Verapamil → PR aralığında uzama
E) Lidokain → EKG üzerinde minimal etkiler oluşturur

Doğru cevap: B
- Antiaritmik ilaç-etki eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Adenozin → Potasyum kanal aktivatörü
B) Verapamil → L tipi kalsiyum kanal blokaşı
C) Prokainamid → Sodyum ve potasyum kanal blokaşı
D) Lidokain → Potasyum kanal blokaşı ve Sodyum kanal aktivatörü
E) Ibutilid → Potasyum kanal blokaşı

Doğru cevap: D

- Yukarıdaki antiaritmik ilaç ve grubu eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?
- A) I ve II
C) I ve V
B) I ve III
D) II ve IV
E) III, IV ve V
- Doğru cevap: A

2. Aşağıda ilaç ve EKG'ye etkileri eşleştirilmelerinden hangisi yanlıştır?

4. Benign prostat hiperplazisi ve glokoma olan bir hastada, aşağıdaki antitritmik ilaçlardan hangisi kullanılmamalıdır?

- A) Digoksin
B) Disipiramid
C) Verapamil
D) Propafenon
E) Kinidin

Doğru cevap: B

5. Lidokain ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Digoksin ve Trisiklik antidepressan intoksikasyonunda kullanılır

- B) Oral kullanılır
C) Ventriküler aritmilerde kullanılır
D) Lokal anestezi etkisi vardır
E) Karaciğerde metabolize olur

Doğru cevap: B

6. Aşağıdaki antitritmik ilaçlardan hangisi atriyoventriküler düğümü etkileyerek refrakter periyodun uzamasına neden olmaz?

- A) Adenozin
B) Meksiletin
C) Sotalol
D) Verapamil
E) Propranolol

Doğru cevap: B

7. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi supraventriküler taşikardilerde kullanılmaz?

- A) Digoksin
B) Adenozin
C) Lidokain
D) Propranolol
E) Verapamil

Doğru cevap: C

8.

- I. Amiodaron
II. Dronedaron
III. Prokainamid
IV. Propafenon
V. Vernakalant

Yukarıdaki antitritmik ilaçlardan hangileri ventriküler taşikardinin medikal tedavisinde kullanılır?

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

Doğru cevap: B

9. Aşağıdaki antitritmik ilaçlardan hangisi "pacemaker" aktivitesini etkilemez?

- A) Amiodaron
B) Diltiazem
C) Adenozin
D) Lidokain
E) Sotalol

Doğru cevap: C

10. Aşağıdaki kalsiyum kanal blokörlerinden hangisinin atriyoventriküler düğümdeki etkisi en güçlüdür?

- A) Nikardipin
B) Verapamil
C) Amlodipin
D) Nifedipin
E) Nimodipin

Doğru cevap: B

11. Aşağıdaki antitritmik ilaç-kontrendikasyon eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- A) Adenozin-Kardiyak transplant
B) Dizopiramid-BPH
C) Flekainid-Kalp yetmezliği
D) Kinidin-Kabızlık
E) Prokainamid-Artrit

Doğru cevap: D

12. Acil servise aritmi ön tanısıyla getirilen hastanın hikayesinde antiagregan ilaç dipiridamol kullandığı tespit edilmiştir. Hastaya uygulanan anti-ritmik tedavisi sırasında hastanın göğsünde yanma, nefes almasında zorluk ve yüksek dereceli atriyoventriküler blokaj tespit edilmiştir.

- A) Magnezium
B) Meksiletin
C) Lidokain
D) Moriszin
E) Adenozin

Doğru cevap: E

13. Bir polimorfik ventriküler taşikardi türü olan "torsades de pointes" in önlenmesinde ve akut tedavisinde intravenöz yoldan kullanılan antitritmik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Sotalol
B) Dizopiramid
C) Ibutilid
D) Adenozin
E) Magnezium sülfat

Doğru cevap: E

14. Aşağıdaki antitritmik ilaç ve yan etki eşleştirmelerinden hangisi doğru değildir?

- A) Kinidin – Trombositopeni
B) Prokainamid – Agranülositoz
C) Verapamil – Diyare
D) Meksiletin – Tremor
E) Adenozin – Bronkokonstriksiyon

Doğru cevap: C

15. Amiodaron ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) En uzun ve en geniş spektrumlu antitritmik ilaçtır.
B) Ventriküler fibrilasyonda ilk tercih antitritmik ilaçtır.
C) Pulmoner fibrozis oluşturmaz.
D) QT'yi en fazla uzatan antitritmik ilaçtır.
E) Karaciğerde mikrozomal enzimleri indükler.

Doğru cevap: E

16. Aşağıdakilerden hangisi amiodaronun yan etkilerinden değildir?

- A) Pulmoner fibrozis
B) Tiroid fonksiyon bozukluğu
C) Cilite mavi diskolorizasyon
D) Glokom
E) Korneada mikrodopozitler

Doğru cevap: D

17. Akut atriyal fibrilasyon atagi sonlandırmasında kullanılan göklu iyon kanali (multi kanal) blokleri antitritmik asgıdakilerden hangisidir?

- A) Adenozin
B) Sotalol
C) Lidokain
D) Ibutilid
E) Vernakalant

Doğru cevap: E

18. Aşağıdaki hangi antitritmik karşında uygun hasta profili ile birlikte verilmiştir?

- A) Adenozin – kalp transplantasyonu olan hasta
B) Dronedaron – kalici atrial fibrilasyon olan hasta
C) Prokainamid – uzun QT sendromu olan hasta
D) Verapamil – Wolff Parkinson White sendromu olan hasta
E) Amiodaron – kalp yetmezligi olan hasta

Doğru cevap: E

ANTIANGİNAL İLAÇLAR

PATOFİZYOLOJİ

- **Kalbin oksijen tüketiminin temel belirleyicileri:** Kalp atım sayısı, kalp kasının kontraktilitesi ve ventriküler duvar stresidir.

- **Ventriküler duvar stres:** Ventrikülün volumü, ventrikül içi basınç ve ventrikül duvar kalınlığı ile tanımlanır. Ventriküler duvar stres preload ve afterload tarafından etkilenir.

Myokard oksijen tüketiminin belirleyicileri

1. Ventrikül duvar stres (ventrikül volumü, ventrikül kalınlığı, intraventriküler basınç)
2. Miyokard kontraktilitesi
3. Kalp atım sayısı

ANTIANGİNAL ETKİNİN MEKANİZMALARI

- 1) **Koroner arterlerde vazodilatasyon:** Ca kanal blokörleri ve nitratlar

- 2) **Kalbin pre ve afterload'unu azaltarak yaptığı işin azaltılması:** Hem arteriyoller hem de venüller genişletebilen ilaçlar, hem venöz dönüşü azaltarak hem de aort içindeki basıncı düşürüp kalbin sistolede yemesi gereken yükü azaltarak, miyokardın oksijen gereksinimini düşürürler.

- 3) **Kalp üzerindeki sempatik tonusun azaltılması:** B-adrenerjik blokörler bu etki ile oksijen gereksinimini düşürürler.

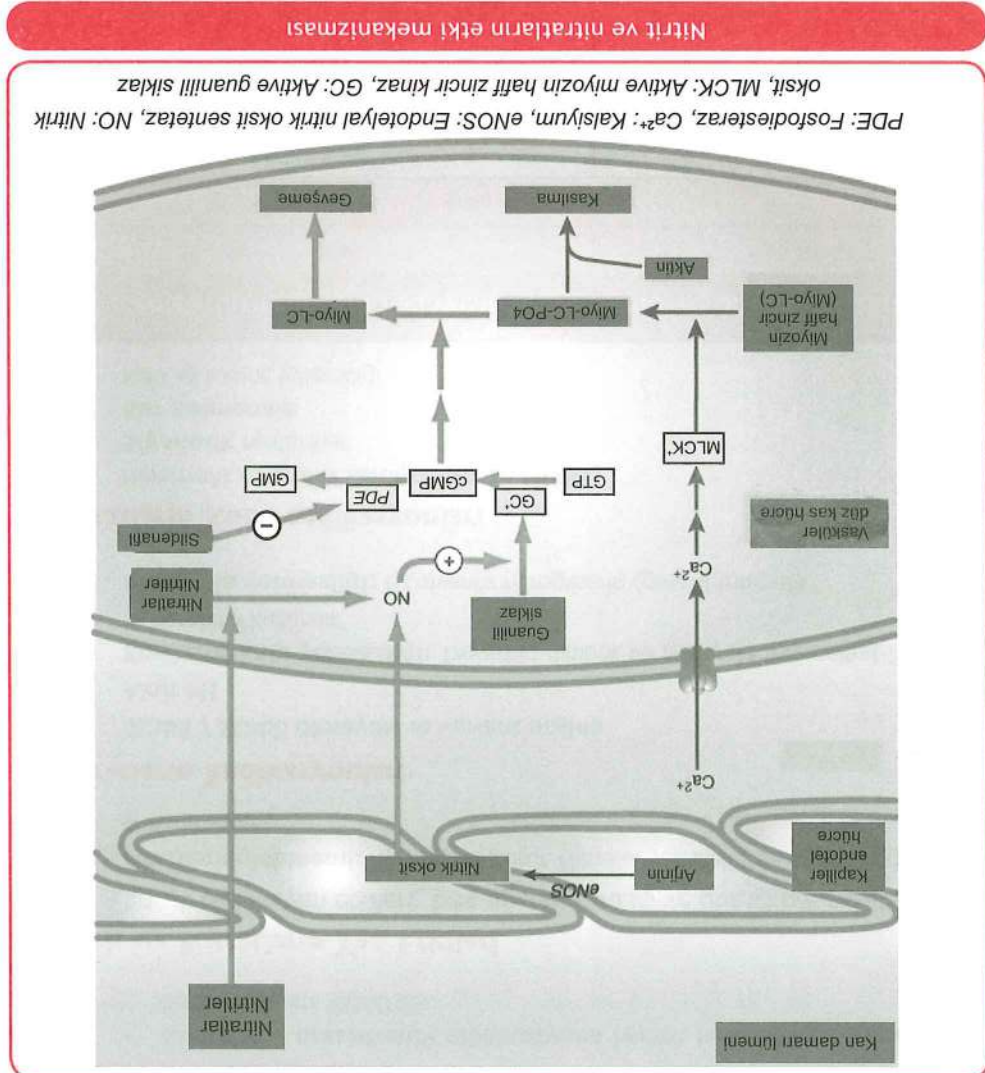
ANTIANGİNAL ETKİLİ İLAÇLAR

Antianginal ilaçlar

- Nitratlar
- β -blokörler
- Ca kanal blokörler
- Ranolazin
- Ivabradin
- Trimetazidin
- Molsidomin
- Nikorandil
- Kromokalin

ORGANİK NİTRATLAR

- **Düz kas hücreleri içine girerler ve S-nitrozotiol türlerine dönüşürler.** Bu dönüşüm (metabolizma) sırasında NO oluşur.
- NO solüblü guanilat siklaz enzimini aktive eder ve cGMP sentezine yol açıp **deksforilasyona** bağlı dilatasyon oluşturur.
- **Venleri arterlere göre daha çok geçirirler.** Antianginal olarak asıl etki **venodilatasyon**dur. Nitratlar şiddetli **refleks taşikardi** oluşturabilir. Bu ilaçlar, refleks taşikardiyi önlemek için bir **β -blokör ile kullanılmamalıdır.**
- **Nitratların etkisine hızla tolerans gelişir.**
- Bazı nitratlar oral kullanımda karaciğerde önemli oranda presistemik eliminasyona uğrarlar ve biyoyararlanımları düşüktür. Bu nedenle **nitrogliserin ve isosorbid dinitrat; sublingual yolla kullanılır.**



Nitratların etki süreleri

İlaç	Etki süresi
Kısa etkili	
• NG (nitrogliceril=gliseril trinitrat) (sublingual)	• 10-30 dak
• İzosorbid dinitrat (sublingual)	• 1,5-2 saat
• Amil nitrit (inhaler)	• 3-5 dakika (en kısa etkili)
Uzun etkili	
• NG (oral, kontrollü salınım) (BY %10)	• 6-8 saat
• NG (yavaş salınımlı transdermal, TTS)	• 8-10 saat (uzun etkili)
• İzosorbid mononitrat (oral)	• 6-10 saat (uzun etkili)
• Pentaeritrol tetranitrat (PETN)	• 10-12 saat (en uzun etkili)

Amilnitrit

- En kısa etkili nitratdır.
- İnhalasyonla kullanılır.

İzosorbid mononitrat

- Karaciğerde **presistemik eliminasyona** hemen hemen **hiç uğramaz**. Oral biyoyararlanımı %100'dür.

Nitrit ve Nitratların Yan Etkileri

- En sık oluşan yan etkileri; **baş ağrısı**, kafa içi ve göz içi basınç artışı
- **Methemoglobinemi**: Nitritler oluşturur. Nitratlar yetişkinlerde methemoglobinemini oluşturmazlar.

Nitratların Endikasyonları

- **Stabil / Stabil olmayan ve variant anjina**
- **Akut MI**
- **Konjestif kalp yetmezliği**: İzosorbid dinitrat ve izosorbid mononitrat-hidralazin ile kombine kullanılır.
- **Akut kalp yetmezliği**: İntravenöz nitrogliserin (gliseril trinitrat)

Nitratların Kontrendikasyonları

- Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati (IHSS)
- **Siyanotik** hastalıklar
- **Kor pulmonale**
- Kafa içi basınç yüksekliği

Nitratların anjina tedavisindeki olumlu ve olumsuz etkileri	
Etki	Sonuç
Olumlu etkiler	
• Azalmış ventrikül hacmi	• Azalmış miyokard oksijen ihtiyacı
• Azalmış arteriyel basınç	• Koroner spazmı önleme
• Azalmış ejeksiyon süresi	• Koroner arterlerde vazodilatasyon
• Azalmış sol ventrikül diastolik basınç	• Artmış subendokardiyal perfüzyon
Olumsuz etkiler	
• Refleks taşikardi ve kontraktilite artışı	• Artmış miyokard oksijen ihtiyacı
• Taşikardiye bağlı diastolik perfüzyon	• Azalmış koroner perfüzyon
• Azalmış diastol sonu volümünde ve ejeksiyon süresinde artış gibi istenmeyen etkiler de oluşturabilirler. Bu durumda nitratlarla kombine edilmeleri anjina üzerindeki zararlı etkilerini dengeleyebilir.	

BETA BLOKÖRLER

- **Beta-1 selektif ve ISA (negatif)** olanlar tercih edilir.
- **Antianjinal etki mekanizmalarını** kalp atım sayısı, kontraktilite ve kan basıncını azaltarak oluştururlar. Bu etkiler sonucu kalbin oksijen tüketimini baskırlar. Koronerlerin **diastolde dolma süresinde artış** meydana gelir (bradikardi yaptıkları için).
- β blokörler anjina **diastol sonu volümünde ve ejeksiyon süresinde artış gibi istenmeyen etkiler** de oluşturabilirler. Bu durumda nitratlarla kombine edilmeleri anjina üzerindeki zararlı etkilerini dengeleyebilir.
- **Kontrendikasyonları**
- Koroner damarlarda konstriksiyon yapıtlarından **variant anjina** (vazospastik anjina) **kullanılmaları kontrendikedir**.

KALSIYUM KANAL BLOKÖRLERİ

- Antianjinal etkinin mekanizması; beta blokörlerle benzer. Ancak farklı olarak koroner vazodilatasyon ortaya çıkartırlar.
- Koroner arter spazmını önlerler ve bu nedenle **variant anjina**da kullanılırlar.

Anjina tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler etkileri					
Etki	Morfin	Nitrat	Verapamil	Beta blokör	Nitrat + beta blokör veya nitrat + Ca ²⁺ kanal blokörü
Kalp atım hızı	Bradikardi	Refleks taşikardi	Bradikardi	Bradikardi	Azalma
Inotropi	Etkilemez	Refleks artış	Baskılar	Baskılar	Değişmez
Kan Basıncı	Azaltır	Azaltır	Azaltır	Azaltır	Azalma
Diastol sonu hacim	Azaltır	Azaltır	Arttırır	Arttırır	Değişmez veya azalır
Oksijen tüketimi	Azaltır	Azaltır	Azaltır	Azaltır	Azaltır
Ejeksiyon süresi		Azalma	Artış	Artış	Değişmez

IVABRADİN

- Kalpte sinüs düğümünde bulunan hiperpolarizasyon ile açılan Na kanallarının (IfNa / hiperpolarizasyon ile açılan Na / katyon kanal) spesifik inhibitörüdür. Kalpte kontraktileite ve kardiyak iletiyi etkilemeden **kalp hızını izole olarak düşürülebilen bir ilaçtır.**
- Kalp yetmezliği tedavisinde de kullanımı mevcuttur.
- Antiaritmik olarak sinüs taşikardilerinde de kullanılır.

RANOLAZİN

- **Geç sodyum kanallarını baskılayarak**, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu ve kardiyak kontraktileiteyi baskılar. Kalbin iş yükünü azaltır. Atriyal ve ventriküler aritmileri baskılar.

TRIMETAZİDİN

- **PfOx inhibitörü** olan metabolik modülatör bir ilaçtır.
- Miyokarda yağ asidi oksidasyon yolğını kısmi olarak inhibe eder ve kalbin oksijen tüketiminde azalma yaratarak antianjinal etkiler oluşturur.

PERHEKSİLİN

- Anjina tedavisinde **trimetazidine benzer etki** gösterir, ve ona göre daha güçlü şekilde yağ asidi oksidasyonunu glukoz oksidasyonuna yolğına kaydırır.
- **Hepatotoksiste** ve **periferik nöropati** yapabilir.

NIKORANDİL

- Hem **NO** salınımına yol açar, hem de **K kanal açıcı** etkisi bulunmaktadır.

MOLSİDOMİN

- **Nitratlar gibi** düz kaslarda guanilat siklaz enzimini aktive ederek düz kasları gevşetir.

FASUDİL

- **Rho-kinaz inhibisyonu** sonucu koroner vazokonstriksiyonu engeller.

Anjina ile birlikte ek patoloji varlığında ilaç tercihi

İYİ TERCİHLER		KÖTÜ TERCİHLER	
Beta Blokörlər • Hipertansiyon • Migren • Hipertiroidi • Sinüs taşikardisi • Kalp yetmezliğinde ejeksiyon fraksiyonu %40'dan fazla olan hastalar • DM (selektif beta blokörlər tercih edilir)		Beta Blokörlər • Astım, KOAH • Raynaud sendromu • Periferik damar hastalığı • Sinüs bradikardisi	
Ca Kanal Blokörləri • Astım, KOAH • Atrial fibrilasyon		Nitratlar • Hipertrofik kardiyomiopati	
Uzun Etkili Yavaş Salımlı DHP Grubu Ca Kanal Antag. • Raynaud sendromu • Sinüs bradikardisi • Depresyon • Aort yetmezliği, mitral yetmezlik ve kalp yetmezliğinde ejeksiyon fraksiyonu %40'tan fazla olan hastalarda • AV blok		DHP* Grubu Ca Kanal Antagonistleri • Hipertrofik kardiyomiopati	Verapamil / Diltiazem • Sinüs bradikardisi • AV blok
* DHP: Dihidropiridin grubu vazoselektif kalsiyum kanal blokörləri (nifedipin, felodipin vb.)			

DISLİPİDEMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Lipoprotein sentezini azaltan ilaçlar	• Statinler • Gemfibrozil • Klorfibrat • Nikotinic asid • Probukol
Lipoprotein katabolizmasını artıran ilaçlar	• Kolestiramin • Neomisin • Desktrotiroksin • Östrojenler • Psyllium
Diğerleri	• Orlistat • Ezetimib

HMG-KOA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ (STATİNER)

- **HMGKOA redüktaz enziminin inhibitörleridir.** Kolesterol sentezinin ilk basamağını katalizleyen enzimi bloke ederler. Bu basamak aynı zamanda hız kısıtlayıcı basamaktır. Fluvastatin ve pravastatin harig bütün statinlerin metabolitleri belli oranda **HMGKOA redüktaz enzim inhibitörlerini oluşturmurlar.**
- **Karaciğerde LDL reseptörlerini artırır.**
- Kolesterol ve trigliserit düzeyini düşürürler.
- **LDL düşürücü etkileri güçlüdür.**
- Kolesterol sentezi genellikle geceleri olduğu için uzun etkili olan **atorvastatin** ve **rosuvastatin** haricinde geri kalan statinleri akşamdan sonra dozlamak en uygundur.
- **Lovastatin / Simvastatin**
- **On ilaçtır.** Santral sinir sistemine geçebilir.

Atorvastatin

- Uzun etkilidir.
- Antioksidan etkileri de vardır.

Fluvastatin

- En kısa etkili statindir.
- Biyoyararlanımı en yüksektir.

Rosuvastatin

- En uzun etkili statindir.

- En potent statindir.

- HDL'yi en fazla arttırandır (statinler arasında)
- Metabolizmasında CYP3A4'un yeri yoktur.

Pravastatin

- Karaciğerde CYP enzimleri ile metabolize edilmeden idrarla atıldığı için **metabolizma düzeyinde ilaç etkileşimine girmez.**

Pitavastatin

- **Minimal CYP2C9 ile metabolize olduğundan, metabolizma düzeyinde ilaç etkileşimi daha düşüktür (= Rosuvastatin gibi).**

Mevastatin**Statinlerin Yan Etkileri**

- **Rabdomiyoliz, miyopati ve yaygın miyali oluşturabilirler** (amiodaron ve verapamil tarafından plazma düzeyi artırıldığı için, birlikte kullanıldığında miyopati riski artabilir). **Kreatin kinaz** yüksekliliği oluştururlar.
- En sık görülen yan etkileri GIS intoleransidir.
- Hepatotoksiktir.
- Teratojenik etkilidir.

FİBRİK ASİT TÜREVLERİ

- Nükleus reseptör ailesine ait **Peroxisome Proliferator-Activated Reseptör'lerin (PPAR) a subunitine** bağlanıp aşağıdaki etkileri meydana getirir (Apo A1 –A2'yi artırır, Apo C3'ü baskılar).
- **Endotel bağımlı lipoprotein lipaz sentezini** artırır. Ayrıca **hormon bağımlı lipazı da inhibe ederler.**
- **Hipertiglisidemilerde ilk tercih edilecek ilaçlardır.**
- **Gebelikte, emzirmede ve çocuklarda kontrendikedirler.**
- Nadiren miyopati, rabdomiyoliz, antikoagülan aktivite artışı, aritmi, hipokalemi ve GIS semptomları oluşturabilirler.

Gemfibrozil

- En kısa etkilidir.

Fenofibrat

- En uzun etkilidir. Fibratlar statinlerle miyopati riskini artırır, bu durumda fenofibrat tercih edilir.

Klofibrat

- **Antiagregan ve antikoagülan etkilidir.** Safra kesesi taşı oluşturmaz.

Bezafibrat / Ciprofibrat / Simfibrat

NİKOTİNİK ASİT

- Primer etkisi; yağ dokusunda lipazı inhibe etmesi ve sonuç olarak karaciğerde VLDL sentezini azaltmasıdır. VLDL'de azalma sonucu plazma LDL düzeyi de düşer.
- Lipoprotein lipaz aktivitesini artırır.
- En aterosjenik lipoprotein olan lipoprotein (a) düzeyini düşürür.
- En geniş spektrumlu hipolipidemik ilaçtır.
- HDL düzeyini artırmak için en etkili ajandır.

Nikotinik Asidin Yan Etkileri

- Nikotinik asid, belirgin vazodilatasyon yapar. Flushing, kasinti ve akantozis niğrikans oluşturmaktadır. Yaptığı flushing nedeniyle; kahve, gay ve alkollü ile birlikte alınmamalıdır.
- Peptik ülser aktivasyonu
- Hepatit ve kolestatik tipte sarılık
- Toksik ambliyopi ve makulopati, atriyal aritmiler
- Karaciğer hastalığı ve peptik ülseri olanlar, diyabetli (karbonhidratlara toleransını azaltır ve hiperglisemi yapar) hastalarda kullanımı kontrendikedir.
- Hipertansiyon oluşturmaz ve gut ataklarını arttırabilir.
- Teratojenik olabilir (yüksek dozda hayvanlarda teratojenite görülmüştür).

SAFRA ASİDİ BAĞLAYAN REÇİNELER

(Kolestiramin / Kolestipol / Kolessevelam / Kolestilan)

- Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımını keserek bunların feçsle itirahını artırır. Bu kayıp kolesterolün safra asitlerine dönüşümünde artışa ve itirahına yol açar.
- Karaciğerde LDL reseptörlerini artırır. LDL azalır. Trigliserit %20 artar.
- GİS'ten emilime uğramadıkları için; gebelikte ve göcuklarda kullanılabilecek olan tek kolesterol düşürücü ilaçlardır.
- Tip II'da kullanılırlar. Ayrıca safra asitlerine bağlı kasinti, digital toksisitesi, diyabetik diyare ve psödomembranöz enterokolit tedavisinde de kullanılırlar.
- Reçinelerin Yan Etkileri: Konstipasyon, gışkinlik, vitamin K malabsorbsiyonu, hipoprotrombinemi, hiperkloremik asidoz.
- İlaç etkileşimi: Pek çok ilacın gastrointestinal sistemden absorbsiyonunu azaltabilirler (kolessevelam hariç).

EZETİMİB

- Kolesterol transport proteini olan NPC1L1 (Niemann-Pick C1-İlke 1 proteini) bağırsakta inhibe ederek duodenunda kolesterol absorbsiyonunu baskılar. Karaciğerde kolesterol sentezini ve LDL reseptör sayısını artırır.
- Statinlere karşı direnç varsa veya statinlerin tek başına yetersiz kaldığı lipit yüksekliklerinin tedavisinde kullanılır.
- Ezetimibin statinlerle kombinasyonu LDL'yi daha da azaltır. Bu kombinasyonda statin dozu düşürülür ve miyopati riski azalır.

KOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEİN (CETP) İNHİBİTÖRLERİ

Torcetrapib / Anacetrapib / Dalscetrapib

- HDL'deki kolesterolü LDL ve VLDL'ye transfer eden protein (kolesterol ester transfer protein-CETP) inhibitörüdür.
- Torcetrapib HDL seviyesini %45-60 oranında artırır. Ancak kardiyovasküler yan etkileri nedeni ile torcetrapib'in klinik çalışmalarına son verilmiştir.

ICOSAPENT ETİL / OMEGA-3

- İcosapentil etil; **Omega 3 yağ asidi EPA'nın** (eikosapentaenoik asidin) etil esteridir.
- VLDL düzeyini azaltır. Hipertrigliseridemi tedavisinde kullanılır.
- Trigliserid seviyesi azalırken, **LDL seviyesinde artışa** neden olabilir. Bu nedenle tip IIa hiperlipoproteinemide kontrendikedir.
- Artrajji ve kanama zamanında uzama oluşturmaz.

LOMITAPID

- **Mikrozomal trigliserid transfer proteini** (MTP) inhibe ederek VLDL sentezini baskılar.
- Ailesel hiperkolesterolemi tedavisinde LDL'yi azaltmak için kullanılır.

MIPOMERSEN SODYUM

- **Apo B100** sentezini baskılayan antisense oligonükleotiddir.
- Homozigot ailesel hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılır. **Lipoprotein (a)** ve LDL'yi azaltır.

EVOLOKUMAB, ALİROKUMAB

- Hepatositlerde LDL reseptörlerini yıkan PCSK9 (proprotein konvertaz subtilisin/ keksin tip 9)'un inhibitörleridir. LDL reseptör katabolizmasını inhibe ederler. 2 haftada 1 kez subkutan yolla kullanılırlar.
- LDL seviyesinde %70 azalma oluşturan lipit düşürücülerdir. **Trigliserid ve lipoprotein (a)** seviyelerinde de azalma oluşturmaz.

SEBELİPAZ ALFA

- Lizozomal asit lipaz eksikliğinde ve Wolman hastalığında, karaciğerde kolesterol esterleri birikir. Hepatomegali, fibrozis, LDL artışı, HDL azalışı gözlenir. Sebelipaz alfa, rekombinan enzim preparatıdır. Kolesterol esterlerin hidrolize etmek amacıyla kullanılır.

Hiperlipidemi Tedavisi

Hastalık	Lipit Profili	Tedavi
Primer şilomikronemi	Şilomikron ve VLDL %	Diyet / Niasin / Fibrat
Ailesel hipertrigliseridemi	VLDL ve şilomikron %	Fibrat / Niasin
Ailesel kombine hipertrigliproteinemi	VLDL ve LDL %	Statin / Fibrat / Niasin
Ailesel disbetalipoproteinemi	VLDL ve şilomikron %	Fibrat / Niasin
Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi	LDL %	Statin / Reçine / Niasin / Ezetimib
Homozigot ailesel hiperkolesterolemi	LDL %	Statin / Niasin / Ezetimib / Lomitapid / Mipomersen / PCSK9 inhibitörleri
Ailesel ligand-defektif Apo B	LDL %	Statin / Niasin / Ezetimib
Hiperlipoprotein (a)	Lp(a) %	Niasin

Hipolipidemik ilaçlar

	LDL	HDL	Trigliserid	Lipoprotein a
Statin	%60 ↑	%9 ↓	%25 ↑	φ
Fibrat	%10 ↓ ↑	%30 ↓	%50 ↑	φ
Niasin	%30 ↑	%40 ↓	%25-50 ↑	↑
Evolokumab / Alirokumab	%70 ↑		↑	↑

Organik nitratların etki mekanizması nedir...
Düz kas hücreleri içine girerler ve 5- nitrozoetil türevlerine dönüşürler. Bu dönüşüm sırasında NO ve siyanür salınır.

En kısa etkili nitrat... Amilnitrit

En uzun etkili nitrat... Penta eritriol tetranitrat (PETN)

Variant anjina tedavisinde ilk tercih olarak kullanılan... Ca^{2+} kanal blokörleri

Anjina tedavisinde kullanılan ilaçlardan hangisinin etkisine karşı sıklıkla tolerans gelişir... Nitratlar

Nitratların en sık görülen yan etkisi... Baş ağrısı

Beta blokörlerin anjina tedavisindeki etki mekanizması... Sempatolitik etki ile kalbin oksijen tüketimini azaltır.

Kalpste sinus düğümünde bulunan If-Na⁺ akımının spesifik inhibitörü olan ve anjina tedavisinde kullanılan ilaç... İvabradin

Statinlerin etki mekanizması... HMG coA redüktaz enzim inhibisyonu ve karaciğerde LDL reseptör sayısında artış

Ön-ilaç olan statin... Lovastatin, simvastatin

En kısa etkili statin... Fluvastatin

En uzun etkili statin... Rosuvastatin, Atorvastatin

Antikoksidan etkili statin... Atorvastatin

Santrel sinir sistemine geçebilen statin türevleri... Lovastatin, simvastatin

En uzun etkili, HDL yi en fazla artıran ve en potent statin... Rosuvastatin

Peroxisom proliferator-activated receptor (PPAR) agonisti olan hipolipidemikler... Fibratik asit türevleri

Trigliserit yüksekliliğinde ilk tercih... Fibratik asit türevleri

En kısa etki süreli fibratik asit türevi... Gemfibrozil

En uzun etki süreli fibratik asit türevi... Fenofibrat

Yağ dokusunda hormona duyarlı lipazı inhibe eden ve lipoprotein lipaz aktivitesini artıran hipolipidemik ilaç... Niasin (nikotinik asid)

Peptik ülser aktivasyonu yapan hipolipidemik... Niasin (nikotinik asid)

En geniş spektrumlu hipolipidemik... Niasin (nikotinik asid)

Safra asitini bağlayarak kolesterol düzeyini düşüren ve gebelerde hiperlipidemi tedavisinde

SORULAR

1. Nitrit ve nitratlar öncelikle aşağıdaki mekanizmalardan hangisiyle vasküler gevşemeye neden olurlar?
A) Endotel hücrelerinden nitrik oksit salgılatmaları
B) Damar düz kasında nitrik oksit sentezi indüklemeleri
C) Endojen nitrik oksit ile, peroksinitrit radikal oluşumların
D) Nitrik oksit yarı ömrünü uzatmaları
E) Metabolizmaları sonucu nitrik oksit açığa çıkarmaları
2. Nitrat bileşikleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?
A) Arteriollerdeki gevşetici etkisi venlerdekinden daha fazladır.
B) Etkileri nitrik oksit aracılığı ile olur.
C) Guanilat siklazı aktive ederler.
D) Tüm düz kaslar üzerine gevşetici etkileri vardır.
E) Miyokardın oksijen gereksinimini azaltırlar.
3. Organik nitratlar ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?
A) Adenilil siklazı stimüle ederler.
B) Kronik kullanımda tolerans önemli bir problemidir.
C) Intoksikasyonlarında toluidin mavisi kullanılır.
D) Asil etkileri koroner arterleri gevşetmezler.
E) Refleks taşikardiye neden olurlarsa nifedipin ile kombine edilirler.
4. Antianjinal etkisi en uzun süren nitrit/nitrat preparatı aşağıdakilerden hangisidir?
A) Nitrogliserin
B) Amil nitrit
C) Sublingual dinitrat
D) Oral izosorbit dinitrat
E) Pentaeritriol tetranitrat

Doğru cevap: E

Doğru cevap: B

Doğru cevap: A

Doğru cevap: E

- I. Kalp yetmezliği
II. Kor pulmonale
III. Miyokart infarktüsü
IV. İdiyopatik subaortik stenoz (IHSS)
V. Stabil anjina

Nitrogliserinin kontrendike olduğu durumlar

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

Doğru cevap: C

6. Aşağıdakilerden hangisi anjina tedavisinde kullanılan nitratların istenmeyen etkilerinden biridir?

- A) Ventrikül akm hacminde azalma
B) Arteriyal kan basıncında azalma
C) Refleks olarak kalp kasılmasında güçlenme
D) Kollateral kan akımında artma
E) Epikardiyal koroner arterlerde vazodilatasyon

Doğru cevap: C

7. Aşağıdakilerden hangisinin inhibisyonu antianjinal etkinlik oluşturmak için kullanılmamaz?

- A) Hiperventilasyonla açılan sodyum kanalı (ifNa)
B) Geç sodyum kanalı
C) Guanilat siklaz enzimi
D) Rho kinaz enzimi
E) Partial yağ asit oksidasyonu (FOX)

Doğru cevap: C

8. Aşağıdakilerden hangisi, antianjinal etkinliği olan ivabradinin etki mekanizmasıdır?

- A) Vazopressin inhibisyonu
B) Rho-kinaz inhibisyonu
C) ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının açılması
D) Hiperventilasyonla aktive olan katyon kanallarının inhibisyonu
E) Nitrik oksit oluşumu

Doğru cevap: D

9. Kalpte geç sodyum kanalını inhibe eden antianjinal ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Ivabradin
B) Amilofrit
C) Propranolol
D) Ranolazin
E) Fasudil

Doğru cevap: D

10. Fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin nitro vazodilatörlerle birlikte kullanılmamasının nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Kan basıncını aşırı düşürmeleri
B) Birtirinin metabolizmasını engellereyerek toksisite oluşturmaları
C) Birtirinin etkilerini engellemeleri
D) Aşırı nitrik oksit üretimine yol açmaları
E) Anjina pektoris tetiklemeleri

Doğru cevap: A

11. Anjina tedavisinde kullanılan beta blokörlerin oksijen tüketimini artırıcı yöndeki etkisi aşağıdaki şıklardan hangisinde verilmiştir?

- A) Negatif inotropik etki
B) Sol ventrikül diastol sonu volumünde artış
C) Negatif kronotropik etki
D) Arteriyal kan basıncı azalması
E) Sistolik kan basıncı azalması

Doğru cevap: B

Doğru cevap: E

Yükarıdaki ilaçlardan hangisi/hangileri karaciğer LDL reseptör yikimini baskılayan, proprotein konvertaz subtsitlin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörleridir?

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

18.

Doğru cevap: A

17. Dislipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Atorvastatin hepatositlerde LDL kolesterol reseptör ekspresyonunu azaltır.
B) Klorfat plazma trigliserid düzeylerini azaltır.
C) Kolestipol bağırsaklarda safra asidine bağlı kolesterol atılımını artırır.
D) Ezetimib bağırsaklarda kolesterol emilimini azaltır.
E) Niasin plazmada HDL kolesterol düzeylerini artırır.

Doğru cevap: B

16. Homozigot ailesel hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan ve apoB100 mRNA'sını hedefleyen antisense oligonükleotit aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Alirocumab
B) Mipomersen
C) Lomitapid
D) Anacetrapib
E) Ezetimib

Doğru cevap: C

15. Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaç ve etki eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Mipomersen – ApoB2mer antisense oligonükleotid
B) Lomitapid – Mikrozomal transfer protein inhibitörü
C) Atorvastatin – Karaciğer LDL reseptör ekspresyonunun inhibisyonu
D) Ezetimib – Niemann Pick C1 Like1 (NPC1L1) antagonist
E) Kolestipol – Safra asidi bağlayan reçine

Doğru cevap: C

14. HMG-CoA redüktaz inhibitörü kullanan bir hastada aşağıdakilerden hangisinin plazma seviyesinin yükselmesi daha olasıdır?

A) Tirozin hidroksilaz
B) Monoamin oksidaz
C) Kreatin kinaz
D) Alkalen fosfataz
E) Aldehit dehidrogenaz

Doğru cevap: B

13. Statinlerle ilgili olarak aşağıda verilenlerden hangisi yanlıştır?

A) Rosuvastatin en uzun etkili ve en potent olanıdır.
B) Atorvastatin en kısa etkili olanıdır.
C) Simvastatin ön ilaçtır.
D) Pravastatin idrarla atılır.
E) Pitavastatin ilaç etkileşimine minimal girer.

Doğru cevap: E

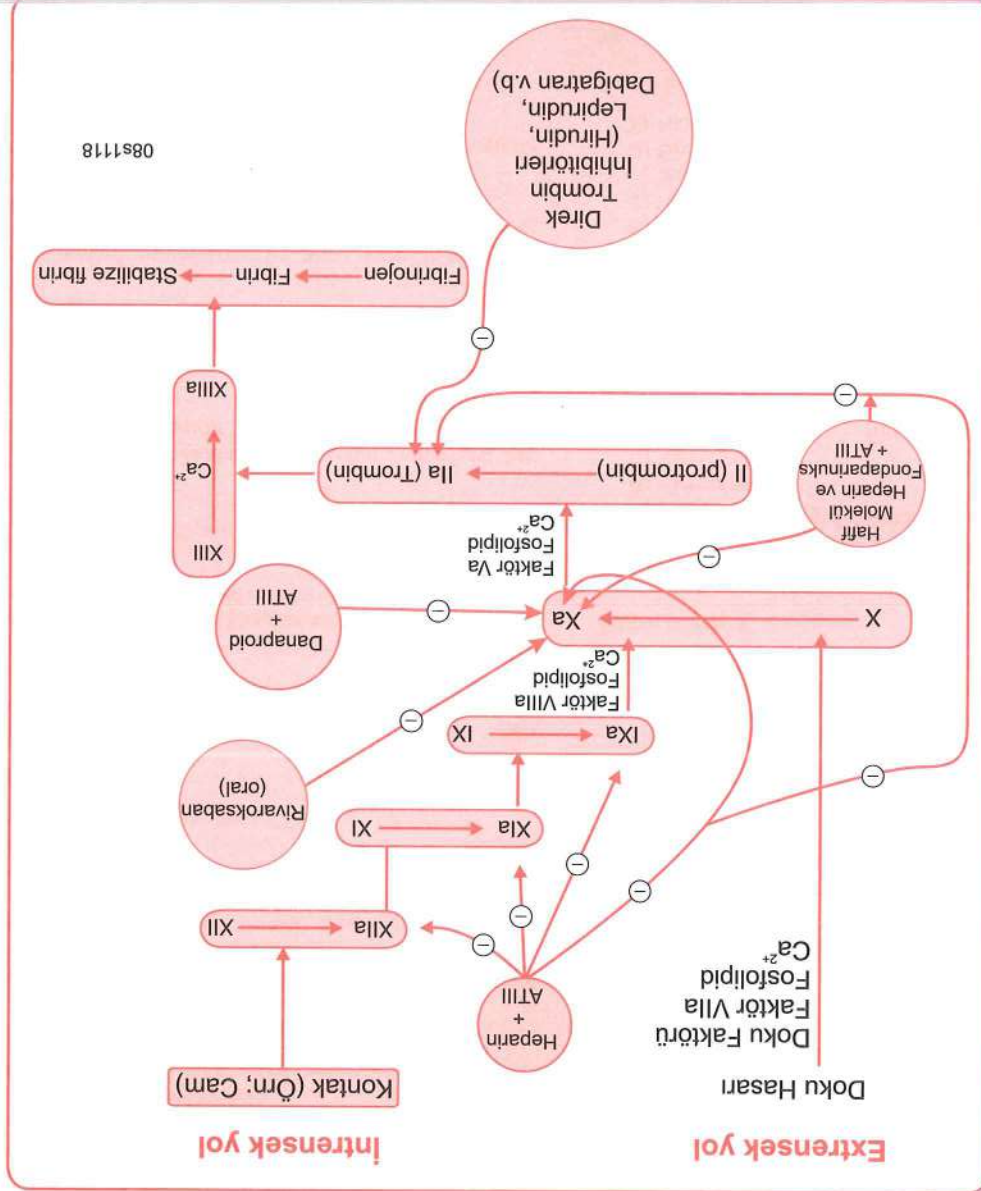
12. Aşağıdakilerden hangisi karaciğer sitokrom enzim sistemleri ile metaboliye edilen ilaçlardan biri değildir?

A) Servastatin
B) Atorvastatin
C) Simvastatin
D) Fluvastatin
E) Pravastatin

ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

KOAGÜLASYON KASKADI

- Koagülasyon kaskadı **İntrensek** ve **Ekstrensek** olmak üzere iki yoldan oluşur. Her iki **yol ortak faktör X'u** aktive ederek birleşir.
- Ekstrensek yol *invivo* olarak da etkinlik gösteren yoldur. İntrensek yolak faktör XII'nin (Hageman faktörü) negatif yükü bir yüzeye yapışması sonucunda başlar.
- Sonra sırası ile faktör XI, IX ve ortak faktör X aktive olur. **Faktör Xa** daha sonra faktör Va, fosfolipid ve Ca eşliğinde **protrombinin trombine dönüşmesini katalizler**, trombin ise fibrinojenden fibrin oluşumunu sağlayarak **pıhtılaşmayı gerçekleştirir**.



Koagülasyon yolu ve antikoagülan ilaçların etki yerleri

08s1118

HEPARİN (AĞIR FRAKSİYON)

Etki Mekanizması ve Etkileri

- Koagülasyonun hem intrinsek hem de ekstrinsek yollarında inhibisyon yaratır.
- **Etkisini, trombin (faktör IIa) ve faktör Xa'yı inhibe eden antitrombin III'ün etkinliğini yaklaşık 1000 kat artırarak oluşturur.** Sonuçta fibrinojenin fibrine dönüşmesi engellenmiş olur. Heparin ve türevlerinin **intrinsek antikoagülan aktiviteeleri yoktur.**
- **Uzun süreli kullanımı, nefrotik sendrom, siroz ve DIC gibi hastalıklarda; plazma antitrombin III konsantrasyonunu azalmıştır ve bu durum kazanılmış heparin rezistansına yol açar.**
- Kanda heparinin etkinliği "aktif edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı" (aPTT) ile değerlendirilir.
- Heparin, **trombin zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı ve kanama zamanını** da uzatır.

Heparinin Farmakokinetiği

- Molekül büyüklüğü en büyük ilaçlardan birisidir ve asidik yapıdadır.
- **İntravenöz** olarak kullanılır. İntramusküler kullanımı hematom oluşturur.
- Sadece kanda dağıldığı için **dağılım hacmi son derece küçüktür.**
- Heparin, hafif heparinlerin ve fondaparinuksun tersine **0° kinetik** ile metabolize olur: **100/400, 800 ü/kg dozlarında heparin yarılanma ömrü** sırasıyla 1, 2.5, 5 saate kadar doz ile **korele olarak uzar.**
- **Antikoagülan etkisi hızlı başlar, alımı kesildiğinde 3-4 saatte biter.**

Antikoagülan ilaçlar	
A. parenteral	B. oral
1. Heparin 2. Büyük molekül ağırlıklı heparinler • Enoxiparin • Dalteparin • Tinzaparin • Ardeparin • Nadroparin • Revirapin • Fondaparinuks/Idraparinuks 3. Direkt trombin inhibitörleri • Hirudin • Desirudin • Bivalirudin • Lepirudin • Argatroban • Melagatran • Antitrombin 4. Heparin benzeri ilaçlar • Danaparoid 5. Diğer: Drotrekogin-alfa	• Varfarin • Dikumarol • Asenokumarol • Fenindion • Rivaroksaban • Trombin inhibitörleri • Ksimelagatran • Dabigatran

Heparin endikasyonları	Heparin kontrendikasyonları
• Pulmoner emboli • Venöz trombus • Atriyal fibrilasyon • Unstabil anjina • Miyokard infarktüsü	• Hemofili • Aktif kanaması olan hastalar • Heparin tarafından indüklenmiş trombositopeni (HT) hikayesi olan hastalar • İntrakraniyal kanama • Hemofili • Ciddi trombositopeni • Infektif endokardit • Aktif tüberküloz • Gl5'te ülseratif lezyonlar • Abortus riski olanlar • Karşinom varlığı • İleri karaciğer ve böbrek yetmezliği • Ciddi hipertansiyon

Heparin Yan Etkileri

- **Kanama:** İlk belirti **hematüri olabilir**. Böbrek yetmezliğinde ve yaşlı bayanlarda daha sık görülür. Kanama tedavisinde **protamin sülfat** kullanılır.
- **Heparinin İndüklediği Trombositopeni:** Heparine ve trombosit faktör 4'e karşı gelişen **antikorlar** sonucu gelişen trombositopeni ve damar duvarında immün hasar sonucu oluşan tromboz, **MI ve DIC** (dissemine intravasküler koagülasyon) tablosudur. **Tedavide fondaparinuks** ve **direkt trombin inhibitörleri (lepirudin, argatroban)** kullanılır.
- **Osteoporoz ve spontan kemik kırıkları**
- Hipoadosteronizm ve sonucunda oluşan hiperkalemi
- Geçici alopesi
- Postprandial lipemiyi lipoprotein lipazı aktive ederek baskılar.

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİNLER (LMWH)

- Enoxiparin
- Fraksiparin
- Dalteparin
- Tinzaparin
- Ardeparin
- Nadroparin
- Reviparin
- Fondaparinuks

- LMWH ve fondaparinuks, **heparin gibi antitrombin III aktivitesini artırıp** koagülasyon faktörlerini inhibe ederek etki gösterirler.
- Heparin faktör IIa ve Xa'ya eşit oranda inhibe ederken, **düşük molekül ağırlıklı heparinler faktör Xa'ya göre 2-3 kat fazla inhibe ederler.**
- **Fondaparinuks** ise sadece **faktör Xa inhibisyonu** oluşturur.
- **Etkinlikleri anti-Xa aktivite testi ile değerlendirilir.**
- Ağır heparinden göre "farklı olarak" aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) uzatmazlar.

- 1° kinetiğe göre yıklılır ve yarılanma ömürleri doz bağımsızdır.
- Yarı ömürleri: Daha uzundur, kullanımları: daha kolaydır (Subkutan uygulamalar).
(Örnek: İdraparınuks, hipermetillenmiş fondaparınuksun t_{1/2}'si 80 saatir ve haftada tek doz subkutan kullanılır).
- Böbrekten atılırlar.
- Günde daha az dozlama ihtiyacı gösterirler.
- Doz ayarlamasına ve rutin etkinlik testlerine ihtiyaç göstermezler.
- Trombositopeni, tromboz ve kanama gibi yan etkileri heparine göre daha az oluşturmazlar. Antikoagulan etki güçleri aynıdır. Protamin sülfatın büyük ağırlıklı heparinlere etkisi ya azdır (örnek enoksiparin) ya da yoktur (örnek fondaparınuks).

Parenteral antikoagulanlar			
	Heparin	LMWH	Fondaparınuks
Plazma t _{1/2}	1 saat	4 saat	17 saat
Molekül ağırlığı	15000	5000	1500
Eliminasyon	Retiküloendotelial sistem	Böbrek	Böbrek
Antidot	Protamin sülfat	Protamin sülfat	Yok
Trombositopeni	<5%	<1%	<1%
Biyoyararlanım	30	90	100
Gebelikte kullanımı	Güvenli	Güvenli	Güvenli
Etkinlik testi	a PT	Anti Xa aktivite testi	Anti Xa aktivite testi
Faktör Xa / faktör IIa inhibisyon oranı	1	2-3/ 1	Sadece faktör Xa inhibisyonu oluşturmaz

Heparin İntoksikasyonu

- Antidot olarak IV protamin sülfat kullanılır (kimyasal antagonist).
Protamin sülfat, balık sperminden elde edilen alerjik bir maddedir. Protaminli insülin kullanan DM'li hastalarda, vazektomili kişilerde ve balık alerjisi olanlarda alerjik reaksiyonlar oluşturmaz.
- Protamin kullanılmayan kişilerde en iyi alternatif: Toluidin mavisidir.

DİREKT TROMBIN İNHİBİTÖRLERİ

- Hirudin
- Desirudin
- Bivalirudin
- Lepirudin
- Argatroban
- Melagatran
- Dabigatran /Ksimelagatran (oral)

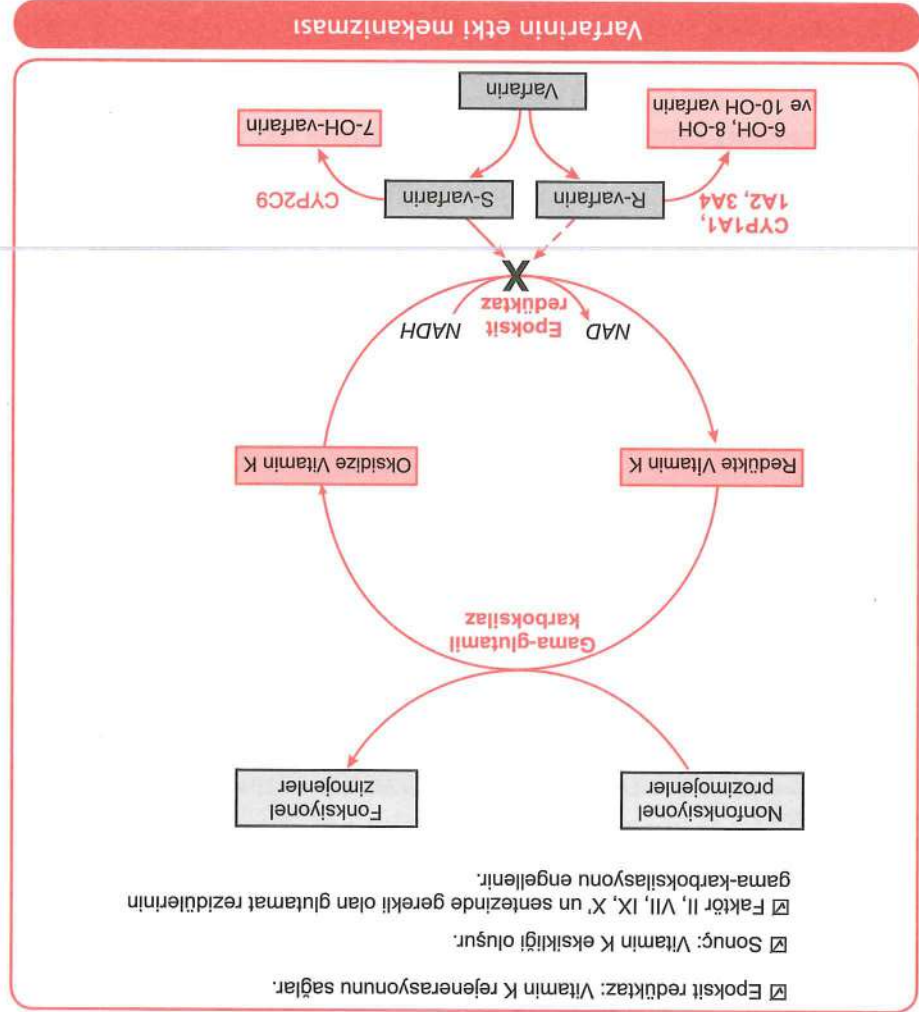
• Etkileri heparin gibi antitrombin III'e bağımlı değildir. Trombini direkt inhibe ederler. Heparinin indüklediği trombositopeni (HIT) sendromunda kullanılabılır.

- Kanama zamanı ve trombosit fonksiyonlarını çok az etkiler.
- Etkileri aPTT ile ölçülür.
- Bivalirudin; perkutan koroner girişimlerde tercih edilir.
- İdarusizumab, dabigatran'a bağlanır ve antikoagülan etkisini önler.

K VİTAMİNİ ANTAGONİSTLERİ

Varfarin / Dikumarol

- K vitamini antagoneze ederek antikoagülan etkinlik oluşturmaz.
- Terapotik aralıkları dardır.
- Oral antikoagülan (OAK)'lar; K vitamini yeniden aktifleşmesini sağlayan karaciğerdeki epoksid redüktaz (VKOR / vitamin K epoksidredüktaz) enzimini inhibe ederler.
- Bu enzim inhibe olunca; K vitamini refenerasyonu yani redüksiyonu engellenmiş olur. (İnaktif epoksid halinden, aktif (indirgenmiş) hidrokinon şekline dönmez). Sonuçta Faktör II-VII-IX-X ve protein C ve S'ye bağlı glutamat rezidüellerinin γ-karboksillenmesi, dolayısıyla aktifleşmesi engellenmiş olmaktadır.
- Protein C ve S karaciğerde sentezlenen antikoagülan faktörlerdir.
- Protein C'nin plazma ömrü, K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin bir kısmından kısa olduğu için OAK kullanımını sırasında erken dönemde deri nekrozu ile göğüs, ekstremit ve bağırsaklarda trombozlar oluşabilir.
- Bu yan etkiyi önlemek için OAK kullanımı öncesi hastaya heparin başlanır.



- Varfarinin oral biyoyararlanımı %100'dür ve bağırsaktan tam olarak absorbe olur.
- **Rektal** biyoyararlanımı tamdır. **İntravenöz yolla da kullanılabilmektedir.**
- Plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır. Dağılım hacimleri düşüktür.
- Karaciğerde **CYP2C9** enzimleri tarafından metabolize edilir ve CYP inhibitörlerinden önemli ölçüde etkilenir.
- Yarılanma ömrü **40 saattir.**
- OAK'ların **etkileri 12 saatlik latent period sonrası başlar ve 5 gün sürer.**
- Etkinliği protrombin zamanı (**PT**) veya bunun uluslararası standardize edilmiş hali olan **"INR"** ile ölçülür.

Varfarinin Yan Etkileri

- **Kanama:** Özellikle beyin ve bağırsakta önemlidir.

Teratojenite

- Hepatotoksisite

- **Yumuşak doku (meme, kalça) nekrozu**

Varfarin İntoksikasyonu

- K1 vitamini (fitonadion)
- **Taze donmuş plazma (acil durumlarda) veya tam kan verilebilir.**

Heparin ve varfarinin özellikleri		
Özellik	Heparinler	Varfarin
Veriliş yolu	Parenteral	Oral
Etki yeri	Kan	Karaciğer
Etkinin başlangıcı	Hızlı (dakikalar)	Yavaş (günler)
Etki mekanizması	Antitrombin III'ü aktive eder.	Faktör II, VII, IX ve X'un post-translasyonel modifikasyonunu bozar.
İzlem	Nonfraksiyone heparin için aPTT (LMW heparinler için değil)	Protrombin zamanı
Antidot	Nonfraksiyone heparin için protamin (LMW heparinlerin etkisini kısmen geri döndürür)	K ₁ vitamini, plazma, protrombin kompleks konsantratu
Kullanım	Çoğunlukla akut, günler	Kronik, haftalar, aylar
Gebelikte kullanımı	Evet	Hayır

Oral antikoagulan ilaçların etkisini değiştiren faktörler

Arttıranlar		Azaltanlar	
İlaçlar			
a) Karaciğerde OAK yıkılımını baskılayan ilaçlar: • İmipramin • Amiodaron • Simeidin • Disulfiram • Co-trimaksazol • Kloramfenikol • Siprofloksasin • Metronidazol / Flukanazol / Fenilbutazon / Sülfonpirazon b) Trombosit fonksiyon bozukluğu yapan ilaçlar: • Aspirin • Karbenistilin c) Albüminden OAK'leri uzaklaştıran ilaçlar: • Fenilbutazon • Kloralhidrat d) Epoksit redüktaz enzimini (OAK benzeri etki) baskılayanlar: • Sefalosporinler e) Bağırsak florasının K vitamini üretimini baskılayanlar: • Sefalosporinler • Sülfonamidler f) Diğer ilaçlar • Heparin		a) Karaciğerde OAK yıkılımını arttıran ilaçlar (CYP stimülanları): • Rifampisin • Barbitüratlar • Karbamazepin • Griseofulvin b) *Düretikler: Pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonunu arttıranlar. c) K vitamini d) Kolestiramin	
Hastalıklar / fizyolojik durum			
Karaciğer hastalığı: Pıhtılaşma faktörlerinin sentezi azalır ve OAK etkinliği artar. Yüksek ateş ve tirotoksikoz: Pıhtılaşma faktörlerinin yıkımı artar, sonucunda OAK etkinliği artar.		Hipotroidizm: Pıhtılaşma faktörlerinin yıkımı azalır. Gebelik: Pıhtılaşma faktör artışı olur. Genetik direnç	
*: İstisna loop diüretiklerdir. Loop diüretikler OAK etkinliğini arttırmaz.			

DİĞERLERİ

Rivaroksaban / Apiksaban / Edoksaban / Betriksaban

- Oral kullanılan faktör Xa inhibitörleridir.
- Rutin monitörizasyon gerektirmezler.
- Andeksanet alfa, anti-Xa ilaçların (rivaroksaban, apiksaban...) ilaçların antidotudur.

Danaparoid

- Nonheparin glikozaminoglikan karışımıdır (heparan-dermatan-kondroitin sülfat).
- Antitrombin'in faktör Xa'nın inhibisyonunu artırır.
- Parenteral kullanılır.

Drotrekogin-alfa

- Rekombinant aktifte protein C türevidir. **Faktör 5a ve 8a'yı parçalar.**
- **Sepsiste** ilişkili koagülopatilerin tedavisinde kullanılır.
- **Antinflamatuar** etkiler oluşturmaz.

Antitrombin

- İnsan antitrombinin rekombinant formudur, herediter antitrombin eksikliği olan hastalarda, cerrahi prosedürlerde kullanılır.

Faktör Xa inhibitörünü oluşturan antikoagülanlar	
Parenteral kullanılanlar	Oral kullanılanlar
• Heparin (antitrombin III bağımı) • Hafif heparinler (LMWH → tinzaparin, dalteparin, enoksiparin, ardeparin, fraksiparin) (antitrombin III bağımı) • Fondaparinux (antitrombin III bağımı) • Danaparoid (antitrombin III bağımı)	• Rivaroksaban, apiksaban (direkt edoksaban (direkt etkili))

ANTIPLATELET (ANTİTROMBOSİTİK) İLAÇLAR

Antiplatelet ilaçlar		Etki mekanizması	İlaç	Özellik
Fosfodiesteraz inhibitörünü	PDE inhibitörünü ve adenozin up-take inhibitörünü		Aspirin	Trombositlerde siklik endoperoksitlerin (PGH ₂ -PGG ₂) ve takiben tromboksan A ₂ (TXA ₂) üretimini inhibe eder.
			Dipiridamol	Hücre içi cAMP artışına bağlı antiağregan etki oluşturmaz. Dipiridamol ayrıca TXA ₂ ' sentezinde azalma ve prostasiklin etkisinde artış yaratır. Dipiridamol koroner çalma oluşturdugu için unstable anjında kullanılmaz.
ADP P2Y ₁₂ reseptör antagonistleri	İndirekt etkili	Klopidogrel (oral) Tiklopidin (oral) Prasugrel (oral)	Ön ilaç, irreversibl etki Tiklopidin: Agranülositoz, TTP (trombotik trombositopenik purpura), aplastik anemi oluşturmaz.	cAMP artışına bağlı vazodilatasyon ve antiağregan etkiler oluşturmaz.
	Direkt etkili	Kangrelor (iv) Tikagrelor (oral)	Reversibl etki	
Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri		Absiksimab (monoklonal antikor) Eptifibatid Tirofiban		• Trombositlerin fibrinojen ve von Willebrand faktör taraflarından uyarmasını engeller. • Glikoprotein IIb/IIIa reseptörünün antagönizması, trombosit agregasyonunu stimüle eden faktör ne olursa olsun antiağregan etki oluşturmaz.
		PGI ₂ analogu	Epoprostenol	Diyalizde tromboz oluşumunu engellemek amacıyla kullanılır.

→ devamı

ANTİTROMBOSİTİK İLAÇLAR

Klopidogrel / Tiklopidin / Prasugrel

- Klopidogrel, **CYP2C19** enzimi tarafından aktif metabolitine dönüştürülür. Bu enzim aktivitesi düşük kişilerde antiagregan etkisi azalırken, yüksek kişilerde kanama yapabilir. CYP2C19 inhibityonu oluşturan ilaçlar (Esomeprazol vb.) klopidogrelin aktif metabolitine dönüşümünü engelleyip etkisini azaltır.
- ADP bağımlı trombosit agregasyonunu, trombositlerin üzerindeki **ADP P2Y12 reseptörlerini irreversibl** blok eder baskılar.
- İmme (stroke) tedavisinde kullanılır.
- Nötropeni yapıcı etkileri vardır.

Kangrelor / Tikagrelor

- **ADP P2Y12** reseptörlerini **reversibl** blok eden ön ilaç olmayan inhibitörlerdir. Tikagrelor, dispne ve sinatriyal duraksamalar yapabilir.

Glikoprotein IIB/IIIA reseptör antagonistleri

Tirofiban / Eptifibatid / Absiksimab

- Akut koroner sendrom tedavisinde kullanılır.
- **Glikoprotein IIB/IIIA reseptörünü inhibe ederek** trombositler arasındaki gapraz fibrin köprülerinin oluşumunu ve fibrinogen von Willebrand faktör ilişkisini baskılar.

GPIIb/IIIa antagonistlerinin özellikleri

Özellik	Absiksimab	Eptifibatid	Tirofiban
Tanım	Hümanize fare monoklonal antikorunun Fab fragmanı	Siklik KGD içeren heptapeptid	Nonpeptid RGD benzeri
GPIIb/IIIa için spesifikite	Hayır	Evet	Evet
Plazma t _{1/2}	Kısa (dakika)	Uzun (2.5 saat)	Uzun (2 saat)
Platelet bağı t _{1/2}	Uzun (günler)	Kısa (saniyeler)	Kısa (saniyeler)
Renal klirens	Hayır	Evet	Evet
KGD: Lizin-Glisin-Aspartat; RGD: Arjinin-Glisin-Aspartat			

Antiangregan ilaçların etki mekanizmaları



- Tromboembolik serebrovasküler olayda ilk 3 saat içinde t-PA verilir.

Fibrin non-spesifikler



Streptokinaz

- Streptokoklardan elde edilen **plazminojen aktivatörüdür**.
- Streptokinaza karşı antikor gelişir. Bu **antikorlar** streptokinazı etkisiz hale getirir. Bu yüzden streptokinaz 4 günden sonra tekrar kullanılmaz.
- Miyokard infarktüsünde aspirin ile kombine kullanılır.

Alteplaz / Duteplaz / Reteplaz / Tenekteplaz

- Rekombinan doku plazminojen aktivatörleridir (**tpA**).
- Antijenik değildir ve streptokinaza karşı antikor oluşmaz. Hastalarda kullanılabilmektedir.
- Bu dört tPA **fibrin spesifik** özellik gösterir.

Anistreplaz

- Plazminojen-Streptokinaz Aktivatör Kompleksi (Apsac = Anistreplaz)
- Saflaştırılmış insan plazminojenidir.
- Plazminojen ve bakteri kökenli streptokinaz karşıdır. **Pıhtıya (fibrin) selektifite** gösterir.
- En uzun etkilidir.
- Pıhtı içine up-take oranı % 95'dir.

FİBRİNOLİTİKLERİN ENDİKASYONLARI**Miyokard infarktüsü**

- Akut trombotik inme
- Akut arteriyel tromboembolizm tedavisi
- Derin ven trombozu
- Pulmoner emboli tedavisi

FİBRİNOLİTİKLERİN YAN ETKİLERİ

- GIS kanamasi
- Stroke
- Alerjik reaksiyonlar/ates/hipotansiyon (streptokinaz)

ANTİFİBRİNOLİTİK İLAÇLAR

- Aminokaproik Asid
- Traneksamik Asid
- Aprotinin

- Plazminojen ve plazmin aktivasyonunu inhibe ederler.
- **Lizin antiemetaboliği gibi davranırlar** (aprotinin hariç).
- Direkt olarak; streptokinaz ve ürokinazı da inhibe eder.

- DİC'in eşlik etmediği fibrinolyze bağlı kanamalar
- Subaraknoid kanamalar
- Fibrinolitik ilaç kullanımına bağlı kanamalar
- Hemoriflik hastalarda dış gekim vb. durumlarda

ANTİFİBRİNOLİTİKLERİN KONTRENDİKASYONLARI

- DİC'e bağlı kanamalar (bu ilaçlar hiperkoagülabiliiteye yol açabilecekleri için)

ANEMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR VE BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Anemi tedavisinde kullanılan ilaçlar ve büyüme faktörleri						
Demir preparatları	Hem biosentezi için gereklidir.	Demir eksikliği anemisinde kullanılır.	Oral: Ferroz sülfat, ferroz glukonat ve ferroz fumarat Parenteral: Demir dekstran, demir-sukroz kompleks	Deferoksamin: 1M ya da 5C tercih edilir. Deferastoks: Oral	Parenteral	Oral yolla çok iyi emilir. Parenteral de kullanılabilir.
Demir şelatörleri	Fazla demir bağlarlar.	Akut ve kronik demir fazlalığında kullanılırlar.	Parenteral			
B12 vitamini (Siyanokobolamin Hidroksikobolamin)	Kofaktördür.	Pernisyöz anemi tedavisinde kullanılır.				
Folik asid	Amino asid, pürinler ve deoksiribonükleotid sentezinde kullanılan metil gruplarının esansiyel donörlerinin prekürsürüdür.	Folik asid eksikliği anemisinde ve konjenital nöral tüp defektlerini önlemek amacıyla kullanılır.				
Eritrosit uyarıcı ajanlar (Epoetin alfa / Darbepoetin)	Eritropoietin reseptör agonistidir.	KBY, HIV, kanser ya da prematüriteye bağlı anemilerde kullanılır. Kullanımları sırasında tromboz ve demir eksikliği gelişebilir.				IV ya da SC olarak haftada 1-3 kez uygulanır. Ayda bir uygulanan preparatı metoksipolietilen glükol epoetin betadır.
Filgrastim	Nötrofililerde bulunan G-CSF (granülosit koloni stimüle edici faktör)	Nötropenilerin tedavisinde kullanılır.				Pegfilgrastim: SC hergün uygulanır. Uzun etkilidir.
Lenograstim						
Sargamostim	GM-CSF (granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör)'yi uyandır.	Kemoterapi sonucunda oluşan, HIV hastalarında zidovudin kullanımı sonucunda oluşan nötropenilerde ve konjenital nötropenilerde kullanılır. Nötropenili hastalarda bakteriyel enfeksiyona bağlı morbiditeyi azaltır.				Yan etkileri: Ates, artıralji, miyalji ve kapiller sızma sendromu

Anemi tedavisinde kullanılan ilaçlar ve büyüme faktörleri (devamı)

Preliksafor	CXCR4 (kemokin reseptör 4) antagonistidir.	Multipl miyelom ve non-Hodgkin lenfomali hastalarda otoolog transplantasyon öncesi filgrastim ile kullanılır. Periferik kan tablosunda CD34 hücrelerinde artışa neden olur.
Oprelvekin	IL-11 reseptörlerini aktive eden rekombinant sitokindir.	Sitotoksik kemoterapi alan nonmyeloid kanserli kastaalarda sekonder trombositopeninin önlenmesinde kullanılır.
Romiplostim	Trombopoetin reseptörlerini uyaran ve genetik mühendislik yoluyla elde edilmiş insan antikorunun Fc komponentlerinin çoğaltılmasıyla elde edilen bir protein kompleksidir.	Kronik immün trombositopeni tedavisi
Eltrombopag	Trombopoetin reseptör agonistidir.	Hepatit C'li hastalarda interferon tedavisi sırasında oluşan trombositopeni tedavisinde kullanılır.
Idelvion	Faktör IX-albümün kombine preparatı	Hemofili B hastalarında profilaksi veya kanama tedavisi için kullanılır
Humate-P	Faktör VIII preparatı	Von willebrand hastalığı ile ilişkili kanamanın tedavisinde kullanılır
Vonikog alfa	Von willebrand faktör preparatı	Von willebrand hastalığı ile ilişkili kanamanın tedavisinde kullanılır
Emisizumab	Faktör VIII fonksiyonunun düzeltilir	Hemofili A tedavisinde kullanılır

SPOT BİLGİLER

- Karaciğerde antitrombin III'ün (A-III) etkinliğini arttırarak faktör 10a ve 2a (trombin) inhibisyonu yapan antikoagulan... Heparin
- Vücutta bulunan en asidik madde... Heparin
- Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı üzerinden etkisi takip edilen... Heparin
- Plazmayı berraklaştırıcı etkisi bulunan, 0 derece kinetikte elimine olan, etkisi hızlı başlayıp hızlı biten, IV yolla kullanılan ... Heparin
- Heparinin en önemli yan etkisi... Spontan kanama, hematüri
- HIT (heparin induced trombositopeni) tedavisinde kim kullanılır... fondaparinuks ve direk trombin inhibitörleri (lepirudin, hirudin, argatroban...)
- Hafif fraksiyon heparinin (DMAH) etki mekanizması... Antitrombin 3 bağımıllı olarak Faktör 10'u ve faktör 2a'yı inhibe eder. Faktör 10'u 2a'ya

- Antitrombin III üzerinden FXa inhibisyonu yapan antikoagulan... Fondaparinuks
- Antitrombin III aracılığı ile faktör Xa'nın sentetik ve spesifik inhibitörü... Fondaparinuks
- DMAH'n etkisi nasıl değerlendirilir... Anti faktör 10a
- DMAH böbrek de elimine edilirken heparin RES'de elimine edilir.
- Heparinin antidotu... Protamin sülfat, toluidin mavisi
- Doğrudan trombini inhibe ederek etki gösteren antikoagulanlar... Lepirudin, desirudin, bivaluridin
- Epoksit redüktaz enzim (VKOR) inhibisyonu yapan antikoagulan... Oral antikoagulan (Varfarin)
- Epoksit redüktaz inhibisyonu ile ne gerçekleşir... Redükte (indirgenmiş) K vitamini azalır ve K vitaminiye bağlı pıhtılaşma faktörleri (faktör 2,7,9,10, protC ve S)'nin glitamate rezidülerinin gama karboksilelenmesi engellenir ve aktifleşmezler
- Oral antikoagulanların doz ayarlamasında hangi parametreye izlenir... INR (protrombin zamanının tedavî öncesine göre kaç kat uzadığını gösterir)

SORULAR

- Kık hücre naklinde kullanılan 6M-CSF...
Sargramostim
- Trombositopeni tedavisinde kullanılan IL-11
preparatı... Oprelvekin
- Trombositopeni tedavisinde kullanılan trombopoetin
reseptör agonistleri... Romiplostim, Eltrombopag

1. Heparin etki mekanizması ile ilgili aşağıdaki ifadelerden

hangisi yanlıştır?

A) Doğrudan intrinsek antikoagulan aktivite gösterir.

B) Antitrombine bağlanarak etki gösterir.

C) Faktör Xa'yı inhibe eder.

D) Trombin-antitrombin reaksiyonunun hızını artırır.

E) Koagülasyon proteazlarının antitrombin ile inhibisyonunu

Doğru cevap: A

2. Venöz tromboz ve pulmoner embolizm başlangıcında

ve profilaksisinde kullanılan fondaparinux'un etki

mekanizması aşağıdakilerden hangisidir?

A) Doğrudan etkilli Faktör Xa inhibisyonu

B) Doğrudan etkilli trombin inhibisyonu

C) K vitamini antagonist

D) Antitrombin aracılı Faktör Xa inhibisyonu

E) Antitrombin aracılı trombin inhibisyonu

Doğru cevap: D

3. Ağzdan uygulanabilen bir antikoagulan olan

rivaroksaban'ın etki mekanizması aşağıdakilerden

hangisidir?

A) Doğrudan etkilli trombin inhibitörü

B) Doğrudan etkilli Faktör Xa inhibitörü

C) Antitrombin aracılı trombin inhibitörü

D) Antitrombin aracılı Faktör Xa inhibitörü

E) K vitamini antagonist

Doğru cevap: B

4.

Protamin sülfat yukarıdakilerden hangisinin etkisini geri

döndürür?

A) Yalnız III

C) II ve III

E) II, III ve IV

Doğru cevap: A

5. Antikoagulan ve antidotları eşleştirmelerinden hangisi

yanlıştır?

A) Heparin – Protamin sülfat

B) Fondaparinux – Toluidin mavisi

C) Varfarin – K1 vitamini

D) Dabigatran – İdarusizumab

E) Rivaroksaban – Andeksenat alfa

Doğru cevap: B

• Oral antikoagulan dozunun azaltılması gereken

durum... Tirotoksikoz

• Oral antikoagulan dozunun artırılması gereken

durum... Gebelik

• Oral antikoagulan zehirlenmesinde tedavi... İlk

24 saat: Taze kan veya donmuş plazma; daha geç

olgularda: K1 vitamini (fitomenadion)

• Oral yolla kullanılan, direkt etkilli, faktör 10a

inhibitörü... Rivaroksaban, apiksaban...

• Rekombinant aktive protein C türevi olan ve

sepsisle ilişkili koagülopatilerin tedavisinde

kullanılan... Drotrekogin-a

• Aspirinin antitrombotik etkisinin mekanizması...

Düşük dozlarda trombositlerdeki siklooksijenazı

geri dönüşsüz olarak inhibe eder.

• Tromboksan sentez inhibitörü... Dazoksiben,

niktindol

• Tromboksan A2 reseptör blokajı yapan... Ridogrel

• Trombositin fosfolipidazı inhibe ederek cAMP

düzeyini artırıp eritrositlere adenozin uptake'ni

de inhibe ederek kanda adenozin etkinliğini artıran

ilaç... Dipirimadol, Silostazol

• Trombositte bulunan ADP P2Y12 reseptör

irreversibl blokajı olan... Tiklodipin, Klopidoğrel,

Prasugrel

• Trombositte bulunan ADP P2Y12 reseptör

reversibl blokajı olan... Tikagrelor, Kanğrelor

• Glükoprotein IIb / IIIa (αIIbβ3) reseptör blokajı

yapan... Absiksımb, Tirofiban, Eptifibatide

• Prostasiklin analogu olan, güçlü antitrombotik ve

vazodilatör etki gösteren ilaç... Epoprostenol

• Fibrine spesifik etkilli olmayan fibrinolitikler

hangileri... Streptokinaz, ürokinaz

• Fibrine spesifik etkilli olan fibrinolitikler hangileri...

tPA (Alteplaz, Reteplaz, Tenekteplaz...), anistreplaz,

(plazminojen-streptokinaz aktivator kompleksi,

safılaştırılmış insan plazminojeni)

• En uzun yarı ömürlü fibrinolitik... Anistreplaz

• Lizin antimezaboliti olan plazminojen inhibitörleri

(antifibrinolitikler)... Aminokaproik asid,

Traneksasamik asid

• Demir şelatları... Deferoksamın (İM,SC),

Deferasiroks (Oral), defepiron (Oral)

• Megaloblastik anemi tedavisinde kullanılan

vitamin B12 preparatları... Siyanokobalamin,

Hidroksikobalamin

• Megaloblastik anemi tedavisinde kullanılan folik

asid preparatları... Folasin

• Anemi tedavisinde kullanılan eritropoetin

stimulanları... Epoetin, Darbepoetin

• Nötropeni tedavisinde kullanılan 6-CSF...

Filgrastim

6. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi faktörXa inhibisyonu oluşturmaz?

- A) Heparin
C) Ardeparin
B) Fondaparinux
D) Dabigatran
E) Rivaroksaban

Doğru cevap: D

7.

- I. Varfarin
II. Enoxaparin
III. Lepirudin
IV. Dabigatran
V. Apiksaban

Yukarıda verilen antikoagulanlardan hangileri oral kullanılabilir?

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

Doğru cevap: E

8. Aşağıdakilerden hangisi, oral yoldan kullanılan direkt trombin inhibitörü bir ilaçtır?

- A) Varfarin
B) Asenokumarol
C) Asetilsalisilik asit
D) Dabigatran
E) Fondaparinux

Doğru cevap: D

9. Aşağıdakilerden hangisi, antitrombin etkinliğinden bağımsız etki gösteren ve doğrudan trombinin aktif bölgeline bağlanan trombin inhibitörüdür?

- A) Heparin
C) Daltaparin
B) Lepirudin
D) Enoxaparin
E) Varfarin

Doğru cevap: B

10. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi doğrudan trombinin aktif bölgeline bağlanarak antikoagulan etkinlik gösterir?

- A) Enoxaparin
B) Fondaparinux
C) Bivalirudin
D) Heparin
E) Daltaparin

Doğru cevap: C

11. Warfarinin antikoagulan etki mekanizması aşağıdakilerden hangisiyle ilişkilidir?

- A) Protrombin karboksilasyonunun inhibisyonu
B) Trombinin aktivasyonu
C) K vitamini reduksiyonunun aktivasyonu
D) Antitrombin III'ün aktivasyonu
E) Protein C dekarboksilasyonunun inhibisyonu

Doğru cevap: A

12. Oral antikoagulanlarla (OAK) ilgili ifadelerden hangisi doğru değildir?

- A) Teratojen etkiler oluşturmaz.
B) Etkileri 12-24 saat sonra başlar.
C) Antitrombin 3 bağımlı koagülasyonu baskırlar.
D) Terapotik aralıkları dardır.
E) Zehirlenmelerinde taze donmuş plazma kullanılır.

Doğru cevap: C

13. Aşağıdakilerden hangisi birlikte kullanıldığında warfarinin antikoagulan etkisini artırabilir?

- A) Diüretikler
B) Barbitüratlar
C) K vitamini
D) Kolestiramin
E) 3. Kuşak sefalosporinler

Doğru cevap: E

14. Trombositlerde P2Y₁₂ reseptör inhibisyonu aracılığıyla etki eden antitrombositik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Absiksimab
B) Prasugrel
C) Dipyridamol
D) Tirofiban
E) Eptifibatid

Doğru cevap: B

15. ADP P2Y₁₂ (ADP reseptörü) reseptörünü reversibl olarak bloke eden ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Prasugrel
B) Kanagrelor
C) Ksimelagatran
D) Dabigatran
E) Klopidoğrel

Doğru cevap: B

16. Aşağıdakilerden hangisi klopidoğrel ile birlikte kullanıldığında CYP2C19'u inhibe edip klopidoğrel'in aktif formuna dönüşümünü engelleyerek beklenen antitrombositik etkiyi azaltır?

- A) Ampisilin
B) Ramipril
C) Esomeprazol
D) Metoprolol
E) Parasetamol

Doğru cevap: C

17. Trombosit fonksiyonlarını baskılayan ilaç ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- A) Absiksimab – Gp 2b3a antagonizması
B) Ketanserin – 5-HT₂ reseptör antagonizması
C) Prasugrel – Tromboksan sentaz inhibitörü
D) Aspirin-TromboksanA₂ üretimini baskılaması
E) Klopidoğrel – ADPP2Y₁₂ reseptör antagonisti

Doğru cevap: C

18. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi trombositlerdeki Gp IIb/IIIa reseptör kompleksini bloke ederek antitrombositik etki gösterir?

- A) Klopidoğrel
B) Aspirin
C) Dipyridamol
D) Prasugrel
E) Tirofiban

Doğru cevap: E

19. Aşağıdakilerden hangisi tromboksan sentaz inhibitörüdür?

- A) Glukokortikoidler
B) Asetil salisilik asit
C) Dazoksiben
D) Tranilspromin
E) Heparin

Doğru cevap: C

20. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi fibrinolitik amacıyla kullanılır?

- A) Aspirin
B) Heparin
C) Dikumarol
D) Hirudin
E) Reteplaz

Doğru cevap: E

21. Aşağıdakilerden hangisi plazminojen aktivasyonunu engelleyebilen bir lizin antimetabolitidir?

- A) Dipyridamol
- B) Protamin sülfat
- C) Aminokaproik asid
- D) Hirudin
- E) Fitonadlan

Doğru cevap: C

22. Aşağıdakilerden hangisi, trombositopeni tedavisinde kullanılır?

- A) Eritropoietin
- B) interlökin-11
- C) Granülosit makrofaq-koloni stimüle edici faktör
- D) Interlökin-1
- E) Makrofaq koloni stimüle edici faktör

Doğru cevap: B

23.

Yukarıdakilerden hangileri trombositopeni tedavisinde kullanılan ilaçlardır?

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

Doğru cevap: C

24. Eritrosit yapımını uyaran eritropoietin, darbepoietin gibi ilaçların kullanımları ve etkileriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Kronik böbrek hastalıklarına eşlik eden aneminin tedavisinde kullanılırlar.
- B) Bazı kanser kemoterapilerinde eritrosit transfüzyon gereksinimini azaltmak için kullanılırlar.
- C) Demir eksikliği gelişmesine neden olabilmek için kullanılırlar.
- D) Bazı kanser kemoterapilerinde tromboembolik riski azaltmak için kullanılırlar.
- E) HIV enfeksiyonunun tedavisinde verilen zidovudin ile oluşan aneminin tedavisinde kullanılırlar.

Doğru cevap: D

25. Aşağıdaki ilaç ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- A) Deferasitoks – Demir şelatörü
- B) Epoetin – Eritropoietin stimulanı
- C) Sargramostim – GM-CSF analoğu
- D) Hidroksikobalamin – Vitamin B6 preparatı
- E) Ferröz sülfat – Demir preparatı

Doğru cevap: D

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 açıdan değildir.

1. Telif hakkı ve kanunlar açısından yasal ve cezaya tabidir.
2. Bütün insanlar açısından "yasak" ve "haram" dir. Kul hakkıdır ve TUSDATA ya da emeği geçen herhangi bir yazarımız, kul hakkını hiçbir şekilde helal etmeyeceğini ve bir geşt "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayının fayda etmemesini gönlünden dileceklerini açıkça deklare 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 haklarına tecavüz ne kadar çirkinse, mülkiyet haklarına saygı da o kadar asil bir duruştur.

TUSDATA

Hormonlar farmakodinamik olarak 2 gruba ayrılır:

- 1) Hedef hücrelerde **nükleer reseptörler aracılığı** ile transkripsiyonu modüle eden hormonlar (örneğin, steroid hormonlar tiroid hormonu, D vitamini)
- 2) Sinyal ileti yollarında **membran reseptörleri aracılığı** ile hızlı etkilere neden olan hormonlar (örneğin, peptid ve amino asit hormonlar)

HİPOTALAMİK VE HİPOFİZER HORMONLAR

- Aşağıda yer alan tabloda, hipotalamik hormonlar, etkilediği hipofiz hormonu ve son olarak da hedef hormon izlenmektedir.
- Hedef endokrin hormon, hipotalamus ve hipofiz bezinin her ikisine de geçerek özgül reseptörleri aracılığıyla hipotalamik-salivardirici hormon ve düzenleyici hipofiz hormonunun her ikisinin de üretim ve salgılanmasını inhibe eder.

Hipotalamik- Hipofiz-Endokrin aksı birleştiren hormonlar		
Hipotalamik hormon	Etkilediği hipofiz hormonu	Hedef hormon
Büyüme hormonu salivardirici hormon	↕↕ Büyüme hormonu	IGF-1
Somatostatin	↕↕ Büyüme hormonu ↕↕ Tiroid stimüle edici hormon	-
Dopamin	↕ Prolaktin	-
Kortikotropin salivardirici hormon	↕ Kortikotropin	Kortizol
Tirotropin salivardirici hormon	↕↕ Tiroid stimüle edici hormon ↕ Prolaktin	Tiroid hormonu
Gonadotropin salivardirici hormon	↕↕ Follikül stimüle edici hormon ↕↕ Lüteinize edici hormon	Östrojen (f) Progesteron/Östrojen (f) Testesteron (m)
f: kadın, m: erkek, ↕ artmış üretim, ↗ azalmış üretim		

HİPOTALAMİK HORMONLAR

GONADOTROPİN SALİVERİCİ HORMON (GNRH)

- GNRH hipotalamusdan her 90 dakikada bir atımlı (pulsatil) salgılanan **peptid yapısında** hormondur.
- **Gq proteini kenetli reseptörleri** kullanır.
- GNRH etkisi ile hipofizden FSH ve LH salınımı olur. GNRH **fertiliteden sorumlu** hormondur.
- GNRH'ın yüksek dozda, nonpulsatil kullanılması FSH ve LH saliverilmesini baskılayarak erkek ve kadınlarda hipogonadizme neden olur.

GNRH ve analogları

Gonadorelin: GNRH'ın sentetik tuz halidir. Yarı ömrü 2-4 dak. GNRH reseptörününün down-regülasyonuundan kaçınmak için atımlı (pulsatil) olarak uygulanmalıdır.

GnRH analogları (Goserelin, buserelin, histrelin, löprolid, nafarelin, triptorelin, deslorelin)

Yarı ömürleri gonadorelin'den daha uzundur.

Kısa ya da uzun etkili depo formları, nazal uygulanabilen farmasötik şekilleri (nafarelin)

Gonadotropin salgılanmasını geçici olarak yarıdiktan sonra, GnRH reseptörünü down-regüle ederler ve gonadotropin salgılanmasını inhibe ederler.

Klinik Kullanım

Stimülasyon Amaçlı Kullanımı:

- GnRH eksikliğine bağlı infertilite tedavisi (kadın ve erkekte)
- LH yanıt testi: Pübertal gonadotropin yanıtını (püberte başlangıcını) test etmek için tek doz GnRH ile LH yanıtı ölçülür.

Supresyon Amaçlı Kullanımı

- Kontrollü over stimülasyonu:** İn vitro fertilizasyon gibi üreme teknolojilerinde oosit matürasyonu amacıyla kullanılır. Bu şekilde, prematür ovülasyonu tetikleyen LH piki önlenmiş olur.

- Endometriozis
- Uterus leiomyom tedavisi
- Prostat, meme ve over kanseri tedavileri
- Santral puberte prekoks tedavisi

Yan Etkileri:

Baş ağrısı, sersemlik, bulantı, ateş basması (menapoz semptomları), dermatit, anafaksi, depresyon, libido azalması, vajinal kuruluk, osteoporoz

GnRH Antagonistleri:

LH artışı baskılar

- Ganirelik/Sevreklik:** Kontrollü over hiperstimülasyon prosedürlerinde kullanılır.

- Abarelik / Degarelik:** Prostat kanseri tedavisi

➤ Degarelik: Prostat kanserinde subkütan uygulanır ve depo formunun yarı ömrü 42 gün kadardır. Tüm vücut sıvılarına dağılır ve plazma proteinlerine %90 bağlanır. Karaciğerde metabolize olur. Yan etkileri arasında ateş basması, kilo alımı karaciğer enzimlerinde yükselme, QT uzaması vardır.

SOMATOSTATİN:

- Somatostatin hipotalamus, pankreas ve GIS'in değişik bölgelerinden salıverilen peptid yapıda hormondur.
- Büyüme hormonu, TSH, insülin, glukagon, PTH, kalsitonin ve ACTH, gastrin, asid, pepsin, intrensek faktör, safra ve pankreas salgılarının salıverilmesini baskılar.
- GIS damarlarında vazokonstriksiyon yaparken, GIS motilitesini inhibe eder.
- Antitümoral etkiler oluşturur.
- Somatostatin sekresyonu vagal uyarı tarafından inhibe edilir.

Somatostatin (SST) analogları:

Oktreotid (SST2 ve SST5'e bağlanır)

Lanreotid (SST2 ve SST5'e bağlanır)

Pasireotid (Uzun etkili) (SST-1-2-3-5'e bağlanır)

Klinik Kullanımı

- Somatostatinin yarı ömrünün kısa olması (1-3 dak) ve birçok sekreteruar etkilerinin bulunması nedeniyle, **analogları tercih edilir.**

- Öncelikle GH baskılanması amacı ile **akromegali tedavisinde** kullanılırlar.
- Diğer hormonların, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salgılanmasını da engeller. Bu nedenle **metastatik karinoid tümörlerle ilişkili belirtiler** (örn., kızarma ve ıshal) ve **vazoaktif intestinal peptid salgılayan adenomlar ile ilişkili belirtiler** (sulu ıshal) tedavi edilmesi için kullanılmaktadır.
- Hormon sekrete eden gestili tümörlerin tedavisi: akromegali, karinoid sendrom, gastrinoma, glukagonoma, insülinoma, VIPoma, ACTH-sekrete eden tümörlerin tedavisinde oktreotid kullanılır.
- Diyabetik diyare tedavisi (klonidin de kullanılabilir)
- Özefagus varis kanamalarının akut kontrolü
- Aklorhidri, hipokalemi ve sulu diyare sendromunun tedavisinde
- Tiroid tümörlerinin tedavisinde
- **Pasireotid**, Cushing için onaylıdır.

Yan Etkileri:

- Postprandial hiperglisemi
- Safra taşları
- Bulantı, kusma, karın krampları
- Aritmi, bradikardi
- TSH azalmasına bağlı hipotiroidi
- B12 eksikliği

HİPOFİZER HORMONLAR

Ön Hipofiz Hormonları	Arka Hipofiz Hormonları
• Pro-opiomelanokortin (POMC) kaynaklı hormonlar: Kortikotropin (adrenokortikotropik hormon; ACTH) • Alfa-melanosit-uyarıcı-hormon (Alfa-MSH) • Somatotropik hormonlar: Büyüme hormonu (GH), prolaktin, plasental laktogen • Glükoprotein hormonlar: TSH ve gonadotropinler (LH, FSH, hCG)	• ADH • Oksitosin

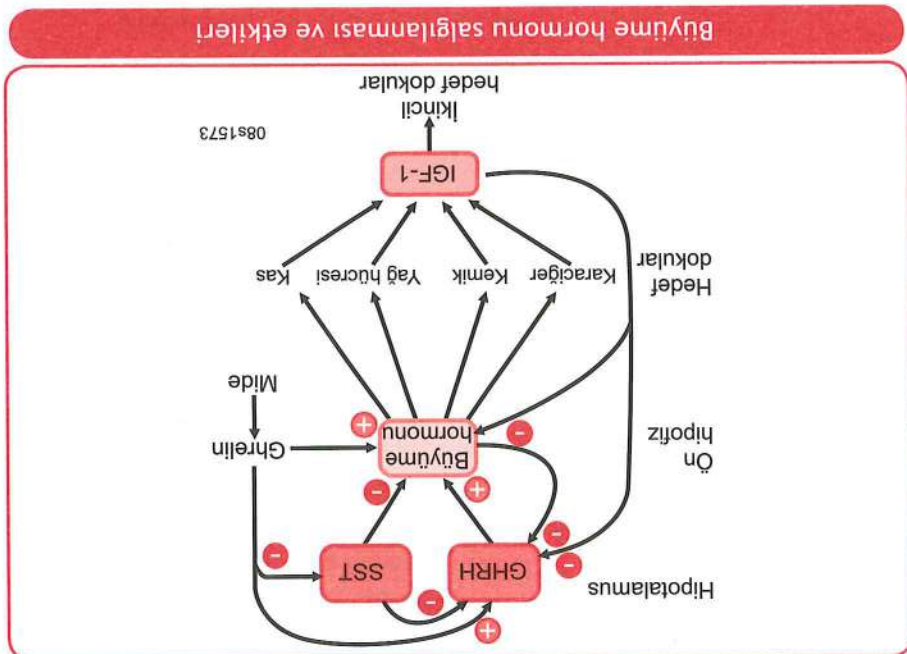
BÜYÜME HORMONU (Somatotropin)

- Somatotrop hücreler tarafından salıverilen peptid yapıda hormondur.
- Etkilerini, membran reseptörlerinden JAK-STAT reseptörlerini (sitokin reseptör ailesi) kullanarak, karaciğerde sentezlenen insülin like growth faktör-1 (IGF-1, somatomedin C) aracılığı ile oluşturmaktadır.
- Çocukluk çağında büyüme ve gelişmeden sorumlu hormondur.
- Tedavide kullanılan türevi **somatremin**'dir.

Büyüme hormonu salıverilmesini uyaran faktörler	Büyüme hormonu salıverilmesini inhibe eden faktörler
• Ghrelin • Hipoglisemi • Egzersiz • Açlık • Uyku • Stres • Dopamin, Serotonin • Alfa-2 agonistler (klonidin) • L-Arginin • Glukagon / Östrojen / Androjen • Apomorfine	• Somatostatin • IGF-1 (somatomedin C) • Yağ asitleri • Glukoz • Kortizol • Medroksiprogesteron • Büyüme hormonu • Beta agonistler

Etkileri:

- Kemiklerde boyuna uzamayı, epifizler kapanana kadar stimüle eder. Epifizler kapandıktan sonra kemik mineral yoğunluğunu da artırır.
- Kas kütlesi artar.
- Lipolizi stimüle eder.
- Diyabetik etkiler ve hiperglisemi oluşturmaz.
- Protein sentezini stimüle eder.



Klinik Kullanım:

- Doğumsal ve sekonder nedenlerle sonradan oluşan büyüme hormonu eksiliklerinin tedavisi (hipofizer dwarfizm).
- Çocuklarda Prader-Willi, Noonan sendromu, Turner sendromu ve kronik böbrek yetmezliğinde büyümenin sağlanması.
- HIV enfeksiyonlu hastalarda aşırı zayıflama
- Total parenteral nutrisyon (TPN) bağımlı kısa bağırsak sendromu tedavisi

Yan Etkileri:

- Çocuklarda daha sık: intrakranial basınç artısına bağlı kusma, baş ağrısı, görme bozuklukları (papil ödem), psödötümör serbre, tip 2 diyabet görülme sıklığında artış
- Eriskinlerde daha sık: periferik ödem, artırlı, miyalı, karpal tünel sendromu ödem!
- Diğer yan etkiler, proliferatif retinopati, pankreatit, nevus gelişimi, hipotroidi GH tedavisi kanser oluşum insidansını arttırmamakla birlikte, kanserli hastalarda GH kullanımı kontrendikedir.

GH Yetmezliğinde Kullanılan İlaçlar:

- **Somatropin**
 - İnsan growth hormonudur. Dolaysımdaki yarı ömrü 20 dakika olmasına rağmen biyolojik yarı ömrü oldukça uzundur.
- **IGF-1**

- Mekasermin: Rekombinant insan IGF-1
- Mekasermin rinfab. Rekombinant insan IGF-1 ve rekombinant insan IGF bağlayan protein-3 (IGFBP-3) kompleksidir.

• GHRH: (Tesamorelin)

Tesamorelin: Dipeptidil-peptidaz-4 ile parçalanmaya dirençli GHRH analogudur ve etki süresi uzundur. GH eksikliğinde değil, HIV ilişkili lipodistrofi tedavisinde onaylıdır.

GH Fazlalığında Kullanılan İlaçlar:

Akromegali/jigantizm tedavisinde kullanılırlar.

- Somatostatin analogları: **Oktreotid, lanreotid, pasireotid**
- GH antagonist: **Pegvisomant**

- Akromegali/jigantizm tedavisinde kullanılır.
- Karaciğer enzimleri yüksek hastalarda kullanılmaz.
- Enjeksiyon yerinde lipohipertrofi oluşturur (GH'un adipositler üzerindeki direkt etkisinin inhibe olması sonucu).

Akromegali Tedavisi:

Oktreotid: Somatostatin analogudur. GH saliverilmesini azaltır.
Bromokriptin / Kabergolin: Dopaminergik etkili ergot alkaloidleridir. GH sekresyonunu azaltırlar.
Pegvisomant: GH reseptör antagonistidir.

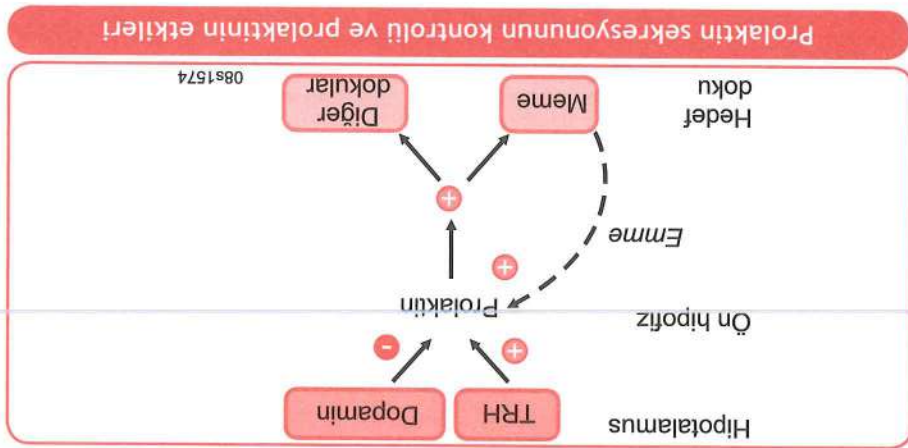
IGF-1 (Insulin like Growth Factor-1)

Büyüme hormonu etkilerinin ağırlıklı olarak IGF-1 artışı ile olduğu düşünüldüğünden, IGF-1 terapötik kullanım için geliştirilmiştir. IGF-1, Somatomedin C olarak da bilinir.

- **Mekasermin:** Rekombinant insan IGF-1.
- **Mekasermin rinfab:** Rekombinant insan IGF-1 ve rekombinant insan IGF bağlayan protein-3 (IGFBP-3) kompleksidir.
- IGF-1'in proteine bağlanması yarı ömrünü uzatır.
- Gelisme geriliği olan ve GH'ye karşı antikorlu olan çocuklarda tedavide kullanılır.
- Epifiz kapamış kişilerde, aktif ya da süpheli neoplazisi olanlarda kullanılmamalıdır.
- IGF-1 hem karaciğer hem böbrekte metabolize edilir.
- Yan etki olarak hipoglisemi, lipohipertrofi, adenotonsiller hipertrofi, karaciğer enzimlerinde yükselme ve GH benzeri yan etkiler yapabilir.

PROLAKTİN

- Daha çok geceleri salgılanır (ACTH, GH, melatonin gibi).
- Sekresyonu dopamin D2 tip reseptörler tarafından inhibe edilir.
- Kendine özgü bir saliverici hormonu yoktur ancak TRH tarafından uyarılır.
- Periferik hormonlar tarafından geri-beslemeli kontrol altında değildir.



Prolaktinoma Tedavisi:

Dopamin Reseptör Agonistleri: DA2 reseptörlerini uyandırır. Prolaktinin ovulasyon üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırır ve prolaktinomasi olan pek çok hastanın gebe kalmasını sağlarlar.

Bromokriptin:

- Ergo türevi
- Karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrar.
- Yarıömrü 2-8 saat
- Prolaktinomada tümör büyüklüğünü azaltır ve fertilitiyi indükler.
- Akromegali ve Parkinson tedavisinde de kullanılır.
- Yan etkileri: Bulantı, kusma, baş ağrısı, postüral hipotansiyon. Bu etkilere sıklıkla tolerans gelişir.

Kabergolin:

- Yarıömrü 65 saat olan ergo türevi
- Karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrar.

Kinagolid:

- Ergo türevi değildir.
- Yarıömrü 22 saat kadardır.
- Gebelik amaçlandığında kullanılmamalıdır.

GONADOTROPİNLER (FSH, LH, hCG)

- Üreme endokrinolojisinde hem tanı hem de tedavi amacıyla kullanılırlar.
- FSH ve LH reseptörleri Gs proteini ile kenetlidir. hCG de LH reseptörünü kullanır. Gonadotropinler yüksek konsantrasyonlarda Gq yolğını da aktive edebilirler.

FSH preparatları:

- Folitropin alfa- beta
- Urofollitropin
- Menotropin

LH preparatları:

- **Lutropin alfa:** Rekombinant insan LH preparatıdır. Hipogonadotropik hipogonadizmi kadınlarda folitropin alfa ile birlikte kullanılır.

Tamisa Amaçla Kullanım:

- Gebelik testi (hCG ölçümü)
- Ovulasyon zamanlaması (LH ölçümü)
- Hipogonadotropik hipogonadizm (Düşük LH ve FSH)
- Birincil gonadal hastalık (Yüksek LH ve FSH)

Tedavide Kullanım:

- **Ovulasyonun indüksiyonu** (FSH, LH) (Hipogonadotropik hipogonadizm veya polikistik over gibi nedenlere yönelik)

(In vitro fertilizasyonda kontrollü over stimülasyon protokolleri: Folliküler fazda; mensden 2 gün sonra follikül gelişimini uyarmak için bir gonadotropin (FSH, LH) enjeksiyonu, follikül hazırlanırken oosit matürasyonu için hCG enjeksiyonu yapılır. Luteal fazda; invitro oosit fertilizasyonunu takiben, luteal faz progesteron enjeksiyonu ile desteklenir. Prematür LH pikini önlemek için, endojen LH sekresyonu GnRH agonisti veya GnRH antagonist ile inhibe edilir.)

- **Erkek infertilitesi** (hCG)
- **Prepubertal kriptorşizim** (hCG): Etkisi cerrahiden az bulundugu için çok önerilmiyor.

Yan Etkileri:

- Ovarian hiperstimülasyon sendromu (aşırı over gelişmesi, asid, karaciğer fonksiyon bozukluğu, pulmoner ödem vb)
- Çoklu gebelik

ANTİDÜRETİK HORMON (Vazopressin)

Reseptör	Sinyal mekanizması	Etkiler
V1	Gq	• Vazokonstriksiyon • Glukojenoliz artışı • Fosfolipaz A2-D artışı • ACTH salıverilmesi (V1b reseptörü)
V2	Gs	• Antidiüretik etkiler: Toplayıcı tübüllerde su kanalları (aküaporin) aracılığı ile su reabsorbsiyonunu artırır. • Faktör VIII ve von Willebrand faktör salıverilmesi

- ADH eksikliğinde diyabetes insipidus tablosu (fazla miktarda dilüe idrar olgusunu)
- ADH fazlalığında ise "uygunsuz ADH sekresyonu tablosu" oluşur.

ADH Analogu İlaçlar

Desmopressin	Lipressin
Terlipressin	Selepressin
Vazopressin	

Klinik Kullanımı:

- Santral tip diyabetes insipidus (dezmozopressin vb.)
- Özafagus varis kanamaları tedavisi
- Kolon divertikül kanamaları
- Hemofili A'da profilaksi amacıyla (dental girişim öncesi)
- Lokal anesteziyelere birlikte kullanımı (vazokonstriksiyon için)
- Enürezis nokturna tedavisi
- Portal hipertansiyon tedavisi
- İleus tedavisi

Yan Etkiler:

- Hiponatremi, epileptik nöbetler ve baş ağrısı

Santral Diyabetes İnsipidus Tedavisi

ADH analogları (dezmozopressin vb.)
klorpropamid, karbamazepin, klofbrat

Nefrojenik Diyabetes İnsipidus Tedavisi

Tiazid, amilorid (iltiyuma bağlı NDI tedavisi), indometasin, hidrasyon

ADH Reseptör Blokörleri

Tolvaptan (oral)	Relcovaptan (oral)	Nelivaptan
Konivaptan (iv)	Satavaptan	Liksvaptan
Mozavaptan		

- Vazopressinin renal etkilerini engelleyerek elektrolit dengesizliğini artırarak sadece su atılımını sağlayanlara "Akuaretikler" adı verilmektedir.
- V2 selektivitesi yüksek olanlar: Tolvaptan, mozavaptan, liksvaptan, satavaptan
- V1a selektivitesi yüksek olan: Relkovaptan
- V1b selektivitesi yüksek olan: Nelivaptan
- Nonselektif (V1a/V2) olan: Konivaptan

- Doğum eylemi ve emziren annelerde süt akışını başlatan peptid yapıda hormonundur.
- Güven duygusu, anksiyete ve korku ile ilişkili otonom sistemlerde düzenleyici görevleri vardır.
- Plazma proteinlerine bağlanmaz.
- G proteini kenetli reseptörleri (Gq) kullanır.
- Oksitosin salgılanması estradiol tarafından uyandırırken, over kaynaklı relaksin tarafından inhibe edilir.

Klinik Kullanımı:

- Doğum indüksiyonu
- Doğum veya sezaryan sonrası uterin kanama kontrolü
- İkinci trimester abortusu

Yan Etkiler:

- Fetal distres, abrusyo plasenta, uterus rüptürü
- Yüksek dozda su tutulumu sonucu hiponatremi, kalp yetmezliği ve ölümlü sonuçlanan tablo görülebilir. İv bolus verilirse hipotansiyon oluşturmaz.

OKSİTOSİN Antagonistleri:

Atosiban
Barusiban

Preterm eylemi durdurmak için kullanılırlar.

SPOT BİLGİLER

- GnRH'nin sentetik tuz halı hangisidir...
Gonadorelin
- GnRH analogları nelerdir...
Goserelin, busarelin, histrelin, löprolid, nafarelin, triptorelin, deslorelin
- GnRH analoglarının klinik kullanımını nelerdir...
Stimülasyon amaçlı kullanımı infertilite, supresyon amaçlı kullanımı ise kontrollü over stimülasyonu, endometriozis, leiomyoma, prostat, meme, over kanseri, santral püberte prekoks
- GnRH antagonistleri ve endikasyonları nelerdir...
Ganirelik/Setorelik için kontrollü over hiperstimülasyon prosedürü, Abarelik/Degarelik prostat kanseri
- SSS ve EİS'den salgılanarak diğer hormonların salıverilmesini baskılayan hormon hangisidir...
Somatostatin
- GH salınımı baskılayan, karsinoid sendrom tedavisinde kullanılan ilaç hangisidir...
Oktreotid (somatostatın preparatı)
- GH'nin etkilerine aracılık eden madde hangisidir...
IGF-1 (somatomedin C)
- Büyüme hormonu salınımı etkileyen faktörler hangileridir...
Dopaminergik uyarılar (bromokriptin), somatostatın ve analogu ilaçlar (oktreotid)
- GH analogu...
Somatrem
- GH yetmezliğinde kullanılan (GH'a karşı antikor olan çocuklarda öncelikle kullanılan) rekombinant insan IGF-1...
Mekasermin
- HIV ilişkili lipodistrofi tedavisinde kullanılan EHRH analogu hangisidir...
Tesamorelin

- Akromegali tedavisinde kullanılan büyüme hormonu reseptör antagonisti hangisidir...
Pegvisomant
- Prolaktinoma tedavisinde kullanılan dopamine D2 reseptör agonisti hangisidir...
Bromokriptin
- Tanı veya tedavi amacıyla kullanılan FSH ve LH preparatları nelerdir...
FSH preparatı follitropin alfa-beta, rekombinant insan LH preparatı ise Lutropin alfa
- ADH reseptörleri, sinyal mekanizması ve etkileri nelerdir...
V1: damarda, Gq kenetli reseptör, vazokonstriksiyondan, trombosit agregasyonundan sorumlu; V2: böbrekte, Gs kenetli, ADH etkisinden, faktör VIII ve von Willebrand faktör salınımından sorumlu
- ADH analogu ilaçlar nelerdir...
Desmopressin v.b
- ADH analogu ilaçların endikasyonları nelerdir...
Santral tip diyabetes insipidus (desmopressin vb.), özafagus varis kanaması tedavisi, kolon divertikülü kanaması, hemofili A'da profilaksi amacıyla (dental girişim öncesi), lokal anestezi ile birlikte kullanımı (vazokonstriksiyon için), enürezis nokturna tedavisi, portal hipertansiyon tedavisi, ileus tedavisi
- Santral diyabetes insipidus tedavisinde kullanılan ilaçlar nelerdir...
ADH analogları (desmopressin vb.), Klorpropamid, karbamazepin, klofibrat
- Hemofili ve Von-Willebrand hastalığının tedavisinde kullanılan nedir...
Desmopressin
- Nefrojenik diyabetes insipidus tedavisinde kullanılan ilaçlar nelerdir...
Tiyazid, amilorid (lityuma bağlı NDI tedavisi), indometasin, hidrasyon
- ADH'nin antidiüretik etkisini potansiyelize eden ilaçlar hangisidir...
Klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, tiazidler
- Uyunsuz ADH salıverilmesinde kullanılan ADH reseptör blokörleri nelerdir...
Tolvaptan, konivaptan

SORULAR

- Vazopressinin renal etkilerini engelliyerek elektrolit atılımını artırmaksızın sadece su atılımını sağlayanlara ne denir... Aküretikler
- V1a selektivitesi yüksek olan ilaç hangisidir... Relkovaptan
- Preterm eylemi durdurmak için kullanılan oksitosin antagonistti hangisidir... Atosiban

1.

- Sentral erken puberte
- Prostat kanseri
- Hiperprolaktinemi

Yükarıdakilerden hangileri, gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) agonistlerinin klinik kullanım endikasyonları arasında yer alır?

- Yalnız I
- Yalnız II
- Yalnız III
- I ve II
- II ve III

Doğru cevap: D

2. Aşağıdakilerden hangisi büyüme hormonu salverilmesini inhibe eder ve vazotikif intestinal peptit salgılayan metastatik karsinoid sendromda diyare, yüz kızarması gibi septomları tedavi etmek için kullanılır?

- Prolaktin
- IGF-1
- Somatropin
- Ondansetron
- Oktreotid

Doğru cevap: E

3. Büyüme geriliği olan ve büyüme hormonu reseptörlerinde mutasyon bulunması nedeniyle ekzojen büyüme hormonu tedavisine yanıt vermeyen bir hastanın tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisinin kullanılması en uygundur?

- Mekasermin
- Somatropin
- Lanreotid
- Pegvisomant
- Leuprolid

Doğru cevap: A

4. Akromegali tedavisinde kullanılan büyüme hormonu reseptör antagonistti aşağıdakilerden hangisidir?

- Somatostatin
- Mekasermin
- Pegvisomant
- Oktreotid
- Lanreotid

Doğru cevap: C

5. Aşağıdakilerden hangisi jiganizm tedavisinde kullanılan uzun etkili somatostatin analogudur?

- Mekasermin
- Pegvisomant
- Pasireotid
- Teduglutid
- Tesamorelin

Doğru cevap: C

6. Aşağıdakilerden hangisi kısa barsak sendromu tedavisinde kullanılan GLP2 agonistidir?

- Mekasermin
- Pegvisomant
- Pasireotid
- Teduglutid
- Tesamorelin

Doğru cevap: D

7. Aşağıdakilerden hangisi HIV ilişkili lipodistrofi tedavisinde kullanılabilen GnRH analogudur?

- Mekasermin
- Pegvisomant
- Pasireotid
- Teduglutid
- Tesamorelin

Doğru cevap: E

8. ADH preparatları aşağıdaki hastalıklardan hangisinin tedavisinde kullanılmaz?

- Lokal anesteziyle birlikte kullanım
- Özofagus varis kanamasi tedavisi
- Hemofili de profilaksi amacıyla
- Antagregan etki amacıyla
- Enürezis nokturna tedavisi

Doğru cevap: D

9. Aşağıdakilerden hangisi antidiüretik hormon V1 reseptörünü daha selektif şekilde bloke eder?

- Relkovaptan
- Liksvaptan
- Mozavaptan
- Tolvaptan
- Konivaptan

Doğru cevap: A

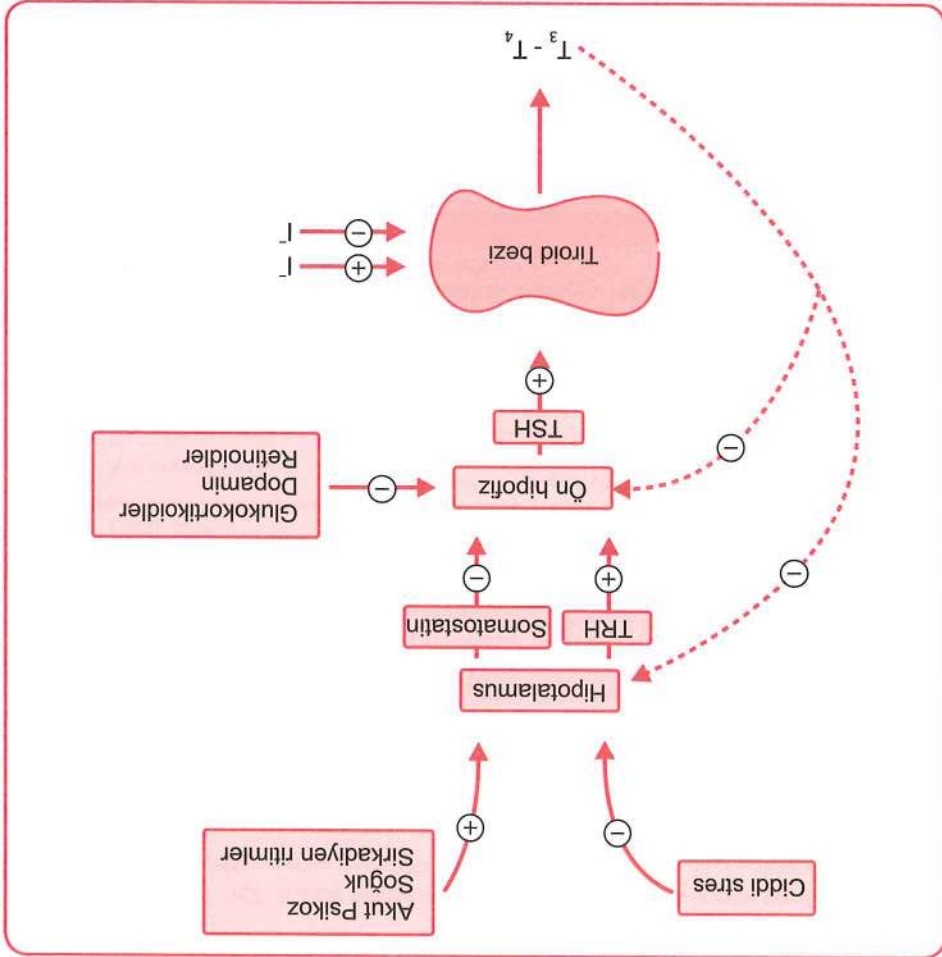
10. Aşağıdakilerden hangisi uyunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH) ile ilişkili hiponatreminin tedavisinde kullanılan ve seçici olmayan bir vazopressin V1a / V2 reseptör antagonistidir?

- Mozavaptan
- Relkovaptan
- Liksvaptan
- Tolvaptan
- Konivaptan

Doğru cevap: E

TIROID HORMONLARI (TH)

- Yapısında iyot içeren tiroid hormonları (T₄ ve T₃), tiroidin **folliküller** hücreleri tarafından sentezlenip, **tiroglobulin** şeklinde tiroid bezinde depolanır.
- Tiroidin **parafolliküler** hücreleri (C hücreleri) tarafından da **kalsitonin** üretilir.
- Aşağıdaki şekilde, **temel** 2 tiroid hormonu olan T₃ ve T₄'ün salgılanmasının düzenlenmesi izlenmektedir.



Tiroid Hormonlarının Biyosentezi ve Etkili İlaçlar

1. İyodürün beze alımı

- Sodyum-iyodür eş yönlü taşıyıcısı (simporter, NIS) ile aktif olarak yapılır.
- Tiyosiyonat ve perklorat tarafından inhibe edilir.

2. Oksidasyon ve İyodinasyon

- İyodürün oksidasyonunu tiroid peroksidad ile gerçekleştirir ve sonuçta monoyodotirozil (MIT) ve diiyodotirozil (DIT) rezidüleri oluşur.
- Propiltiyourasil ve metimazol tarafından inhibe edilir.

3. Tiroksin (T₄) ve Triyodotironin (T₃) oluşması

- MIT+DIT=T₃, DIT+DIT=T₄ oluşur.
- Bu oksidasyon da tiroid peroksidad ile gerçekleşir.
- Propiltiyourasil ve metimazol tarafından inhibe edilir.

Tiroid hormon sentezini, salınımını ve metabolizmasını bozan ilaçlar	
Mekanizma	İlaç
İyodür alımı	Perklorat, fluroborat, tiyosiyon nitrat
İyot organifikasyonu	Tiyonamidler (propiltiyourasil, metimazol, carbimazol), tiyosiyonat, sülfonamidler
Bağlanma reaksiyonu	Sülfonamidler, tiyonamidler
Periferik iyodotironin deiyodinasyonu	Li tuzları, iyodür
Hepatik metabolizmayı hızlandırma	Fenobarbital, rifampin, karbamazepin, fenitoin, sertralın, beksaroten
Arttırıcılar	
Azaltıcılar	
İlaç	
• Estrojen • Metadon • Klofibrat • 5-Fluorourasil • Eroin • Tamoksifen • SERM	• Glukokortikoidler • Androjen • L-Asparajinaz • Salisilatlar • Mefenamik asid • Antiepileptik ilaçlar • Furosemid
Sistemik hastalıklar	
• Karaciğer hastalığı • Porfiriya • HIV enfeksiyonu	• Akut ve kronik hastalıklar

- Tiroid hormonlarının (TBG) tiroid hormonlarının baslıca taşıyıcısıdır.
- Yalnızca bağlı olmayan hormon metabolik etkinliğe sahiptir.
- TBG bağlanma oranını değiştiren faktörler hormon etkinliğini de değiştirir.
- T₃ ve T₄'ün yıkımı, deiyodinasyon şeklinde olabilir fakat eter koparılması, konjugasyon ve oksidatif karboksilasyonla da karaciğerde metabolize olabılırler

Tiroid Hormonlarının Kanda Taşınması ve Metabolizması

Tiroid hormon sentezini, salınımını ve metabolizmasını bozan ilaçlar	
Mekanizma	İlaç
İyodür alımı	Perklorat, fluroborat, tiyosiyon nitrat
İyot organifikasyonu	Tiyonamidler (propiltiyourasil, metimazol, carbimazol), tiyosiyonat, sülfonamidler
Bağlanma reaksiyonu	Sülfonamidler, tiyonamidler
Periferik iyodotironin deiyodinasyonu	Li tuzları, iyodür
Hepatik metabolizmayı hızlandırma	Fenobarbital, rifampin, karbamazepin, fenitoin, sertralın, beksaroten

4. Rezorpsiyon ve kolloidın proteolizi
 - Tiroglobulin, "megalın" isimli reseptörü ile folliküler lümeninden rezorbe olur.
 - Rezorbe edilen tiroglobulin proteolitik enzimlerle eritilir.
 - Rezorpsiyon, propiltiyourasil, metimazol, kolşisin, lityum ve iyodür tarafından inhibe edilir.
5. DIT/MIT'in deiyodinasyonu, T₄'ün T₃'e deiyodinasyonu
 - Tiroid bezi içinde deiyonidazlar (D₁, D₂, D₃), iyodini uzaklaştırıp, tiroglobulini bölerek serbest hormon içeren ara ürünler oluşturur.
 - T₄'ün T₃'e deiyodinasyonu propiltiyourasil tarafından inhibe edilir.
6. T₃ ve T₄'ün bez dışına salgılanması
 - Tiroid bezi içinde serbestleşen hormonlar daha sonra periferde de oluşan deiyonidasyon ile, goğu T₄ daha azı T₃ olarak hücreden gıkarlar.
7. Periferde T₄'ün T₃'e dönüşümü
 - Tip 1 (D₁) ve tip 2 (D₂) deiyonidazlar ile olur.
 - Propiltiyourasil D₁'i inhibe eder, D₂'yi inhibe etmez.

Tiroid hormonları		
Van Ömür	7 gün (profilaktik kullanımı)	1 gün (akut kullanımı)
Biyolojik Aktivite Gücü	1	4
Dağılım Hacmi	10 litre	40 litre
Bağı fraksiyon	%99,9	%99,6
Oral absorpsiyon	%70	%95

- **Acil** durumlarda kullanılır.
- Etkisi levotiroksinden daha gabuk başlar. Ancak eliminasyon yarı ömrü daha kısadır.
- T_3 (triiodotironin) preparatdır.

Liyotironin sodyum:

- **Rutin tedavide** kullanılır (Hipotirodizm, milks ödem, tiroid kanseri)
- Etkisi liyotironinden daha uzun süre, ancak gec başlar.
- T_4 (tiroksin) preparatdır.

Levotiroksin Sodyum:

Tiroid Hormonu Preperatları

- Hipotirodizmde hormon yerine koyma tedavisi ve tiroid kanserli hasta]arda TSH baskılama tedavisi şeklinde olur. Maksimum etkileri 6-8 hafta sonra görülür.

TİROID HORMONUNUN TEDAVİDE KULLANIMI

- Büyüme ve gelişme (Özellikle SSS başta olmak üzere normal gelişim için gereklidir)
- Termojenik etkiler (Yasamsal işlemler sonucu oluşan ısı)
- Kardiyovasküler etkiler (taşikardi, kardiyak hipertrofi vb)
- Metabolik etkiler (LDL reseptörlerinin ekspresyonunu ve safra asitlerinin kolesterolle metabolize olmasını uyandırır)

Tiroid Hormonlarının Etkileri

- **Hücre çekirdeğinde** bulunan tiroid reseptörü, hedef genlerin düzenleyici bölgesindeki özgül DNA dizisine bağlanır (Tiroid hormonu yaniti elemanları-TRE'ler) ve T_3 varlığında transkripsiyonu indükler.
- **Çekirdek dışında** bulunan tiroid reseptörleri de hızlı genomik olmayan mekanizmalar yoluyla biyolojik etki gösterirler. Örneğin nitrik oksid saliverilmesine yol açarak vazodilatasyon oluşturmalar.

Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması:

Oral levotiroksin tedavisini etkileyen faktörler

Levotiroksin doz ihtiyacını artıran ilaç ve diğer faktörler

Engellenmiş levotiroksin absorpsiyonu

- Alüminyum içeren antiasitler, proton pompa inhibitör, sükralfat
- Safra asidi ile kompleks oluşturanlar (kolestiramin, kolestipol, kolesevelam)
- Kalsiyum karbonat (genellikle az etkili), fosfat bağlayıcılar (lanthan karbonat, sevelamer)
- Krom pikolinat, raloksifen, demir tuzları yiyecekler, soya ürünleri (genellikle az etkili)
- Laktoz intoleransı (tek vaka raporu)

Artmış tiroksin metabolizması, CYP3A4 indüksiyonu

- Rifampin, karbamazepin, fenitoin, sertralın

Bozulmuş T₄ - T₃ dönüşümü

- Amiodarone

Belirsiz veya multifaktöriyal mekanizmalar

- Östrojen, gebelik, lovastatin, simvastatin, Tyr kinaz inhibitörleri

Levotiroksin doz ihtiyacını azaltabilen ilaçlar ve diğer faktörler

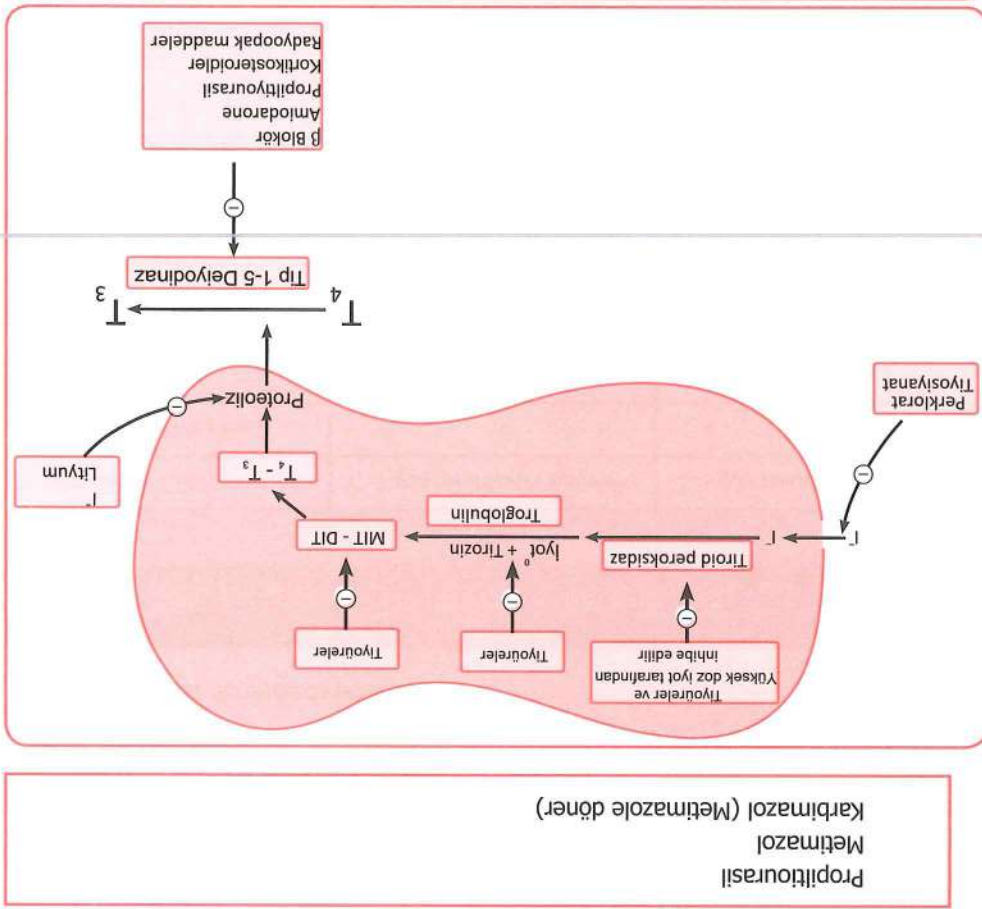
- İleri yaş (>65 yaş), androjen tedavisi gören kadınlar

Levotiroksin tedavisi alan hastalarda serbest T₄'ü değiştirmeden TSH'yi düşüröbilen ilaçlar

- Metformin

ANTITİROİD İLAÇLAR VE DİĞER TİROİD İNHİBİTÖRLERİ

TİYOÜRE TÜREVELERİ (TİOAMİDLER)

Propiltiourasil
Metimazol
Karbimazol (Metimazole döner)

Tiroid hormon sentezi ve antitiroid ilaçlar

Etki Mekanizmaları:

- İyodun tiroide aktif hale gelmesini (tiroid peroksidad inhibitörünü ile) ve tirozine bağlanmasını (organifikasyon),
- DIT ve MIT'in birbirleri ile kenetlenmesini,
- Tiroglobulin iyodinasyonunu inhibe ederler.
- Propiltiourasil periferde; tip I (D1) 5-deiodinazi inhibe ederek T4'un T3'e dönüşümünü engelleri (β-blokörler ve amiodaron gibi). Metimazol bu etkiye sahip değildir.

Etkileri:

- Propiltiourasil ve metimazol, plasentayı geçerek fetal hipotiroidi yapabilirler ve gebelikte D kategorisindedirler. Ancak propiltiourasil plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı için, gerekiyorsa, ilk trimester gebelerde öncelikle tercih edilmelidir. İlk trimester dışında metimazol propiltiourasil'e göre tercih edilir.
- **Etkileri geç başlar.**
- Karbimazol ön ilaçtır, metimazole dönüşür.
- Etkisi en **güçlü** başlayan, **en kısa süren propiltiourasil**dir.
- Metimazol, propiltiourasilden 10 kat daha potenttir.

Farmakokinetikleri:

Antitiroid ilaçların farmakokinetik özellikleri		
	PROPLTİOURASIL	METİMAZOL
Plazma proteinlerine bağlanma	Yaklaşık %75	Hiç
Plazma yarılanma ömrü	75 dk	4-6 saat
Dağılım hacmi	20 litre	40 litre
Tiroide birikim	Evet	Evet
Hastalık sırasında ilaç metabolizması		
Şiddetli karaciğer hastalığı	Normal	Azalmış
Şiddetli böbrek hastalığı	Normal	Normal
Transplaseental geçiş	Düşük	Düşük
Anne sütündeki düzeyleri	Düşük	Düşük

Endikasyonları:

- Graves hastalığı tedavisinde (**Metimazol**)
- Cerrahi öncesi hipertiroidiyi kontrol etmek amacıyla
- Tiroid firtınası tedavisinde **propiltiourasil** tercih edilir.

Yan Etkileri:

- **Agranülositozis:** En ciddi yan etkidir ve reversibldir. Metimazol doz bağımlı, propiltiourasil doz bağımsız oluşturm.
- **Purpurik urtikeryal döküntü:** En sık görülen yan etkidir.
- **Hepatit (ölümcül olabilir)/kolestatik sarılık, eklem ağrısı ve katılığı, parestezi, bulantı, deri pigmentasyonu, ilağ ateşi, nefrit, vaskülit** ve saçlarda dökülmeye diğer yan etkiler arasında sayılabilir. ANCA+ vaskülit propiltiourasil %50, metimazol ise nadiren oluşturm.

İYOT GİRİŞİNİ İNHİBE EDEN ANYONİK İLAÇLAR (İYONİK İNHİBİTÖRLER)

Tiyosonat
Perklorat
Perteknatat
Fluoroborat
Nitrat türevleri

- İyodun tiroid bezine girişini bloke ederler.
- Hipofonksiyon oluşturmalar ve guatr oluşturmaları.
- Perklorat yüksek dozlarda aplastik anemi yapabilir.

İYODÜR (LUGOL SOLÜSYONU-POTASYUM İYODÜR)

- İyodür, **Wolff-Chaikoff** etkisi ile tiroid hormonu **sentez** ve **salıverilmesini** bloke eder.
- Hipertiroidide **etkisi çok hızlı başlar (ilk 24 saat içinde)**, bu nedenle tiroid fırtınasında kullanılırlar.
- Bezde tiroid depolanmasını artırdığı için tiyöüre grubu ilaçların etkisini başlamasını geciktir.
- **Tek başına tedavide kullanılmaz.**
- Tiroidin **vaskülaritesini belirgin olarak azaltır.**
- Gebelerde kontrendikedir, fetal tiroid gelişimini bozar.

Klinik Kullanım:

- Cerrahiye (tiroidektomi) hazırlık amacıyla
- Tirotoksik kriz tedavisinde, diğer antitiroid ilaçlar ve propranolol ile kombine kullanım
- Nükleer kazalarda tiroid bezine radyoizotop iyot alımını azaltarak ileride oluşacak tiroid kanserlerini azaltmak amacıyla

Yan etki

- Nadiren anafaksi, anjiödem, konjunktivit, parotis bezinde şişme ve purpura oluşturmaları.

İyot içeren bazı ilaçlar

Oral veya lokal
• Amiodaron • İyodokinol • Ektiofat • İdoksuridin oftalmik çözelti • Lugol çözeltisi
Topikal antiseptikler
• İyodokinol krem • Tentüdiyot • Povidon iyot
Radyokontrast maddeler

RADYOAKTİF İYOT (¹³¹I)

- Tiroid bezini parçalayan bir maddedir.
- Yarı ömrü 5 gündür.
- Etkinin başlaması 6-12 hafta sürer.

- En önemli yan etkisi **kalıcı hipotiroidizm** ortaya çıkartabilmektedir.
- Avantajı ucuz, ağrısız ve oral yolla kullanılabilmektedir.
- Dezavantajı hipotiroid tablosu oluşturabilmektedir.
- Emziren annelerde ve gebelerde kullanılmaması gerekir.

BETA BLOKÖRLER

- Tirotoksikoziste, intrinssek sempatomimetik aktivitesi olmayan (parsiyel agonist olmayan) beta blokörler (metoprolol, propranolol, atenolol gibi) kullanılır.
- Hormon seviyelerini değiştirmeden hipertiroidi semptomlarını düzeltirler.

TİROID KANSERİNİN KEMOTERAPİSİ

- Tiroidektomi
- Radyoyod
- TSH'yi baskılamak için levotiroksin
- Tirozin kinaz inhibitörleri: sorafenib, lenvatinib, vandetanib, kabozantinib

SPOT BİLGİLER

Tiroid bezine iyod girişini bloke eden ilaçlar...

Tiyosüanat, perklorat

Tiroid peroksidad enzim inhibisyonu oluşturan ilaçlar... Tiyoureler ve yüksek doz iyot

Tiroglobulin rezorpsiyonunu inhibe eden ilaçlar... Propiltiourasil, metimazol, kolşisin, lityum ve iyodür

Tiyoure türevleri hangileri... Propiltiourasil, Metimazol, Karbimazol

Periferde T4'ün T3'e dönüşümünü engelleyen ilaçlar... Propranolol, propiltiourasil, amiodaron, steroidler, radyokontrast maddeler

Hangisi, tiroit hormonlarının tiroit hormon bağlayan globuline bağlanmasını azaltarak total serum tiroksin düzeyini değiştirir... Androjen analogları

TH reseptörleri hücrede nerede lokalizedir... Hücre çekirdeğinde ve çekirdek dışında reseptörleri vardır.

Hipotiroidizm, miks ödem, tiroid kanseri tedavisinde kullanılan T4 (tiroksin) preparatı... Levotiroksin Sodyum

Etkisi levotiroksinden daha cabuk başlayan ve acil durumlarda kullanılan T3 preparatı... Liyotironin sodyum

Tiyourelerin (propiltiourasil, metimazol, karbimazol) etkileri nelerdir... tiroid hücrelerinde iyodun oksidasyonunun inhibisyonu

Tiroglobulin iyodinasyonunun inhibisyonu

DIT ve MIT'lerin keneetlenmesinin inhibisyonu

Periferde T4 - T3 dönüşümünün baskılanması

(sadece propiltiourasil yapar).

Etkisi en cabuk başlayan, en kısa süren, süte ve plasentaya en az geçen tiyoure... Propiltiourasil

Hipertiroidi tedavisinde kullanılan ilaç hangisidir... Metimazol, Diğer ilaçlar propiltiourasil, karbimazol, iyot (lugol solüsyonu), radyoaktif iyot, beta bloker, perteknetat perklorat, tiyosüanat

SORULAR

1. Tiroid bezine iyodür girişini inhibe ederek antitiroid etki gösteren ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Amiodaron
B) Propiltiourasil
C) Tiyosüanat
D) Metimazol
E) Propranolol

Doğru cevap: C

- Antitiroid ilaçlardan propiltiourasil ve metimazolun yan etkileri... Agranülositoz, purpurik urtikeryal döküntü, hepatit, artralji, vaskülit.
- Wolff-Chaikoff etkisi ile tiroid hormonu sentez ve salıverilmesini bloke eden... Iyodür
- Iyotun antitiroid etkisi nelerdir... Iyotun oksidasyonunun ve depolanmasının baskılanması, tiroid bezinde proteolizis azalması ve bezin kanlanmasının azalmasıdır.
- Tiroidin vaskülititesini belirgin olarak azaltan... Iyodür
- Tek başına kullanılan antitiroid ilaç hangisidir... Iyot
- Tedavi sonrası hastada kalıcı hipotiroid oluşturan antitiroid ilaç... Radyoaktif iyod
- Tirotoksikoziste, intrinssek sempatomimetik aktivitesi olmayan (parsiyel agonist olmayan) beta blokörler nelerdir... Metoprolol, propranolol, atenolol
- Guatrojen etkili ilaçlar hangileridir... Lityum, fenilbutazon, barbituratlar, amiodaron, sülfonamidler, Na nitroprusiyat.
- Tiroid kanseri tedavisinde kullanılan ilaçlar... Radyoyod, TSH'yi baskılamak için levotiroksin, tirozin kinaz inhibitörleri olan sorafenib, lenvatinib, vandetanib, kabozantinib

2. Aşağıda verilen hipertroidi tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları eşleştirilmelerinden hangisi yanlıştır?

- A) İyodür – Tiroid hormonlarının salıverilmesinin inhibisyonu
B) Karbimazol – İyodürün tiroid bezine alımının inhibisyonu
C) Metimazol – Tiroglobulin iyodinasyonunun inhibisyonu
D) Propiltiourasil – Periferde T4-T3 deiyodinasyonunun inhibisyonu
E) Tiyosyanat – İyodun aktif transportunun inhibisyonu

Doğru cevap: B

3.

Yükandakilerden hangileri propiltiourasilin etkisi değildir?
I. Tiroid bezine iyot girişi inhibisyonu
II. İyodürün oksidasyonu inhibisyonu
III. İyot organifikasyonu inhibisyonu
IV. Tiroid bezinden T3 ve T4'ün çıkışı inhibisyonu
V. Periferik T4'ün T3'e dönüşümü inhibisyonu

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

Doğru cevap: B

ADRENAL KORTEKS FARMAKOLOJİSİ

ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON (ACTH, KORTİKOTROPİN)

ACTH

- ACTH etkisini, G proteini kenetli reseptör ailesinden olan **5-melanokortin reseptör (MCR)** ile gösterir.
- ACTH, MC2R (Gs) aracılığı ile adrenal korteksi uyarak, adrenal korteks hormonlarının salgılanmasını sağlar.
- Adrenal korteks kaynaklı 3 hormon sırasıyla:

- Glukokortikoidler (**kortizol**)
- Mineralokortikoidler (**aldosteron**) (Aldosteron yolığının temel uyarıcı anjiotensin II'dir.)
- Androjenler (dehidroepiandrosteron-**DHEA**, androstenediol, androstenedion)

ACTH Salgılanmasının Düzenlenmesi

- Steroid hormon üretiminde hız-kısıtlayıcı basamak kolesterolün pregnenolona **CYP11A1** ile dönüşümüdür. Diğer sentez basamaklarının goğunda da sitokrom P450 (CYP) ailesi görev alır.
- Diurnal bir ritimde salgılanır.
- Sentezin düzenleyicileri:
- **CRH** (Kortikotropin salıverici hormon) ile uyurum
- **Arginin vazopressin**: V1b, Gq üzerinden ACTH salgısının artırılması
- **Negatif geri besleme** sistemi ile inhibisyon
- **Stres** ile steroid sentezinin artışı

Tedavide Kullanımı

- ACTH'nin terapötik kullanımını sınırlandır. Hipotalamo-hipofizier-adrenal (HPA) eksenin tanisai incelemesinde CRH stimülasyon testi olarak kullanılır.
- Kortikosteroidler, ACTH'nin etkilerini taklit ettiğinden, ACTH yerine sentetik steroidler kullanılır.

Adrenal korteks kaynaklı 3 hormon;

- Glukokortikoidler (kortizol)
- Mineralokortikoidler (aldosteron)
- Androjenler (dehidroepiandrosteron-DHEA, androstenediol, androstenedion)

Fizyolojik Fonksiyonları

- Kortikosteroidler sodyum tutulmasındaki görevleri, etki güçlerine, karbonhidrat metabolizmasına (glukojen karaciğerde birikmesi ve glukoneogenez) etkilerine ve antiinflamatuar etkilerine göre:
 - mineralokortikoidler ve
 - glukokortikoidler olarak adlandırılır.

Kortikosteroidlerin fizyolojik fonksiyonları	
Karbonhidrat metabolizması (Amaç, glukozla bağimli dokuların açlıktan korunmasıdır)	• Glukoneogenez ve glukojen sentezini artırır. • Glukozun periferik kullanımını azaltır. • Net etki kan glukoz düzeyinde artış.
Protein metabolizması	• Periferde protein yıkımını artırır, böylece glukoneogenez için aminoasit sağlar.
Lipit metabolizması	• Vücut yağlarında yeniden dağılım (Cushing'de görülen) • Büyüme hormonu ve beta adrenenjik agonistler gibi ajanların lipolitik etkilerinin kolaylaştırılması
Elektrolit ve su dengesi	• Aldosteron, böbrek distal ve toplayıcı kanallarından Na geri emilimini artırır, K ve H'nin ise atılımını artırır. • Steroidler bağıraksaklardaki Ca alımını (uptake) azaltır ve böbrekten Ca atılımını artırır. Sonuç toplam vücut Ca depolarında azalmaya neden olur.
Kalp-Damar sistemi	• Adrenal korteks yetmezliğinde (Addison gibi) kas güçsüzlüğü meydana gelir. • Aşırı steroidler de kas işlevlerini bozar. • Birincil aldosteronizmde görülen kas güçsüzlüğü hipokalemiye bağlı olabilir. • Genel olarak "steroid miyopatisi" olarak adlandırılır.
SSS	• Duygudurum, davranış ve beyin uyarlabilirliği üzerinde etkileri vardır.
Kanın şekilli elemanları	• Cushing sendromunda poliste mi ve adrenal yetmezlikte normokromik normositik anemi sık görülür • Addison hastalığı lenfoid doku kütlelerinde artış ve lenfositler ile ilişkilidir. • Tek doz hidrokortizon dolaşımdaki lenfosit, eozinofili, monosit ve bazofil sayısında 4-6 kat azalmaya yol açar ve bu etki 24 saat devam eder. • Aksine, glukokortikoidler kemik iliğinden salıverilmede artma, dolaşımdan uzaklaştırma hızında azalma ve damar duvarlarına yapışmada azalmaya bağlı olarak dolaşımdaki polimorfonükleer lökositleri artırır.
Antiinflamatuar ve immünsupresif etki	• Vazoaktif ve kemoatraktif faktörlerin salıverilmesinde azalma, lipolitik ve proteolitik enzimlerin salgılanmasında azalma, hasarlı bölgelere lökositlerin ekstravazasyonunda azalma ve bunların sonucunda da fibroziste azalma olur. • Glukokortikoidler COX-2 ve NOS2 ile birlikte pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu azaltabilir.

Glukokortikoidlerin inflamatuvar/immün yanıtın üzerine inhibitör etkileri

Hücre tipi	Inhibe edilen faktör	Yorumlar
Makrofajlar ve monositler	Araşidonik asit, PG'ler ve LTler Sitokinler: IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü-a (TNF-α) Akut faz reaktantları	COX-2 ve PLA2'nin glukokortikoid-aracılı inhibisyonu Üretim ve salıverilme baskılanmıştır; sitokinlerin inflamasyon üzerine çok sayıda etkisi vardır (örn., T hücrelerinde ↓ fibroblast proliferasyonunda ↑). Komplemanın 3. bileşeni dahil.
Endotel hücreleri	ELAM 1 ve ICAM-1 Akut faz reaktantları Sitokinler (örn., IL-1) Araşidonik asit türevleri Histamin, LTC ₄	Lökosit lokalizasyonu için kritik. Aynı yerde, Makrofajlar/monositler için. Glukokortikoidler tarafından IgE-bağımlı salıverilme
Bazofiller		
Fibroblastlar	Araşidonik asit metabolitleri	Makrofajlar ve monositler için yukarıda olduğu gibi. Glukokortikoidler büyüme faktörü ile indüklenen DNA sentezini ve fibroblast proliferasyonunu ↓
Lenfositler	Sitokinler (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-α, GM-CSF, interferon-γ)	Makrofajlar ve monositler için yukarıdaki olduğu gibi.

ELAM-1, endotelyal-lökosit adezyon molekülü-1; ICAM-1, hücreler arası adezyon molekülü-1; LT, lökotien; PG, prostaglandin.

Etki Mekanizmaları

- Hücre sitozolünde yer alan glukokortikoid reseptörünü (GR) veya minierolokortikoid reseptörünü (MR) kullanır.

Farmakokinetik

- Oral, parenteral, lokal uygulanabilir.
- Kortizolün %90'dan fazlası albümine ya da kortikosteroid-bağlayıcı globülin (CBG) transkordin de denir) bağlanır. Aldosteronun çoğu serbesttir.

Kortizon (ön-ilag) → Kortizole çevrilir.

Prednizon (ön ilag) → Prednizolona çevrilir.

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 (fotokopi, PDF, vs.) edinilmesi iki açıdan daha yasal ve etik değildir.

- Telif hakkı ve kanunlar açısından yasal ve cezaya tabidir.

- Bütün inancılar açısından "yasak" ve "harâm" 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 gönlüden dilediğini açıkça deklare 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 çirkinse; mülkiyet haklarına saygı da o kadar asil bir duruştur.

TUSDATA

Farmakolojik Etkileri

Kortikosteroid preparatlarının güçleri ve etki süreleri				
Preparatlar	Anti-inflamatuvar etki	Na+ tutucu etki*	Etki süresi	Topikal aktivite
Glukokortikoid				
Kortizol (Hidrokortizon)	1	1	Kısa	0
Kortizon	0.8	0.8	Kısa	0
Prednizon	4	0.8	Orta	(+)
Triamsinolon	5	0	Orta	+++
6a-Metilprednizolon	5	0.5	Orta	
Parametazon	10	0	Orta	
Deksametazon	25	0	Uzun	+++++
Betametazon	25 - 40	0	Uzun	+++++
Mineralokortikoid				
Aldosteron	0.1	400	Kısa	0
Desoksikortikosteron (DOC)	0	20		0
Fludrokortizon	10	250	Orta	0
Kısa (8-12 saat); Orta (12-36 s); Uzun (36-72 s).				

(* mineralokortikoid aktivite)

Toksisite

Tedavinin kesilmesine bağlı yan etkiler	Yüksek dozlara bağlı yan etkiler
- Hastalığın alevlenmesi - Glukokortikoid gelişme sendromu (ateş, miyalji, artıralji) - Pseudotümör serebri (Papillodem, kafa içi basınç artışı)	- Hipertansiyon - Hiperglisemi - Enfeksiyonlara yatkınlık - Tromboembolizme yatkınlık - Peptik ülser - Osteoporoz - Femurun avasküler nekrozu - Miyopati - Davranışsal bozukluklar (Uykusuzluk, öfori, depresyon ve psikoz tablosu) - Katarakt - Büyümede duraklama - Kronik kullanımda ADH, TSH, LH, ACTH ve GH seviyelerinde azalma - Yağların yeniden dağılımı ve kilo alımı - Stria - Ekimoz

Tedavide Kullanım

- Yerine-koyma tedavisi alan hastalar hariç, glukokortikoidler ne özgüdür ne de tedavi edici değeri vardır; daha ziyade, anti-inflamatuvar ve immünosüpresif etkileri nedeni ile palyatiftir.
- Uzun süreli tedaviden sonra glukokortikoidlerin aniden kesilmesi adrenal yetmezlik riski ile ilişkilidir ve ölümcül olabilir.

Endikasyonlar:

- Adrenal yetmezlikte yerine koyma tedavisi (Hidrokortizon)
 - Akut yada kronik adrenal yetmezlik (hidrokortizon ve fludrokortizon)
 - Konjenital adrenal hiperplazi (Glukokortikoid sentezi için gerekli enzim eksikliği ile giden genetik bir bozukluktur ve kortizol üretimi bozuktur)
- Endokrin dışı hastalıklarda kullanımı
 - Romatizmal hastalıklar (SLE, poliarteritis nodosa, Wegener granülomatozu, geçici vaskülitler ve osteoartrit gibi inflamatuvar olmayan dejeneratif eklem hastalıkları yada tendinit, bursit gibi bölgesel ağrılarda)
 - Böbrek hastalıkları (nefrotik sendrom)
 - Alerjik hastalıklar (serum hastalığı, ürtiker, dermatit, ilaç reaksiyonları, an sokması, anjiyönetik ödem, alerjik rinit)
 - Pulmoner hastalıklar (astım, ARDS)
 - Enfeksiyon hastalıkları (Psömosistis karini pnömonisi ve orta şiddette hipoksisi olan AIDS)
 - Göz hastalıkları (üveit, alerjik konjonktivit)
 - Deri hastalıkları (egzema,..)
 - GIS hastalıkları (ülseratif kolit, Crohn)
 - Karaciğer hastalıkları (otoimmün hepatit)
 - Malignite (ALL, lenfoma)
 - Serebral ödem (parazit ya da tümöre bağlı ödemler)
- Diğer kullanımlar
 - Sarkoidoz
 - Trombositopeni (kanama eğilimini azaltmak için prednizon)
 - Coombs testi pozitif hemolitik anemi
 - Organ nakli (greft versus hostu önlemek için)
 - Omurilik zedelenmesi (nörolojik hasarı azaltmak için)
- Dekametazonun tanimsal uygulamaları (Hiperkortizolizm tanısını koymak ve Cushing sendromunun farklı nedenleri arasında ayırım yapmak)

ADRENAL KORTEKS STEROİDLERİNİN SENTEZ VE ETKİ İNHİBİTÖRLERİ

ACTH Sekresyonunun İnhibitörleri

- **Pasireotid**
 - Somatostatin analogu
 - GH sekresyonunu inhibe ettiği için akromegali tedavisinde kullanılır.
 - ACTH sekresyonunu da inhibe ettiği için adrenal tümörlerde kullanılır.
- **Kabergolin**
 - Uzun etkili dopamin D2 reseptör agonisti olduğu için hiperprolaktinoma tedavisinde kullanılır.
 - ACTH sekresyonunu da inhibe ettiği için kortikotrop tümörlerde kullanılır.

Steroid Sentez İnhibitörleri

Aşağıdaki tabloda sunulmuştur:

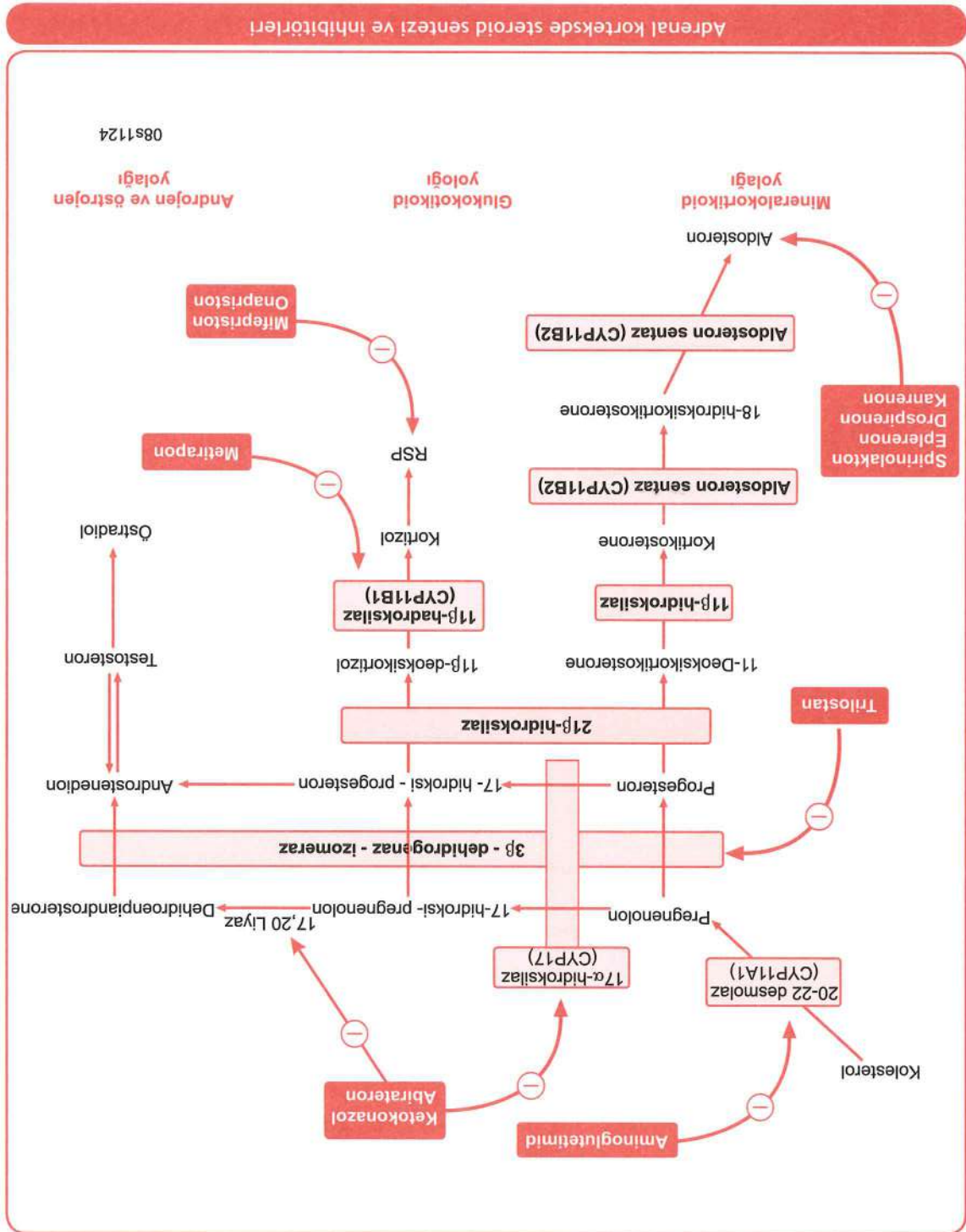
Steroid sentez inhibitörlerinin endikasyonları

Etki mekanizması	İlaç	Endikasyon
Kolesterol-pregnenolon dönüşüm inhibitörü (20,22-Desmolaz), aromataz inhibisyonu	Aminoglutetimid*	Cushing sendromu Adrenokortikal kanser Meme kanseri*
11β-hidroksilasyon inhibisyonu	Metirapon/ Etomidat	Cushing sendromu (Metirapon gebelerde kullanılır)
C17,20 liyaz inhibisyonu, 3β-OH DH inhibisyonu, 17α-hidroksilaz inhibisyonu	Ketokonazol	Cushing sendromu Fungus tedavisi
3β-17-OH DH inhibisyonu	Trilostan	Cushing sendromu Primer hiperaldosteronizm
21 hidroksilaz inhibisyonu	Amphepon	Cushing sendromu
17α-hidroksilaz inhibisyonu, C17,20 liyaz inhibisyonu	Abirateron	Prostat kanseri (oral olarak kullanılan ön ilaçtır)
Sitotoksik etki	Mitotan	Adrenal korteks tümörünün oral tedavisi
ACTH salınım inhibisyonu	Siproheptadin	Dumping sendromu Karsinoid tümör

GLUKOKORTİKOID ANTAGONİSTLERİ

Mifepriston / Onapriston / Lilepriston

- Progesteron reseptör antagonistleridir.
- Yüksek dozlarda glukokortikoid reseptörleri de antagonize ederler.
- Erken dönemde gebeliği sonlandırmada kullanılırlar.
- Glukokortikoid reseptörleri inhibe ederek, hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) eksenin geri beslemeli düzenlenmesini ve buna ikincil olarak yükselelen endojen ACTH ve kortizol düzeylerini baskırlar. Bu mekanizma ile glukokortikoid etkisini engelleyebildiği için **hiperkortizolizm**li hastalarda sınırlı kullanımları vardır.



KLİNİK FARMAKOLOJİK ÖZET

İlaç	Endikasyon	Not
Replasman Tedavisi		
Hidrokortizon	Adrenal yetmezlik	
Fludrokortizon	Mineralkortikoid yetmezlik	
Anti-inflamatuvar: Sistemik		
Prednisolon Metilprednisolon Deksametazon Budesonid	Inflamatuvar hastalıklar	
Anti-inflamatuvar: Topikal		
Betametazon Hidrokortizon Beklometazon Deksametazon Triamsinolon asetonid	Dermatit Pemifigus Atopik dermatit Vitiligo Psöriasis	Yan etki: Atrofi, striya
Anti-inflamatuvar: Oftalmik		
Dekametazon Triamsinolon asetonid Fluosinolon asetonid	Makular dejenerasyon Ödem Postop inflamasyon Kornea zedelenmesi Uveitis	Yan etki: Glokom, katarakt
Anti-inflamatuvar: İntrale		
Beklometazon Budesonid, Silesonid (ön ilaç) Flunisolid Futikason Mometazon Triamsinolon	Astma KOAH	
Anti-inflamatuvar: İntranasal		
Mometazon Flutikason	Allerjik rinitis Rinosinüzit, Nasal polip	
Anti-inflamatuvar: İntraartiküler		
Hidrokortizon	Eklem ağrısı	
Kemoterapi		
Deksametazon Prednisolon Metilprednisolon Prednisone	ALL KLL Timoma Non-Hodgkin lenfoma Multipl myelom Meme Ca	Dİğer kemoterapötik ajanlarla kombine
Tanısal		
Deksametazon	Cushing sendromu	
Metirapon	HPA eksenin bütünlüğü	
Kosintropin	Ektopik ACTH sekresyonu Adrenal yetmezlik	Sentetik ACTH

(devamı ->)

İlaç	Endikasyon	Not
ACTH sekresyonunun stimülasyonu		
Kortikorelin	Peritumoral beyin ödemi Tanısal testler	Sentetik CRH
ACTH sekresyonunun inhibitörleri		
Pasireotid	Cushing sendromu	Somatostatin SSTRS reseptörünü hedefler
Kabergolin	Hiperprolaktinoma	D2 agonisti
Steroid sentez inhibisyonu		
Ketokonazol	Hiperkortisizm	
Metirapon	Hiperkortisizm	
Etomidat	Hiperkortisizmin hızlı kontrolü	Kısa etkili anestezik madde
Mitotan	Adrenokortikal kanser (inop)	
Glukokortikoid antagonist		
Mifepriston	Hiperkortisizm	Testosteron reseptör antagonisti

SPOT BİLGİLER

- Adrenal korteks kaynaklı 3 hormon... Glukokortikoidler (kortizol), Mineralokortikoidler (aldosteron), Androjenler (dehidroepiandrosteron-DHEA, androstenediol, androstenedion)
- Kortikosteroidlerin etkileri nelerdir...
 - > Psikoz, öfori
 - > Katarakt ve osteoporoz gelişimi
 - > Hipertansiyon,
 - > Gocuklarda büyüme baskılanması
 - > Cushing sendromu ve ülsör aktivasyonu oluşur.
 - > Lipokortin sentezini arttırarak fosfolipaz A2'yi baskılar. Makrofağ fagositik aktivitesi azalır. Periferik lökosit dağılımı değişir. Nötrofil, polisitemi ve lenfopeni oluşur.
 - > Steroid alımının ani kesilmesi adrenal yetmezlik yaratır.
 - > Kaslarda protein sentezini baskılar. Kas ve ciltte atrofi yaratır.
 - > Karaciğer glukoneogenez stimülasyonu, insülin artışı, glikojen sentez artışı, hiperglisemi ve lipoliz oluşur.
- Kortikosteroidlerin inflamasyon üzerine etkileri nelerdir... Epitelizasyonu inhibe eder, endotel hücrelerinde ELAM-1 ve ICAM-1'i inhibe eder, nötrofil ve makrofağ migrasyonunu öler. Permeabilite artışı baskılar. Karaciğer haric protein sentezini baskılar, COX-2, IL-1, TNF alfa ve NO salımını baskılar.
- Steroidler hangi mekanizma ile prostaglandin sentezini baskılar... Lipokortin sentezini arttırıp fosfolipazı baskılarlar ve aragidonik asid sentezlenemez.

- On ilaç olan kortikosteroidler... Kortizon, prednizon
- En kısa etkili steroid preparatı... Kortizol (hidrokortizon) ve kortizon
- En uzun etkili steroid preparatı... Betametazon, deksametazon
- Antiinflamatuvar etkisi en yüksek olan glukokortikoid preparatı... Betametazon
- Su ve tuz tutucu etkisi olmayan kortikosteroid hangisidir... Deksaametazon, parametazon
- Antiinflamatuvar etkisi olmayan preparat hangisidir... Dezoksikortikosteron
- Mineralokortikoid (su ve tuz tutucu etki) etkisi en fazla olan glukokortikoid preparatı... Kortizol, prednizon
- Glukokortikoid etkisi, dolayısıyla antiinflamatuvar etkisi en az olan kortikosteroid preparatı... Dezoksikortikosteron (DOC)
- Steroid kullanımının kesin olarak kontrendike olduğu durumlar... Aktif tüberküloz, gözde herpes simpleks
- Steroidlerin yararlı olmadığı durumlar nelerdir... Tikanma sarılığı ve katarakt.
- Glukokortikoid tedavinin kesilmesine bağlı oluşan yan etkiler... Pseudotümör serebri, glukokortikoid gelişime sendromu (ateş, miyalji, artıralji), hastalığın alevlenmesi
- ACTH sekresyonunun inhibitörleri ve endikasyonları nelerdir... Pasireotid (akromegali, cushing sendromu, adrenal tümör), kabergolin (hiperprolaktinoma, kortikotrop tümörler).
- Cushing sendromu tedavisinde kullanılan ve somatostatin SSTRS reseptörünü hedefleyen ACTH sekresyon inhibitörü ilaç... Pasireotid

SORULAR

1. Antinflamatuar etkisi olmayan kortikosteroid preparatı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Prednisolon
B) Kortizon
C) Triamisinolon
D) Dezoksikortikosteron
E) Deksaemetazon

Doğru cevap: D

- 20, 22-Desmolaz enzimini (dolayısıyla kolesterolden pregnenolona dönüşümünü), aromataz enzimini (dolayısıyla androjenlerin ekstrapadrenal dokularda östrojene çevrilmesini) inhibe eden, medikal adrenalektomi yapan... Aminoglutetimid
- Kolesterolden pregnenolon oluşumunu inhibe eden ilaç hangisidir... Aminoglutetimid. Metastatik meme kanseri ve Cushing hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçtır. 20-22 desmolaz enzimini inhibe eder. Tüm steroid sentezini baskılar.
- Selektif 11beta hidroksilaz enzim inhibisyonu yapan cushing hastası gebelerde kullanılabilen... Metirapon
- 21-Hidroksilaz enzimlerini bloke eden... Amfenon beta
- 3β-Hidroksisteroid dehidrogenaz ve C17, 20 liyaz enzimlerini inhibe eden antifungal ilaç... Ketokonazol
- 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimini inhibe eden... Trilostan
- 17 alfa hidroksilaz ve C17, 20 liyaz enzimlerini inhibe eden, prostat kanserinde oral yolla kullanılan ön ilaç... Abirateron
- Adrenal bezin tahrip eden, kimyasal adrenalektomi yaptığı için adrenal korteks tümörü için kullanılan... Mitotan
- Erken dönemde gebeliği sonlandırmada kullanılan steroid ve progesteron reseptör blokerinin adı nedir... Mifepriston
- Kolesterolden köken alan hormonlar nelerdir... Progesteron, androjenler, östrojenler, steroid ve aldosterondur.
- Steroid hormon öncüsü olan hormon hangisidir... Progesteron
- Progesteron etkileri hangileridir... Isı artışı, natürel-dürez, ovulasyon inhibisyonu, insülin artışı, androjenik etkiler, serviksste viskoz mukus, düz kas gevşemesi, antimitotik etkiler.

2. Glukokortikoidlerin antinflamatuar etki gücüne göre küçükten büyüğe doğru sıralaması aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Kortizon-Kortizol-Prednizolon-Deksaemetazon
B) Prednizolon-Kortizon-Kortizol-Deksaemetazon
C) Prednizolon-Kortizol-Kortizon-Deksaemetazon
D) Deksaemetazon-Kortizol-Kortizon-Prednizolon
E) Deksaemetazon-Kortizon-Kortizol-Prednizolon

Doğru cevap: A

3. Aşağıdaki kortikosteroid preparatlarından hangisinin su ve tuz tüccu etkisi en yüksektir?

- A) Fludrokortizon
B) Deksaemetazon
C) Betametazon
D) Dezoksikortikosteron
E) Kortizon

Doğru cevap: A

4.

- I. Betametazon
II. Hidrokortizon
III. Deksaemetazon
IV. Fludrokortizon

Yukarıdaki kortikosteroid preparatlarından hangileri yüksek topikal aktiviteye sahiptir?

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

Doğru cevap: B

5. Kolesterolden pregnenolona dönüşümünü inhibe ederek steroid hormon sentezini durduran ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Triparanol
B) Aminoglutetimid
C) Amfenon B
D) Metirapon
E) Siproheptadin

Doğru cevap: B

6. Aşağıdakilerden hangisi glukokortikoidlerin sentezini azaltmak amacıyla kullanılan ilaçlardan biri değildir?

- A) Mitotan
B) Metirapon
C) Ketokonazol
D) Aminoglutetimid
E) Spironolakton

Doğru cevap: E

7. 17α-hidroksilaz ve C-17,20-liyaz enzimlerini inhibe ederek testosteron sentezini azaltan ve dirençli prostat kanseri tedavisinde kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Fluksimesteron
B) Abirateron
C) Mifepriston
D) Dimelesteron
E) Drospirenon

Doğru cevap: B

GONADAL HORMONLAR VE İNHİBİTÖRLERİ

OVER

- Östrojenler
- Selektif Östrojen Reseptör Modulatorları ve Antiöstrojenler
- Progesterinler
- Antiöstrojenler ve Progesterin Reseptör Modulatorları
- Östrojen ve Progesterinlerin Terapötik Kullanımı
- Obstetrikte İlaç Tedavisi
- Menapozal Hormon Tedavisi
- Endometriozis, Hirsutizm

ÖSTROJENLER

Sentezi:

- Östrojenler, androstenedion veya testosterondan aromataz (CYP19) ile sentezlenir. İnsanda doğal olarak bulunan östrojenler, **17 β östradiol** (en güçlü), **östron** ve **östriol**dür.

Steroid östrojenler:

- Östradiol
- Östradiol valerate
- Etilöstradiol
- Mestranol
- Östron sülfat
- Ekuilin

Östrojenik aktivite gösteren non-steroidal bileşikler:

- Dietilstilbestrol
- Bisfenol A
- Genistein

Fizyolojik etkileri:

- Kızlarda ergenlikteki değişikliklerden ve ikinci cinsiyet özelliklerinden sorumludur.
- **Metabolik etkiler:** Kemik, damar endotel, karaciğer, SSS, bağışıklık sistemi, gastrointestinal kanal, kas ve üreme organları olmak üzere pek çok dokuda reseptörleri bulunur. Mineral, lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması üzerine etkileri vardır.
- **Uzun süreli östrojen kullanımı,**
 - Plazma renin, anjiyotensin dönüştürücü enzim ve endotelin-1 düzeylerinde azalma; nitrik oksid ve prostasiklin üretimini artırma sonucu vazodilatasyonu tetikler ve aterogenez yavaşlatır;
 - Hem koagülasyon hem de fibrinolitik yolları artırır;
 - Kemik kütlelerini artırır, osteoklastların sayısını ve aktivitesini azaltır;
 - HDL artırır, LDL ve lipoprotein A'yı (LPA) düşürür.

Reseptörleri:

- Nükleer (çekirdek) reseptör üst ailesinden **östrojen reseptörü α** (ER α) ve **β** (ER β) olarak isimlendirilen 2 reseptör ile etkileşirler.
- Her iki ER de, hedef genlerde **transkripsiyonu artıran ya da azaltan**, ligand ile aktive edilen transkripsiyon faktörleridir.
- Hücre membrani üzerine yerleşmiş östrojen reseptörleri de vardır ve bunlar **östrojenin hızlı etkilerinden** sorumludur.

İstenmeyen Etkiler:

- Oral, parenteral, transdermal ya da lokal uygulama için formülasyonları vardır.
- Plazmada yüksek oranda **seks hormonu bağlayan globüline** (SHBG) ve daha az olarak albümine bağlanırlar.
- Hızlı hepatik biyotransformasyona uğrarlar ve karaciğer enzimlerini indükleyen ya da inhibe eden maddelerden etkilenirler.
- Enterohepatik döngüye de girerler.

Tedavide Kullanımları:

- Postmenopozal kadınlarda hormon tedavisi için östrojen kullanımı **endometrium kanseri riskini 5-15 kat artırır**. Bu artmış risk, östrojenle birlikte progesteron kullanımı ile azaltılabilir ve bu artık standart bir uygulamadır.

Menopozal hormon tedavisi (Hormon replasman tedavisi-HRT):

- Konjuge östrojenler (östradiol, östron, östriol) ve medroksiprogesteron kullanılır.
- Amaç vazomotor belirtilerin düzeltilmesi, osteoporozun ve kemik kırıklarının önlenmesi, vajinal kuruluk ve ürogenital atrofiyi önlemektir.
- HRT'de östrojenin progestin ile kombinasyonu endometrium kanseri riskini azaltır.
- **Oral kontraseptif olarak kullanım**
- **Overyen gelişim yetmezliği** (Turner sendromu gibi): Östrojenle eş zamanlı, androjenler ve büyüme hormonu da verilebilir.

SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ (SERM) VE ANTİÖSTROJENLER (SERM)

- Tamoksifen
- Raloksifen
- Toremsifen
- Bazedoksifen

- Doku selektif östrojenik (agonist, parsiyel agonist, antagonist) aktiviteye sahip ilaçlardır.
- **Kemik, beyin, karaciğer** gibi dokularda yararlı **östrojenik** etkiler oluşturarak postmenopozal hormon tedavisinde yer alırlar.
- **Meme ve endometrium** gibi dokularda ise tam tersine **antiöstrojenik** aktiviteleer oluşturabilirler.

Tamoksifen:

- **Meme anti-östrojenik, endometriumda ise östrojenik** etkiler gösterir.
- **Östrojen pozitif meme kanserinde** cerrahi sonrası kullanılır.
- **Meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu önleyerek** tümör hacmini düşürür.
- Buna karşın endometrial kalınlaşma ve endometrial hücrelerde proliferasyonu tetikler. **Endometrial kanser riskini yaklaşık 2 kat artırır**.
- Diğer memede kanser gelişme riskini de azaltır.
- Profilaktik tedavi 5 yıl ile sınırlıdır çünkü daha sonra etkililik azalır.
- **Kemik yoğunluğunu koruyucu** etkisi vardır.
- **Vazomotor semptomlar** ve **tromboemboli** riskinde artış yaratabilir.
- Plazma kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmak için **3-4 haftalık süre** gerekir.

- Karaciğer CYP enzimleri tarafından metabolize edilir ve bunlardan bazılarını da indükler. Potent **antiöstrojen metaboliti** olan **4-hidroksitamoksifene** döner.
- Enterohepatik dolaşıma girer ve dışkı ile atılır.

Raloksifen:

- **Kemikte östrojen agonistidir.**
- **Postmenapozal osteoporozis profilaksisinde** kullanılır.
- Vertebral kırıkları %30-50 oranında azaltır.
- Total kolesterol ve LDL'yi düşürür.
- Östrojen pozitif meme kanserinde antiproliferatif etki gösterir ve meme kanseri profilaksisinde de kullanılır.
- Endometriumda stimulan etkiye sahip değildir.

Toremifen:

- Kimyasal olarak tamoksifene benzeyen ve benzer şekilde **meme kanseri tedavisinde** kullanılan bir başka östrojen modülatörüdür.

ANTIÖSTROJENLER

Klomifen:

- İki izomeri vardır: **Cis-klomifen (zayıf östrojen agonisti)** ve **trans-klomifen (potent östrojen antagonist)**.
- Hipofizde ve hipotalamusta, östrojenin reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek (-) **feed back** mekanizmayı inhibe eder. Bunun sonucu olarak **GnRH** ve **gonadotropin sekresyonunu artırır**. FSH, LH artar, **overlerde stimülasyon**, büyüme ve artmış östrojen sekresyonunu görülür.
- **Ovulasyon indüksiyonu** amacıyla **infertilite** tedavisinde kullanılır (amenore, polikistik over, anovulatuvar siklusları olan disfonksiyonel kanamalar gibi).

Fulvestrant:

- **Tam antiöstrojenik** ilaçtır.
- Tamoksifen sonrasında ilerleme gösteren **meme kanserinin tedavisinde** kullanılır.

Östrojen Sentez (Aromataz Enzim) İnhibitörleri:

- Anastrozol
- Letrozol
- Fadrozol
- Vorizol
- Eksemestan /Formestan (Steroid yapıda, tip-1 ajanlar)

- Aromataz enzimi östrojen sentezi için gerekli enzimdir. Testosteronu östrojene çevirir.
- Aromataz inhibitörleri **meme kanseri tedavisinde ilk sıra ya da tamoksifenden sonra ikinci sıra olarak kullanılabılır.**
- Üterus kanseri veya venöz tromboemboli riskini artırmazlar.
- **Puberte prekoks** sendromlarının tedavisinde de kullanılırlar.
- Eksemestan/Formestan steroid yapıdadır, aromatazi geri-dönüştürmez şekilde inhibe ederler. Süksid inhibitörler olarak adlandırılan substrat analoglarıdır.

GnRH analogları

- Nafarelin
- Buserelin
- Gosarelin
- Triptorelin

- **GNRH agonistlerinin sürekli yüksek doz kullanımı**, östrojenlerin over-kaynaklı sentezini önler ve antiöstrojenik etki oluşturur. Ancak adrenal androjenlerden periferik östrojen sentezini önlemedikleri unutulmamalıdır.
- Meme kanseri gelişiminde dolayımındaki östrojenler kadar lokal olarak üretilen östrojenlerin de rolü olduğundan seçici aromataz inhibitörleri daha çok önem taşır.

Danazol

- Danazol **zayıf progesteröjenik, androjenik ve glukokortikoid** aktiviteye sahip bir ilaçtır. Over fonksiyonunu inhibe etmek amacıyla kullanılır.
- **Endometriozis tedavisinde** kullanılır.

PROGESTİNLER

Sentezi:

- Progesteron, menstrüel döngünün ikinci yarısında, esasen korpus luteum'dan olmak üzere overler tarafından salgılanır.
- LH, G proteini ile kenetli reseptörü aracılığı ile normal döngü süresince progesteron salgılanmasını uyandır.
- Bazı progesterinler ve özellikleri şekilde sunulmuştur.

Bazı progestasyonel ajanların özellikleri									
Etkiler ¹									
Uygulama yolu		Etki süresi	Östrojenik	Androjenik	Antiöstrojenik	Antiangrojenik	Anabolik		
Progesteron ve türevleri									
Progesterone	IM	1 gün	-	-	+	-	-	-	-
Hydroxyprogesterone caproate	IM	8-14 gün	sl	sl	-	-	-	-	-
Medroxyprogesterone acetate	IM	Tablet: 1-3 gün Enjeksiyon: 4-12 hafta	-	+	+	-	-	-	-
Megestrol acetate	IM, PO	1-3 gün	-	+	-	+	-	-	-
17-Ethinyl testesteron türevleri									
Dimethisterone	PO	1-3 gün	-	-	-	sl	-	-	-
19-Nortestesteron türevleri									
Desogestrel	PO	1-3 gün	-	-	-	-	-	-	-
Norethynodrel	PO	1-3 gün	+	-	-	-	-	-	-
Lyneestrenol ²	PO	1-3 gün	+	+	-	-	-	-	+
Norethindrone	PO	1-3 gün	sl	+	+	+	-	-	+
Norethindrone acetate	PO	1-3 gün	sl	+	+	+	-	-	+
Ethinodiol acetate	PO	1-3 gün	sl	+	+	+	-	-	--
L-Norgestrel ²	PO	1-3 gün	-	+	+	+	-	-	+
1 Yorumlar: + = aktif - =inaktif sl=hafif etkili 2 Amerikada bulunmuyor Etkiler birçok türde ve dozda denenmiştir ve insanlara uygulanamayabilir.									

¹ Yorumlar: + = aktif - = inaktif sl = hafif etkili

² Amerikada bulunmuyor
Etkiler birçok türde ve dozda denenmiştir ve insanlara uygulanamayabilir.

Fizyolojik etkileri

- **Nöroendokrin etkiler:** Döngünün luteal evresinde üretilen progesteron GnRH atımlarının sıklığını azaltır. GnRH baskılanması, progesteron-ışeren kontraseptiflerin başlıca etki mekanizmasıdır.
- Progesteron, **östrojen-kaynaklı endometrium proliferasyonunu azaltır**, döngünün sonunda ani progesteron düşüşü, menstrüasyonun başlamasının ana belirleyicisidir.
- **Meme bezinin gelişmesi** için hem östrojen hem de progesteron gerekir.
- Progesteron bazal insülin düzeylerini ve karbonhidrat yemmesinden sonraki insülin yükselmesini artırır ancak normalde glukoz toleransını değiştirmez. Bununla birlikte, norgestrel gibi daha güçlü progesterinlerin uzun süreli uygulaması glukoz toleransını azaltabilir.

Reseptörleri:

- Progesteron A (**PR-A**) ve Progesteron B (**PR-B**) olmak üzere iki izoformu vardır. PR-A ve PR-B'nin biyolojik aktivitesi hedef gene göre fark gösterir.
- **Hücre geçirdiğinde** is-sok proteinlerine bağlı şekilde yer almaktadır.
- Progesteronun bağlanması ile is-sok proteinlerinden ayrılarak reseptör fosforillenir. Hedef genler üzerindeki yerleşik "Progesteron Yanıt Elamanı" aracılığı ile ve ko-aktivatörlerin toplanmasıyla transkripsiyon başlatılır.

Farmakolojisi:

- Yarıömrü 5 dakikadır.
- Karaciğerde metabolize edilir.
- **Tedavide kullanımları:** Tek başına veya bir östrojenle kombine olarak,
- Gebelikten korunma
- Menapoz sonrası hormon replasman tedavisi
- İkinci amenorede tanısıl amaçla kullanılır.

ANTI-PROGESTİNLER VE PROGESTİN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ

- Mifepriston
- Onapriston
- Ulipristal

Mifepriston:

- **Progesteron reseptör modülatörüdür.** Belli durumlarda bir miktar agonistik etkililiğe sahip olabildiği de, esasen her iki progesteron reseptörü için de kompetitif antagonist olarak etki eder.
- **Gebeliği sonlandırma** için kullanılır. Gebeliğin erken aşamalarında uygulandığında, uterusdaki progesteron reseptörlerinin blokajı ile desidual dökülmeye neden olur.
- Glukokortikoid ve androjen reseptörlerine de bağlanarak anti-glukokortikoid ve anti-androjenik etkiler gösterir. Glukokortikoid alanlara mifepriston verilmemlidir.

Onapriston:

- **Saf progesteron antagonist**

Ulipristal:

- **Progesteron reseptör parsiyel agonisti**
- Zayıf glukokortikoid antagonistidir.
- **Acil kontrasepsiyonda** kullanılır. Korumasız ilişkiiden sonra 72 saate kadar etkilidir.

Hormonal Kontrasepsiyon

- **Kombine preperatlar:** Bir östrojen (genellikle **etinil östradiol**) ve progestin (örneğin **norelgestromin** veya **etonogestrel**) içeren kombinasyonlar LH ve FSH düzeylerini baskılayarak ovulasyonu önlerler. Teorik başarı oranı %99.9'dur.

- **Yalnız progestin içerenler:** **noretindron, norgestrel, etonogestrel, medroksiprogesteron** gibi preperatlar servikal mukusu kalınlaştırır ve sperm penetrasyonunu bozar. Ovulasyonu önleme oranları %60-80 kadardır.

- **Kombine oral kontraseptiflerin istenmeyen etkileri:** hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, imme, venöz tromboz ve emboli, hepatosellüler ve servikal kanser, yüksek dozlarda glukoz toleransında ve lipid profilinde bozulma, depresyon

- **Kombine oral kontraseptiflerin kontrendikasyonları:** tromboembolik hastalık, serebrovasküler hastalık, miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi; bilinen ya da şüpheli meme kanseri, kadın üreme yolu kansinomu; anormal, tanı konmamış vajinal kanama; bilinen ya da şüpheli gebelik; geçmiş ya da mevcut karaciğer tümörleri ya da karaciğer işlev bozukluğu

- **Kombine oral kontraseptifler özellikle 6 aylık kullanım süresi içinde over ve endometrium kanseri sıklığını anlamlı olarak azaltır.** İki yıllık kullanımında %50 oranında azalma tanımlanmıştır. Over kistleri ve memenin fibrokistik hastalığında da azalma izlenir.

Postkoital Kontrasepsiyon

- Ulipristal
- Mifepriston
- Konjuge östrojenler
- Etnil östradiol
- Dietilsitilbesterol
- L-norgestrel

Gebeliği Sonlandırma

- Mifepriston (Septik sok ve kanamaya neden olabilir)
- Metotrekstat
- Dinopriston (PGE2)
- Misopristol (PGE1)

Ovulasyonun İndüksiyonu

İnfertilite tedavisinde kullanılanlar:

- Klomifen
- Aromataz inhibitörleri (letrozol gibi)
- Gonadotropinler

OBSTETRİKTE İLAÇ TEDAVİSİ

Erken Doğumun Önlenmesi

- Progesteron (servikal olgunlaşmayı geciktirir)
- Tokolitikler
- Beta-2 agonistler (Terbutalin)
- Magnezyum süfat
- Kalsiyum kanal blokörleri (Nifedipin)
- Oksitosin reseptör antagonistleri
- NO donörleri

MENAPAZ VE HORMON TEDAVİSİ

- Menapozal hormon tedavisinde **konjuge östrojen** kullanımının; vazomotor semptomları, ürogenital atrofiyi, vajinal kuruluğu, kemik kaybını azaltma ve kolon kanseri insidansını düşürme gibi yararları vardır.
- Endometrium kanseri riskini azaltmak için bir progesteron ile (**medroksiprogesteron, noretindron, norgestrel/levonorgestrel**) kombinasyonu önerilir. Ancak, uterus almış bir kadında östrojenler tek başına kullanılabilir.
- Postmenapozal hormon tedavisi ve kontrasepsiyon, progestinlerin en sık kullanım alanıdır.

ENDOMETRİOZİS, HİRSUTİZM

Endometriozis

- Kombine oral kontraseptifler
- Medroksiprogesteron
- GnRH agonistleri (luprolid, goserelin, nafarelin)
- Danazol (sentetik androjen) kullanılır.

Hirsutizm

- Tedavide androjen üretimi ve etkisini azaltmak hedeflenir.
- Kombine oral kontraseptifler (gonadotropin sekresyonunu ve over kaynaklı androjen yapımını baskılar)
 - GnRH agonistleri
 - Spironolakton (androjen reseptör blokajı)
 - Flutamid (androjen reseptör blokajı)
 - Finasterid (5-alfa redüktaz inhibitörü)
 - Ketokonazol (androjen sentezini inhibitörü antifungal) kullanılabilir.

TESTİS

- Testosteron ve Diğer Androjenler
- Testosteron Sekresyonu Ve Metabolizması
- Androjenlerin Etkileri
- Androjen Preparatları
- Androjenlerin Tedavide Kullanımı
- Androjen Kullanımının Kontrendikasyonları
- Antandrojenler

TESTOSTERON VE DİĞER ANDROJENLER

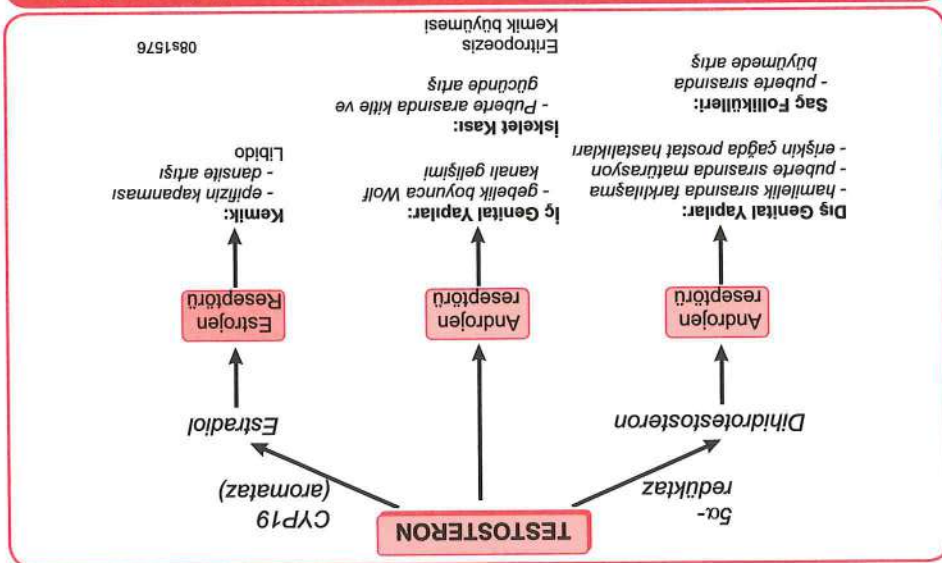
- Kadınlarda da basıca androjen testosterondur ve korpus luteum ve adrenal kortekste benzer yollarla sentezlenir.
- Testosteron öncül **androstendion** ve **dehidroepiandrosteron**, periferde testosterona dönüştürülebilen zayıf androjenlerdir.
- LH, erkeklerde testosteron salgılandığının temel uyarıcısıdır.

TESTOSTERON SEKRESYONU VE METABOLİZMASI

- Testosteron, **Safla-redüktaz** ile **dihidrotestosterona** döner ve androjen reseptörüne afinitesi testosterondan daha fazladır.
- Testosteron ve dihidrotestosteron, androjenik etkilerini **nükleer reseptör** üst ailesinin bir üyesi olan ve NR3A olarak adlandırılan tek bir androjen reseptörü (AR) aracılığıyla gösterirler.

ANDROJENLERİN ETKİLERİ

- Testosteron etkisini, doğrudan ya da **dihidrotesterona** (5alfa-redüktaz ile) ve **östradiole** dönerek (CYP19 ile) gösterir.



Testosteronun doğrudan, dihidrotesteron ve östradiol aracılığıyla sergilediği dolaylı etkileri

ANDROJEN PREPARATLARI

- Ağzdan alınan testosteron karaciğerde hızla yıkıldığından, tedavide kullanılan preparatlar bunu önlemeye yönelik olarak hazırlanmıştır.
- Androjenlerin, androjenik ve anabolik aktiviteleri arasında fark vardır ve bu ilişki tabloda gösterilmiştir.

Terapötik kullanıma uygun androjenler	
Testosteron	
Testosteron Esterleri	
Testosteron enantat/undekanoat/sipionat	17α - Alkili Androjenler
Metiltestosteron, oksandrolon, stanozolol	DİĞER

Mevcut androjen preparatları ve hayvanlardaki rölatif androjenik anabolik etkisi	
İlaç	Androjenik: Anabolik etki
Testosteron	1:1
Testosteron sipionat	1:1
Testosteron enantat	1:1
Metiltestosteron	1:1
Floksimesteron	1:2
Oksimetolon	1:3
Oksandrolon	1:3-1:13
Nandrolone decanoate	1:2,5-1:14

ANDROJENLERİN TEDAVİDE KULLANIMI

- **Erkeklerde/kadında hipogonadizm**
 - Androjen kullanımının istenmeyen etkileri: Akne, jinekoma ve saldırgan seksüel davranışlar, prostat hiperplazisi, prostat kanseri riskinde artış, kolestazis, karaciğerde kist-karsinoma, HDL'de azalma.
- **Atletik performansın artırılması**
 - İstenmeyen etkileri: Gonadotropinleri baskılayarak sperm yapımını azaltır ve fertilitiyi etkiler; östrojene dönerek jinekoma yapılabılır; HDL azalır, LDL artar; virilizasyon, erkek tipi saç kaybı, akne, kadınlarda klitoral büyüme, gocuklarda epifizlerin erken kapanması görülebilir.
- Anjiyoderm
- Kan diskrazileri (ilaçlara dirençli hemolitik anemi veya idiyopatik trombositopenik purpura)

ANDROJEN KULLANIMININ KONTRENDİKASYONLARI

- Gebelik
- Prostat ve meme kanseri olan erkekler
- Çocuklar ve yenidoğanlar

ANTIANDROJENLER

STEROİD SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ

Ketokonazol:

- Adrenal ve gonadal steroid sentezini inhibe eden antifungal bir ilaçtır.
- Over kaynaklı aromataz üzerine etkili değildir ancak insan plasental aromataz aktivitesini azaltır.

GnRH ANALOGLARI

- LH salgılanmasını baskılayarak testosteron salıverilmesini inhibe ederler.
- Devamlı verildiklerinde, GnRH reseptörünü downregüle ederler ve **prostat kanseri tedavisinde** kullanılabılırler.

ANDROJEN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Flutamid, Apalutamid, Bikalutamid, Nilutamid ve Enzalutamid

- Non-steroid yapıdadır.
- Testosteron reseptör blokörüdür.
- **Metastatik prostat kanserinin tedavisinde** kullanılırlar.
- Flutamid ayrıca kadında **hirsutizm** tedavisinde kullanılabılır.

Spiromolaktan

- Androjen reseptör antagonist ve zayıf testosteron sentez inhibitörüdür.
- Kadında hirsutizm tedavisinde kullanılabılır.

Siproteron asetat

- Zayıf antiandrojenik etkili bir progesterindir.
- Steroid yapıdadır.
- **Hirsutizm** tedavisinde tek başına veya oral kontraseptiflerle kullanılabılır.

STEROİD PREKÜRSÖRLERİN ANDROJENLERE DÖNÜŞÜMÜNÜ İNHİBE EDENLER

17- α Hidroksilaz inhibitörü

Abirateron:

- Metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılır.

5α-Redüktaz İnhibitörleri Finasterid, Dutasterid

- Erkek dış genital organlarında testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü bloke ederler.
- Benign prostat hiperplazisi, erkek tipi kellik ve hirsutizm tedavisinde kullanılırlar.
- **Etkileri** geç başlar (3 ay).
- Yan etki olarak empotans ve jinekomastrı yapabilirler.

SPOT BİLGİLER

- İnsanda doğal olarak bulunan östrojenler nelerdir...
17 β östradiol (en güçlü), östron ve östriolün.
- Östrojen reseptörleri nelerdir... Nükleer (gekirdek) reseptör üst ailesinden östrojen reseptörü α (ER α) ve β (ER β); ayrıca hücre membranı üzerine yerleşmiş reseptörler
- Meme kanseri tedavisinde kullanılan ve endometrium kanseri riskini artıran SERM (Selektif östrojen reseptör modulatorü)... Tamoksifen
- Östrojen pozitif meme kanseri tedavisinde ve cerrahi sonrası 2-5 yıl kullanılan, riski yüksek olan kadınlarda kullanılması kanser gelişimini engelleyen östrojen reseptör antagonistı hangisidir... Tamoksifen. Benzer ilaç toremifen
- Meme kanseri gelişme riskinin yüksek olduğu hastalarda, invaziv meme kanseri riskinin azaltılmasında korunma amacıyla kullanılan ilaçlar... Tamoksifen, raloksifen
- Osteoporoz tedavisinde kullanılan SERM... Raloksifen
- SS'de östrojen reseptörlerini baskılayarak, FSH ve LH'i stimüle eden ve ovülasyon indüksiyonu amacıyla kullanılan ilaç... Klomifen
- Meme kanseri tedavisinde kullanılan saf östrojen reseptör antagonistı... Fulvestrant
- Meme kanseri tedavisinde kullanılan aromataz enzim inhibitörleri... Anastrozol, Letrozol, Fardozol, Eksestan
- Zayıf androjenik etkili olan, testosteron reseptörlerini uyarak gonadotropin salıverilmesini kesen ve endometriyozis tedavisinde kullanılan ilaç... Danazol
- Gebeliği sonlandırma amacıyla kullanılan progesteron reseptör modulatorü ilaç... Mifepriston
- Saf progesteron antagonist ilaç... Onapriston
- Progesteron reseptör parsiyel agonisti ilaç... Ulipristal
- Hormonal kontrasepsiyonda kullanılan kombinasyon Etinil östradiol ve norelgestromin veya etonogestrel kombinasyonu
- Hormonal kontrasepsiyonda kullanılan ve yalnız progesterin içerenler... noretindron, norgestrel, etonogestrel, medroksiprogesteron
- Oral kontraseptiflerin oluşturduğu etkiler hangileridir... Hematokrit ve sedimentasyon

SORULAR

1. Memede östrojen reseptörlerini inhibe ederek tedavide kullanılan aşağıdakilerden hangisidir?

- Doğru cevap: A**
- A) Tamoksifen
B) Aminoglutetimid
C) Progesteron
D) Indometasin
E) Melirapon

- artışı, açlık kan şekeri artışı, testosteron artışı ve hirsutizm.
- Postkoital kontrasepsiyon için kullanılan ilaçlar... Ulipristal, Mifepriston, Etinil östradiol, Dietilstilbestrol, L-norgestrel
- Gebeliği sonlandırma amacıyla kullanılan ilaçlar... Mifepriston, Metotrekstat, Dinopriston (PGE2), Misopristol (PGE1)
- Erken doğumun önlenmesi amacıyla kullanılan ilaçlar... Progesteron ve tokolitikler (Beta-2 agonistler-Terbutalin, Magnesium süfat, kalsiyum kanal blokörleri (Nifedipin), Oksitosin reseptör antagonistleri, NO donörleri)
- Endometriyozis tedavisinde kullanılan ilaçlar... Kombine oral kontraseptifler, Medroksiprogesteron, GnRH agonistleri (löprolid, goserelin, nafarelin), Danazol (sentetik androjen)
- Hirsutizm tedavisinde kullanılan ilaçlar... Kombine oral kontraseptifler, GnRH agonistleri, Spironolakton, Flutamid, Finasterid, Ketokonazol
- Androjen reseptör blokörü olan ilaçlar... Simektidin, Spironolakton, Siproteron, Flutamid
- Androjen kullanımı kontrendikasyonu nedir... Erkek meme kanseri, yenidoğan dönemi.
- Metastatik prostat kanseri ve hirsutizm tedavisinde kullanılan androjen reseptör blokörü ilaçlar... Flutamid, Apalutamid, Bicalutamid, Nilutamid ve Enzalutamid
- Metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılan 17-alfa hidrokortikosteron ilaçlar... Abirateron
- Benign prostat hiperplazisi, erkek tipi kellik ve hirsutizm tedavisinde kullanılan ilaçlar... 5-alfa redüktaz inhibitörleri, Finasterid, Dutasterid
- Erkeklerde oral kontrasepsiyonda kullanılan... Gossipol

PANKREATİK HORMONLAR VE ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

İNSÜLİN

İnsülin Sekresyonu:

- Pankreasın beta hücrelerinden preproinsülin şeklinde salgılanır. Daha sonra proinsüline, ardından da insülin ve C-peptide dönüşür. İnsülin ve C-peptit, aynı miktarlarda birlikte salgılanır.
- İnsülinin yarı ömrü 5-6 dakıdır.

İnsülin Sekresyonu Artıranlar	İnsülin Sekresyonunu Azaltanlar
Humoral: • Glukoz • Mannoz • Aminoasitler (arjinin gibi) • Yağ asitleri • Keton cisimcikleri	Hormonal: • Somatostatın (Gi ile kenetli) • İnsülin • Leptin
Hormonal: • Glukagon (Gs ile kenetli) • Glukagon benzeri peptid (GLP) • Glukoz bağimli insülinotropik peptid	Nöral: • Alfa-2 adrenerjik agonistler (Gi ile kenetli)
Nöral: • Beta-2 adrenerjik agonistler (Gs ile kenetli) • Vagal sinir uyarısı	İlaçlar: • Diazoksid • Fenitoin • Vinblastin • Kolşisin
İlaçlar: • Sülfonilüre • Meglitinid • Isoproterenol • Asetilkolin	

- Glukoz beta hücrelerine "kolaylaştırıcı glukoz taşıyıcısı (GLUT)" ile girer ve hızla fosforile edilir. Bu fosforilasyon, beta hücrelerinde **ATP duyarlı K kanallarını inhibe** ederek hücre zarının depolarizasyonuna yol açar. **Depolarizasyon** sonucunda, voltaj bağımlı **Ca kanalları açılır** ve veziküller içinde depolanmış olan insülin **ekzositoz** yoluyla salıverilir.

Doğru cevap: D

- E) Danazol
- D) Fulvestrant
- C) Toremfen
- B) Roksifen
- A) Tamoksifen

3. Aşağıdakilerden hangisi saf östrojen reseptör antagonistidir?

Doğru cevap: D

- A) Östrojen reseptörü pozitif meme kanserinde kullanılır.
- B) Cerrahi tedavi sonrası 2-5 yıl süreyle kullanılması önerilir.
- C) Meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda kullanılması.
- D) Osteoporoz postmenopozal dönemde endometrial kanser riskini azaltır.
- E) Sık gözlenen istenmeyen etkileri arasında vazomotor semptomlar vardır.

4.

Doğru cevap: A

- A) Ulipristal
- C) Norgestrel
- E) Medroksiprogesteronasetat

5. Korunmasız ilişkiden 5 gün sonrasına kadar kullanılan selettif progesteron reseptör modülatörü aşağıdakilerden hangisidir?

Doğru cevap: A

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

Meme kanseri tedavisinde kullanılan yukarıdaki ilaçlardan hangilerinin etki mekanizması östrojen sentezinin inhibisyonu ile ilişkilidir?

Hiperglisemik etkili ilaçlar	• Tiazid • Verapamil • Diltiazem • Terbutalin • Salbutamol • Proteaz inhibitörleri (indinavir, lopinavir vb.) • Siklosporin / takrolimus • Pentamidin • Atipik antipsikotikler (klozapin vb.) • Nikotinik asid • Opioidler • Interferonlar • Amfoterisin B • Akamprosate • Basiliksimab • Asparaginaz • Epinefrin • Beta reseptör agonistleri
Hipoglisemik etkili ilaçlar	• Glukagon • NSAI • Litium • ACE inhibitörleri • Pentamidin • Bromokriptin • Mebendazol

Bazı ilaçlar hiperglisemiye neden olur ya da, insülin sekresyonunu veya insülin etkisini bozarak diyabete öncülük edebilir.

DIYABETES MELLITUS TEDAVİSİ

- Pankreasın alfa hücreleri tarafından salgılanır.
- Glukagon biyosentezi preproglukagon ile başlar.
- Preproglukagon, hücreye özgü bir şekilde glukagon, **GLP-1** (glukagon benzeri peptid-1) ve **GLP-2** (glukagon benzeri peptid-2) gibi biyolojik olarak aktif peptidlere dönüştürülür.
- Genel olarak glukagon ve insülin salınımı karşılıklı bir şekilde regüle edilir, yani **insülin salınımını uyaran ajanlar glukagon salınımını inhibe eder.**
- Önemli istisnalar arginin ve somatostatindir. **Arginin her iki hormonun salınımını uyandırırken, somatostatın her ikisinin de salınımını inhibe eder.**

GLUKAGON

- "Hücre içi enzimle ilişkili transmembranal reseptör" ailesi alt grubunda yer alan **tirozin kinaz reseptörlerini** kullanır.
- İnsülin reseptörü tek bir gen ürünü olan birbirine bağlanmış **α/β dimer alt ünitelerden** oluşur. Bu dimerler disülfid bağlarla birbirine bağlanmıştır. 2 adet α -alt ünite hücre dışında, 2 adet β -alt ünite ise hücre içindedir.
- Normalde hücre dışındaki alfa alt üniteleri, içerdeki beta alt ünitelerin doğal tirozin kinaz aktivitelelerini inhibe etmektedir.
- İnsülinin alfa alt birime bağlanması bu inhibisyonu ortadan kaldırır ve **reseptörün fosforilasyonuna** yol açar.
- İnsülin reseptörünün aktivasyonu **hücre içi proteinleri** (insülin reseptör substratları IRS gibi) **fosforile ederek** sinyalizasyonu başlatır.

İnsülin Reseptörü:

- **Anaboliktir:**
- Glukoz, lipidler ve amino asitlerin hücre içine alımı, kullanımı ve depolanmasını sağlar
- Glukogenezi, lipogenezi ve protein sentezini uyandır; bunların katabolizmalarını inhibe eder
- Hücre içine substrat ve iyon transportunu uyandır
- Özgü enzimlerin etkilelerini düzenler
- Gen transkripsiyonu ile mRNA transkripsiyonunu kontrol eder.

İnsülin Etkisi:

İNSÜLİN TEDAVİSİ

İnsülin Preparatlarının Özellikleri

- Tip 1 diyabetiklerin tamamı ve Tip 2 diyabetiklerin çoğunda kullanılır.
- İ.v, i.m ve s.c formları vardır.
- Sürekli s.c insülin infüzyonu mümkündür. Sadece kısa etkili insülinler için uygulanır.
- Karn bölgesinden uygulanan insülinin emilimi kola göre %20-30 daha hızlıdır.
- Disaridan verilen insülinin fizyolojik olarak salgılanan insülinin 2 temel farkı vardır:
 - Disaridan uygulanan insülinin absorpsiyonu, fizyolojik olan gibi ani yükselme ve düşme göstermez.
 - Enjekte edilen insülin portal dolaşım yerine periferik dolaşıma geçtiği için, insülinin karaciğerdeki metabolik işlevleri değişebilir.
- İnsülin anaogları, farklı rekombinant-DNA teknolojileri ile üretilmiş olduklarından, aminoasit dizilimi, konsantrasyonu, çözünürlüğü, biyolojik etkinin başlama zamanı ve süresi gibi birçok özellik açısından farklar gösterirler.
- **Uzun etkili analoglar hipoglisemi yapmadan** bazal glukoz düzeylerini sağlarken, kısa etkili analoglar yemekler sırasında gerekli insülini sağlar.

İnsülin preparatlarının kaynağı ve etki paterni				
Gruplar	İnsülin preparatları	Kaynak	Etkinin Başlaması (saat)	Doruk Zaman (saat)
Kısa ve çok hızlı etki	İnsülin lispro İnsülin aspart İnlin glulisin	İnsan analogu İnsan analogu İnsan analogu	< 0.25 < 0.25 < 0.25	0.5-1.5 0.5-1.5 0.5-1.5
Kısa etki	Regüler novolin Regüler humulin	İnsan İnsan	0.5-1 0.5-1	2-3 2-3
Orta etki	NPH humulin NPH novolin	İnsan İnsan	1-4 1-4	6-10 6-10
Uzun etki	İnsülin detemir İnsülin glarjin İnsülin degludek	İnsan analogu İnsan analogu İnsan analogu	1-4 1-4 0.5-1.5	Çok az Çok az -
Karşım	Novolin 70 NPH/30 regüler Humulin 70 NPH/30 regüler 75/25; %75 protamin lispro (NPL), 70/30; %70 protamin aspart (NPA), 50/50; %50 protamin lispro, %50 lispro	İnsan İnsan İnsan analogu İnsan analogu İnsan analogu	0.5-1 0.5-1 < 0.25 < 0.25 < 0.25	*İkinci pik *İkinci pik 1.5 1.5 1.5
Inhale insülin	Afrezza	İnsan	< 0.25	0.5-1.5

*İlk pik: 2-3 saat, ikinci pik: birkaç saat sonra; NPH (Neutral Protamine Hagedorn); NPL (Neutral Protamine Lispro); NPA (Neutral Protamine Aspart)

İnsülin preparatlarının farmakokinetik ve farmakodinamik bazı özellikleri	
Kısa etkili	
Regüler	• Rekombinant-DNA tekniği ile üretilmiş, insan insülini ile aynı solubl kristalin çinko içeren insülinidir. • Nötral pH'da heksamerler şeklinde ve bu agregasyon absorpsiyonu yavaşlatır. • Etkinin başlaması, etki süresi ve pik konsantrasyon dozla çok değiştiği için regüler ve NPH insülinlerin düşük dozların farmakokinetiği ve farmakodinamiği, yüksek dozlarına göre oldukça farklıdır. • Geçilmiş absorpsiyon, doz bağımlı etki süresi ve absorpsiyonunun %25 değişken olması kullanımı azaltmaktadır. Ancak, diyabetik ketoasidoz, cerrahi ve akut enfeksiyon sonrası gibi insülin gereksiniminin hızla değiştiği durumlarda iv yolla faydalıdır.
	• Daha hızlı absorbe olurlar. • Absorpsiyonları arasındaki varyasyon azdır (%5) • Yemeklerden 15 dakika önce verilmelidirler.
Orta ve uzun etkili	
NPH	• Doğal insülin ve protaminin uygun oranları ile absorpsiyon ve etkinin başlangıcı uzatılmıştır. • Bulanık çözeltilerdir. • Absorpsiyon %50'nin üzerinde varyasyon gösterebildiği için kullanımı azalmıştır.
	• Formülasyon asidiktir ve nötral pH'da hazırlanmış kısa etkili diğer insülinlerle karıştırılmamalıdır. • Absorpsiyon paterni, enjeksiyon bölgesinin anatomik lokalizasyonundan bağımsızdır. • Plazma pikli oluşturmaksızın, geniş plato konsantrasyonu şeklinde etkili olduğundan günde bir kez (istenilen bir zamanda) kullanılır. • İnsan insülininden daha az immünojenite gösterir. • IGF-1 (insülin like growth factor-1) reseptörüne insülininden 6-7 kat daha fazla bağlanır ama klinik önemi bilinmemektedir. • NPH ile karşılaştırıldığında hipoglisemi riski daha düşüktür.
İnsülin glarjin	• Hem albumine bağlanma hem de ciltaltı dokuda agregasyonun artırılmasıyla uzun etkili olan, yağ asidi eklenmiş analogdur.
İnsülin detemir	• İnsülinin çinko heksameridir. Çinko ayrıldıktan sonra dimer ve monomerlerine ayrılarak absorbe olur. • Ciltaltı dokuda çok sayıda heksamer oluşturduğu için bir tür depo görevi yapar ve günün herhangisi saatinde tek enjeksiyon ile, sistemik dolaşıma yavaşça insülin salıvererek ultra-uzun etkili bir profil ortaya çıkarır. • Dörük konsantrasyon oluşturmaz. • Glarjinden daha az ciddi hipoglisemi yapar.
İnsülin karışımları	
İnsülin degütek	
İnhale insülin	
• İnsülin lispro, aspart ve glütisin, enjeksiyondan hemen önce NPH insülin ile akut olarak karıştırılır ve hızlı absorpsiyon bundan etkilenmez. Ancak bu karışım stabil değildir. • İnsülin glarjin ve detemir ayrı enjeksiyonlar şeklinde verilmelidir. • 70%/30% NPH/regüler karışımlarında, izole regüler preparatların kısıtlılıkları geçerlidir (doz bağımlı FK/FD profil).	
Afrezza	
• Uzun etkiliyle kombine kullanılmamalıdır. • Öksürük ve boğazda irritasyon yapabilir.	

İnsülin Preparatlarının Yan Etkileri

- **Hipoglisemi en sık** görülen yan etkidir.
- Orta düzeyde **kilo alımı**
- **Enjeksiyon yerinde lipodistrofi**: Lipoatrofi ve lipohipertrofi şeklinde görülür (insülinin lipojenik etkisine bağlı).
- Rekombinant insan insüline karşı nadiren **alerjik reaksiyonlar** ve **görme bozuklukları** (birden bire glisemisinin düşürülmesi ile gözde ozmotik dengenin bozulması sonucu) oluşur.

İNSÜLIN DIŞI ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

İnsülin salgılatıcılar			
İlaç Grubu	Etki Mekanizması	Etki Süresi (Saat veya doz aralığı)	Klinik Kullanım
SÜLFONİLÜRE GRUBU			
Glimepirid	ATP bağımlı K ⁺ kanallarını bloke eder	24	Tip II / Oral
Glipizid		12-18	Tip II / Oral
Glipizid (Uzatılmış salınım)		24	Tip II / Oral
Gliburid		12-24	Tip II / Oral
Gliburid (Mikronize)		12-24	Tip II / Oral
MEGLİTİNİDLER			
Nateglinid	ATP bağımlı K ⁺ kanallarını bloke eder	2-4	Tip II / Oral
Rapaglinid		2-6	Tip II / Oral
Mitiglinid		2-6	Tip II / Oral
GLP-1 SENTETİK ANALOGLARI			
Albiglutid	Glukoza bağımlı insülin sekresyonunu ↓	Haftalık	Tip II / s.c
Dulaglutid		Haftalık	Tip II / s.c
Eksenatid (XR)		Haftalık	Tip II / s.c
Liraglutid		Günlük	Tip II / s.c
Liksisentaid		Günlük	Tip II / s.c
DİPEPTİDİL PEPTİDAZ 4 (DPP-4) ENZİM İNHİBİTÖRLERİ			
Alogliptin		Günlük	Tip II / Oral
Linagliptin	GLP-1 ve GIP'i inaktive eden DPP-4 enzimini inhibe eder	Günlük	Tip II / Oral
Saksagliptin		Günlük	Tip II / Oral
Sitagliptin		12-16	Tip II / Oral
Vildagliptin		Günde 2 kez	Tip II / Oral

Diğerleri

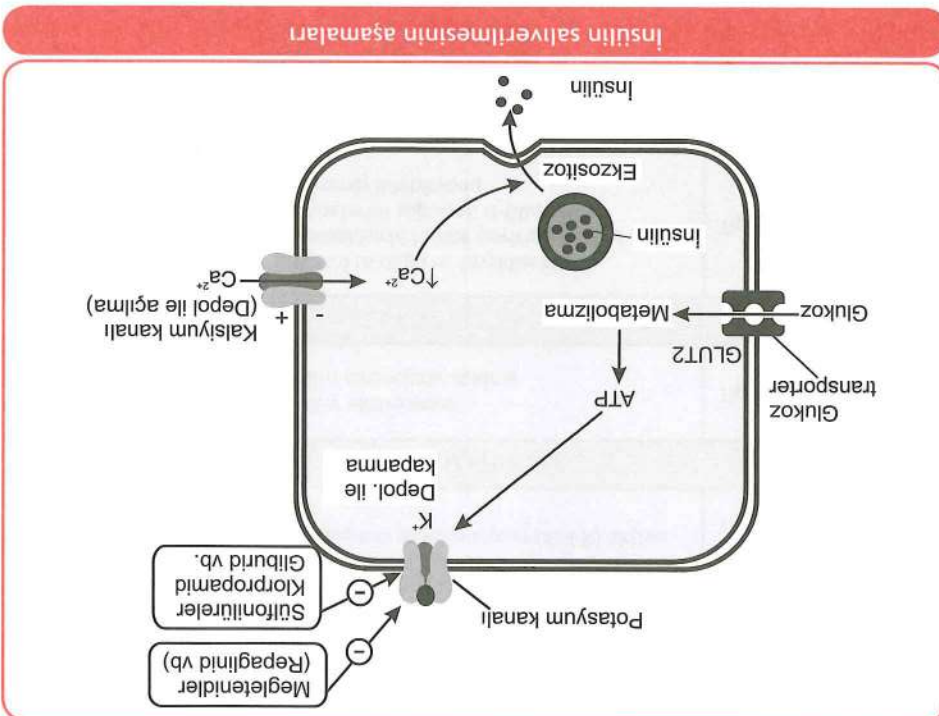
Diğerleri		
İlaç Grubu	Etki Mekanizması	Klinik Kullanım
BİGUANİDLER		
Metformin	AMP bağimli protein kinazı (AMPK) aktive eder	Tip II / Oral
GLİTAZONLAR		
Rosiglitazon	PPAR-γ aktivasyonu	Tip II / Oral
Pioglitazon	İnsülin direncinde azalma	
α-GLUKOSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Akarboz	Bağırsakta oligo ve disakkaridler, monosakkarid haline çevirip absorbe edilmelerini sağlayan α-Glukosidaz enziminin inhibisyonu	Tip II / Oral
Miglitol		
Vogliboz		
PRAMLİNTİD		
Pramlintid	Sentetik amilin analogudur. Amilin reseptörlerini uyarır. Gastrik boşalmayı yavaşlatır	Tip I ve II / s.c
SODYUM-GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 (SGLT2) İNHİBİTÖRLERİ		
Kanagliflozin, Dapagliflozin	Böbrekte SGLT2'yi inhibe ederek glukoz reabsorbsiyonunu baskılar	Tip II / Oral
Empagliflozin		
SAFRA ASİDİ BAĞLAYAN REÇİNELER		
Kolestevlam	İntestinal glukoz absorbsiyonunu baskılar	Tip II / Oral

SÜLFONİLÜR GRUBU İLAÇLAR

I. Jenerasyon sülfonilüre türevleri	• Tolbutamid (en kısa etkili) • Klorpropamid • Tolazamid • Asetohexamsid
II. Jenerasyon sülfonilüre türevleri (daha güçlüdürler)	• Gliburid (Glibenklamid): En fazla hipoglisemi yapandır. Güçlü etkilidir. • Glipizid: En kısa etkilidir. • Glimepirid: Antiağregan etkisi vardır. • Glimepirid: En az hipoglisemi yapandır. Oldukça güçlüdür.

Etki Mekanizması

- Pankreas beta hücrelerinde ATP bağımlı K⁺ kanallarını bloke ederler, membran depolarizasyonu ve takiben insülin salıverilmesini artırırlar.
- I. jenerasyon sülfonilüreler II. jenerasyona göre daha çok yan etki oluşturmalar, daha zayıf etkilidirler ve nadiren kullanılırlar.



Etkileri

- Akut kullanımları pankreasın insülin sekresyonunu artırır.
- Kronik kullanımda, insülin düzeyleri tedavi öncesi düzeylere düşmesine rağmen, plazma glukozu düşük kalmaya devam eder. Kronik tedavide bu ilaçların insülin sekresyonunu uyarımamaları, pankreatik beta hücre yüzeyindeki sülfonilüre reseptör sıklığının azalmasına bağlanmaktadır.
- **Antilipolitik** etkilidirler (Biguanidler ise lipolitikler).
- Dokuların **laktat kullanımını artırırlar** (Biguanidler ise azaltırlar).

Farmakokinetik

- Yüksek oranda albümine bağlanırlar.
- Karaciğerde metabolize edilip, böbreklerle atılırlar.
- **Klorpropamid** için yarılanma ömrü 32 saattir. Karaciğerde yavaş metabolize olur ve %20-30'u değişmeden idrarla atılır. Yaşlılarda kullanımı kontrendikedir.

Klinik kullanımı

- **Tip II diyabet** tedavisinde oral kullanılırlar. **Tip I diyabette** kullanılmaları kontrendikedir.

Yan Etkileri

- **Sağlıklı kişilerde de hipoglisemi** yaparlar (Biguanid türleri ise yapmaz).
- **Teratöjen ve guatöjen** etkiler oluşturmazlar (Gebelerde plasental geçiş az olduğu için kullanılabilen **gliburid**'dir).
- Belirgin **kilo alımına yol açarlar**.
- Klorpropamid ve tolbutamid, **disülfiram benzeri reaksiyon** oluşturmazlar.
- **Klorpropamid** yüksek dozlarda ADH (vazopressin) sekresyonu azaltır fakat ADH V2 reseptörünü uyardığı için su tutulumu ve hiponatremi oluşturabilir. ADH reseptörünü uyardığı için aynı zamanda santral diabetes insipidus tedavisinde kullanılır.

MEGLİTİNİDLER

Nateglinid
Rapeglinid
Mitiglinid

- Sülfonilürelere benzer şekilde ATP bağımlı K⁺ kanallarını bloke ederek pankreasın insülin salgılamasını artırır.
- Etkileri hızlı başlar ve kısa sürer. 1 saatten az sürede pik plazma konsantrasyonuna ulaşılır, yarı ömürleri de 1 saattir.
- Plazma proteinlerine bağlanırlar.
- Genel olarak karaciğerde metabolize (CYP3A4) olurlar.
- İlerleyen zaman içinde etkinlikte azalma (ikincil yanıtızlık) olabilir.

Rapeglinid:

- %10'u böbrekler tarafından metabolize edilir ve böbrek yetmezliğinde dozlara dikkat edilmelidir.

Nateglinid:

- D-fenilalanin grubudur.
- Daha hızlı bir insülin sekresyonu sağlar.
- Karaciğerde %70 CYP2C9, %30 CYP3A4 ile metabolize olur. Karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Böbrek yetmezliği olan yaşlılarda kullanılabilir.

Mitiglinid:

- Klinik etkisi rapeglinid ile aynıdır.

BIGUANİDLER

Metformin (Grubun kullanılan tek ajanı)
Buformin
Fenformin

Etki Mekanizması

- AMP bağımlı protein kinazı (AMPK) aktive eder.
- Aktive olan AMPK, yağ asidi oksidasyonunu, glukoz alımını ve oksidatif-olmayan metabolizmayı uyandır ve sonuçta lipogenez ve glukoneogenez (hepatik glukoz üretimini) azaltır.
- Bu etkilerin net sonucu olarak, iskelet kası glikojen deposunda artış, karaciğer glukoz üretim oranlarında düşme, insülin duyarlılığında artış ve kan glukoz düzeyinde düşme gözlenir.
- Metformin'in, normoglisemik durumlarda kan glukozu üzerine çok az etkisi vardır, insülin ya da diğer adacık hormonlarının salınımını etkilemez ve nadiren hipoglisemiye neden olur.
- Enterositlerde glukozun laktata çevrilmesini stimüle ederler.

Farmakokinetik

- Oral kullanılırlar.
- Plazma proteinlerine bağlanmaz.
- Yarılanma ömrü 4-5 saat kadardır.
- Hücre içine transportu, kısmen organik katyon taşıyıcılar olan OCT1 ve OCT2 ile olur.
- Renal yolla değişmeden atılır.

Etkileri

- **Tip 2 DM'da öncelikli ilaçtır.**
- **Hipoglisemik değildir.**
- **Kilo alımına neden olmazlar.**
- **Hem mikrovasküler hem de makrovasküler hastalığı azaltan tek ilaç grubudur.** Diğer antidiyabetikler mikrovasküler olayları baskırlar.
- **Riski hastalarda (orta yaş, obez, glukoz intolerans, açlık hiperglisemisi olan) Tip 2 Diyabetin oluşmasını önlemede etkili bulunmuştur.**
- **Trigliserid düzeyini %20 azaltır.**

Klinik Kullanımı

- **Tip II diyabet tedavisinde tek başına veya insülin sekresyonunu arttıran antidiyabetiklerle kombine şekilde kullanılabılır.**
- **Tip I diyabette etkili değildir.**
- **İnsülin direncine bağlı hiperglisemi tedavisinde kullanılabılır.**
- **Prediyabetik hastalarda diyabet oluşumunu engeller (glitazonlar ve alfa glukozidaz inhibitörleri gibi)**
- **Polikistik over sendromu olan kadınların infertilite tedavisinde onaysız kullanımı vardır (androjenleri ve hirsutizmi azaltır).**

Yan etkileri

- **Laktik asidoz** (laktik asid yıkılımına engel olur).
- **Karın ağrısı, diyare, bulantı, ağızda metalik tat, iştahsızlık**
- **B12 eksikliği**

Kontraindikasyonları

- **Böbrek yetmezliği**
- **Karaciğer hastalığı**
- **Laktik asidoz hikayesi**
- **İlaç tedavisi gerektiren kalp yetmezliği**
- **Kronik hipoksik akciğer hastalığı**
- **Alkolizm**
- **Radyocontrast maddelerle birlikte kullanımı**

GLITAZONLAR (THIAZOLIDINEDIONLAR)**Pioglitazon****Rosiglitazon**

Troglitazon: Hepatotoksik etki nedeniyle piyasadan çekilmiştir.

Etki Mekanizmaları

- **Nükleusta** bulunan, glukoz ve lipid metabolizmasından sorumlu genleri modüle eden "peroksisom proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ)"ya bağlanarak, periferik dokuların insüline olan hassasiyetini arttırıp, **insülin direncini azaltır.**

Farmakokinetik

- **Biyoyararlanım** gıdalardan etkilenmez.
- **Karaciğerde** metabolize edilirler, **böbrek yetmezliğinde kullanılabılır.**

- Gemfibrozil, glitazonların metabolizmasını engeller ve kan konsantrasyonunu 2 kat artırabilir.
- Pioglitazon ve rosiglitazon farklı yan zincirler içerdiklerinden farmakokinetik ve farmakodinamik bazı özelliklikleri değişir:

➤ Pioglitazon:

- ☑ PPAR-γ dışında **PPAR-α**'ya da bağlanabilir.
 - ☑ CYP2C8 ve CYP3A4 ile metabolize olur ve aktif metabolit üretir.
 - ☑ Oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir.
 - ☑ Trigliseridlerde azalma (%10-15), HDL'de artış yaratır. Total kolesterolü etkilemez.
- **Rosiglitazon:**
- ☑ CYP2C8 ve daha az CYP2C9 ile metabolize olur.
 - ☑ Trigliseridleri etkilemez, total kolesterolü, LDL ve HDL'yi artırır.

Etkileri

- Etkileri **gen regülasyonu** üzerinden olduğu için etkinin başlaması (1-3 ay gibi) ve bitmesi aylar alabilir. **En geç etkili antidiyabetiklerdir.**
- Etki **gösterilebilmesi için vücutta insülin bulunması şarttır.**
- Vücudun insülin gereksinimini, **insülin direncini azaltırlar.**
- Lipolizi azaltıp, klerensi artırarak yağ asitlerinin plazma düzeyini düşürürler.
- "Plazminojen aktivatör inhibitör tip 1", metalloproteinaz 7, C reaktif protein, interlökin 6 düzeylerini düşürürler.

Klinik kullanımı

- Tip II diyabet tedavisinde oral kullanılırlar.

Yan etkileri

- **Sıvı retansiyonu, kilo alımı, ödem**
- **Kalp yetmezliğinin induklenmesi**
- **Kemik kırıkları, osteoporotik etkiler**
- **Makula ödemi**
- **Hepatotoksisite**
- Hipoglisemi yapıcı etkileri azdır. İnsülin ve sülfonilüre ile kombine kullanılırsa hipoglisemi yapabilirler.
- Pioglitazon: Mesane kanseri riskini artırır.

Kontraindikasyonları

- **Karaciğer hastalığı**
- **Gebelik**
- **Kalp yetmezliği**

α-GLUKOSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ:

Alkarboz
Miglitol
Vogliboz

Etki mekanizması ve etkileri

- Bağırsakta oligo ve disakkaridler, monosakkarid haline geçirip absorbe edilmelerini sağlayan **α-Glukosidaz enziminin inhibitörleridir.**
- **Sakkarid absorpsiyonunu azaltarak ve GLP-1 seviyelerini artırarak kan şekeri düşürürler.**

Farmakokinetik

- Böbreklerle atılırlar ve özellikle miglitol için böbrek yezmezliğinde doz azaltılması önerilir.

Klinik Kullanım

- **Tip II** diyabet tedavisinde postprandiyal glisemiyi azaltmada **oral** kullanılırlar.

Yan etkileri

- İnsülin veya insülin sekrete ettirici oral antidiyabetiklerle kombine edildiklerinde hipoglisemi oluşturalırlar.
- Abdominal ağrı, **gaz ve diyare**
- Akarboz karaciğer enzim yüksekliği yapabilir.

Konrendikasyon

- **İnflamatuvar bağırsak hastalıkları** (ülseratif kolit ve Crohn), gaz ile ilişkili durumlar
- **Böbrek ve hepatik yetmezlik**

PRAMLINTİD**Etki mekanizması ve etkileri**

- Sentetik amilin analogudur. **Amilin reseptörlerini uyarır.**
- Gastrik boşalmayı yavaşlatır.
- Glukagonu azaltır.
- İştahı baskılar.

Farmakokinetik

- Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz.
- Yarılanma ömrü 50 dak.
- Böbrekle atılır. Orta derecede renal yetmezlikte (Kreatin klarensi > 20 mL /dakika) kullanılabılır.
- Gözetilerin pH farkından dolayı, insülin ile aynı enjektör içinde verilemez.

Klinik kullanım

- **Tip 1 ve Tip 2'de** yemek öncesi **subkutan enjeksiyon** yoluyla postprandiyal glukoz seviyesini düzenlemek amacıyla kullanılır.
- **Obesite tedavisinde** kullanılır.

Yan etkileri

- Tek başına hipoglisemi oluşturmamakla birlikte insülin ile kullanıldığında hipoglisemi oluşturalırlar.
- Bulantı
- Gebelik kategorisi C

Konrendikasyon

- Mide boşalmasını baskıdığı için **diyabetik gastroparezisi** olan hastalarda kontrendikedir.

İNKRETİN HORMONLAR

İncretinler, yemek sonrası salgılanan ve insülin sekresyonunu arttıran gastrointestinal hormonlardır. Bunlar:

- **GLP-1** (Glukagon benzeri polipeptid 1): **Glukoza bağlı insülin sekresyonunu artırır, glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı yavaşlatır ve hastaların gıda alımını baskılar.** c-AMP-Protein kinaz A yolğını aktive eder.

- **GIP** (Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid) dirençlidir. analogları kullanılır. Analogları, bu hormonu yikan dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4)'e sorumlu olan budur. Yanlanma ömrü 1-2 dakikadır. Bu nedenle tedavide kendisi değil Preproglukagondan türetilmektedir. Tip 2 diyabetik hastalarda insülin salgılanmasından

GLP-1 SENTETİK ANALOGLARI (AGONİSTLERİ)

Eksenatid ($t_{1/2} = 2$ saat, ancak XR formülasyonu mevcut)
 Liraglutid ($t_{1/2} = 12$ saat)
 Albiglutid ($t_{1/2} = 5-7$ gün)
 Dulaglutid ($t_{1/2} = 5-7$ gün)
 Lixisenatid ($t_{1/2} = 3-4$ saat)

Etki mekanizması

- Pankreas beta hücrelerinde bulunan **GLP-1 reseptörlerini uyarrlar**.
- Siklik AMP-PKA yolğını ve farklı guanin nükleotid değişim faktörlerini aktive ederler.

Etkileri

- **Glukoza bağımlı insülin sekresyonunu arttırır**, postprandial **glukagon sekresyonunu baskılar**, **gastrik boşalmayı geciktirir** (OKS ve antidiyotik emilimini baskılayabilirler).
- **Kilo kaybına neden olurlar**.
- Liraglutidin kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümleri azalttığı bildirilmiştir.

Farmakokinetik

- Eksenatid (eksenatid-4):
 ➢ GLP-1 reseptör agonisti. DPP-4 ile metabolize olmaz.
 ➢ Eksenatid-4 kısa etkilidir. Eksenatidin XR formülasyonu **haftada bir s.c** enjeksiyona uygundur.
 ➢ Başlıca böbreklerle atılır. Bu nedenle kreatinin klirensi < 30 ml/dk olan kişilerde kullanılmamalıdır.
- Liraglutid:
 ➢ Plazma proteinlerine bağlanır ve uzun etkilidir. **Günde 1** enjeksiyona uygundur.
 ➢ Az miktarda böbrek ve intestinal yol ile atılımı vardır.
- Albiglutid/Dulaglutid
 ➢ Füzyon proteinidirler.
 ➢ **Haftada 1** enjeksiyona uygun, uzun etkili formülasyonlardır.
- Lixisenatid
 ➢ Eksenatiddan biraz daha uzun etkili formdur.
 ➢ Böbreklerle atılır. Kreatinin klirensi < 30 ml/dk olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Klinik kullanım

- **Subkutan enjeksiyon** yoluyla **Tip-2** diyabetli hastalarda, **tek başına** ya da diğer **oral antidiyabetiklerle kombine** olarak kullanılırlar.

Yan etkileri

- **Bulantı, kusma** (başlangıçta %30-50, sonra giderek azalır)
- Enjeksiyon yerinde eritem
- **Tek başına kullanıldıklarında nadiren hipoglisemi** oluşturlar. İnsülin ve sülfonilüre grubu ile risk artar.

- Kilo kaybı
- Pankreatit (eksenatid ile daha çok bildirilmiştir)
- Eksenatide karşı antikor oluşumu (%6).
- Renal yetmezlik (eksenatid ile bildirilmiştir)

Kontraindikasyon

- Eksenatid ve ilksenisatid kreatin klarensi <30mL /dakika olan hastalarda kullanılmaz.
- GLP-1 reseptörleri tiroidin C hücrelerinde de bulunduğuundan, GLP-1 agonisti bu ilaçların tiroid medüller kanser hikayesi/riski olanlarda kullanılmaması gerekir.

DİPEPTİDİL PEPTİDAZ 4 (DPP-4) ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

Sitagliptin
Saksagliptin
Linagliptin
Alogliptin
Vildagliptin

Etki mekanizması

- GLP-1 ve GIP'i inaktive eden dipeptidil peptidaz 4 enzimini (DPP-4) inhibe ederek, dolaşımdaki endojen GLP-1 ve GIP seviyelerini 2 kata kadar artırır.
- Sitagliptin, linagliptin ve alogliptin, DPP-4'nın kompetitif inhibitörleridir; vildagliptin ve saksagliptin enzimle kovalent olarak bağlanırlar.

Farmakokinetik

- Emilimleri iyidir.
- Plazma proteinlerine bağlanmadan genel olarak büyük oranda idrarla değişmeden atılırlar.
- Böbrek yetmezliğinde doz kısıtlaması gerektirirler (İstisna linagliptin).
- Farklar:
 - Saksagliptin: CYP3A4/5 tarafından metabolize olup aktif metabolitine döner.
 - Linagliptin: Safıyla atılır. Böbrek yetmezliğinde doz kısıtlaması gerektirmez.

Etkileri

- GLP-1 seviye artışına bağlı olarak, glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırır, glukagon sekresyonunu baskılar, açlık ve tokluk kan şekerini azaltır.

Klinik kullanımı

- **Tip-2 diyabetes mellitus** tedavisinde monoterapi veya diğer ilaçlarla kombine olarak oral yolla kullanılırlar.
- GLP-1 agonistleri ile kombine edilmemeleri gerekir.

Yan etkileri

- Pankreatit, pankreasta premalign intraepitelial lezyon artışı
- Rinit, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonlar
- Eklem ağrısı
- Hepatit (vildagliptin ile bildirilmiştir)

SODYUM-GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 (SGLT2) İNHİBİTÖRLERİ

Kanagliflozin
Dapagliflozin
Empagliflozin
İpragliflozin

- Böbrek **proksimal tübülünde**, Sodyum-glukoz ko-transporter 2'yi (SGLT2) **inhibe** ederek glukoz reabsorpsiyonunu baskılayan ilaçlardır.
- **Tip 2 diyabetes mellitus** tedavisinde **oral** olarak kullanılırlar.
- SGLT2 inhibitörleri glukozüri ye neden olurken eş zamanlı kan glukozunu azaltırlar.
- Böbrek yetmezliğinde etkinlikleri azalır.

Farmakokinetik:

- Emilimleri iyidir. Gıdalardan etkilenmez.
- Plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır.
- Yarılma ömrü 12. Saat.
- Glukuronidasyon ile metabolize olur ve inaktif metabolitler böbreklerle atılır.

Yan etkileri

- Genital ve **üriner enfeksiyonlarda** artış
- **Kilo kaybı**
- **İdrarla glukoz kaybı sonucu diürez, dehidratasyon** ve sonucunda (özellikle yaşlılarda) **hipotansiyon** (2-4 mmHg)
- **Sirküle eden PTH ve D vitamini düzeyini değiştirerek mineral dengesini bozarlar**. Bu durum **kırık riskinde artışa** yol açar.
- Az sayıda ketoasidoz bildirilmiştir.

SAFRA ASİDİ BAĞLAYAN REÇİNELER

Koleselam

- Tip 2 diyabet tedavisinde **oral** kullanılır.
- **İntestinal glukoz absorpsiyonunu baskılar**.
- Ayrıca **farnesoid X reseptör (FXR) aktivasyonunu azaltır**. FXR reseptörü nükleer bir reseptördür ve safra asitleri doğal liganıdır. **Safra asitleri, sinyal** glukoz sensörü olarak rol oynayan nükleer reseptörler üzerinden, **sinai molekülleri gibi de davranmaktadır**. Bu reseptör kolesterol, glukoz ve safra asidi metabolizmasını etkiler.
- Karaciğer ve renal yetmezlikte kullanılır.
- Gebelik kategorisi B'dir.
- Trigliserid seviyesinde artış oluşturabilir.
- Digoksin, lovastatin, varfarin, metoprolol, kinidin ve valproik asitin apsorsiyonunu belirgin düşürmezken, verapamilin kan konsantrasyonunu azaltmaktadır. Genel olarak safra asidi bağlayan reçinelerin (koleselam veya kolesdipol) diğer ilaçlardan 1 saat önce veya 3-4 saat sonra alınması önerilmektedir.

BROMOKRIPTİN

- Parkinson ve hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan **dopamin reseptör agonistidir**.
- Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılır ancak etki mekanizması açık değildir.
- Kan şekeri orta düzeyde düşürür.

Yan etkiler

- Bulantı, kusma
- Baş ağrısı
- Yorgunluk
- Uykü
- Hipotansiyon

HIPOGLİSEMİ TEDAVİSİ

Glukagon
Diazoksit

Glukagon

- Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir.
- GS-AC-cAMP aracı etki gösterir.
- İ.v, i.m, s.c uygulanabilir.
- Bulantı, kusma yapabilir.

Diazoksit

- Antihipertansif, antidiüretik etkilidir.
- Oral kullanılır.

- Pankreas beta hücrelerinde ATP bağımı K kanallarının açık kalma süresini uzatır ya da kapanmasını inhibe eder; bu etki sülfonilüre grubu OAD ilaçların tersidir.
- Bu mekanizma ile hiperglisemi yapar.

Klinik Kullanım

- İnopere insülinoma
- Neonatal hiperinsülinizm

Yan etkiler:

- Na, sıvı retansiyonu
- Hiperürisemi
- Hipertrikoz
- Trombositopeni, lökopeni

DİĞER PANKREAS ADACIK HORMONLARI

Somatostatin (SST)

- Pankreas adacık δ hücreleri, GI kanal hücreleri ve santral sinir sistemi hücreleri tarafından üretilir.
- G proteini **kenetli** reseptörler üzerinden etki gösterir.
- Hipofizden TSH ve GH, pankreas adacık hücrelerinden gastrin, motilin, VIP, glisentin, insülin, glukagon ve pankreatik polipeptidi içeren geniş bir yelpazede **endokrin ve ekzokrin sekresyonları inhibe** eder.
- **Varılanma ömrü 3-6 dakika** olduğu için analogları kullanılır.
- **Oktreotid, Lantréotid** gibi uzun etkili analogları vardır.
- Karşinoid tümör, glukagonoma, VIPoma, akromegali de kullanılır.
- Analogların kronik kullanımında safra gamuru görülebilir.

SPOT BİLGİLER

- Tirozin kinaz aktiviteli reseptörü olan hormon... İnsulin

- En uzun insülin preparatı... Detemir, Glarjine, Degludek

- İnsülin preparatlarının en sık görülen yan etkisi... Hipoglissemi
- Hipoglissemi nöbetinde hangisi görülmez... Deride

- **Hipoglissemi nöbetinde görülenler:** titreme, taşikardi, mental konfüzyon, anksiyete
- **ATP bağımlı K⁺ kanal blokörü olan oral antidiyabetik...** Sülfonilüreler (Hem insülin duyarlılığını artırır, hem de salgılanmasını artırır)

- Sülfonilüre ve biguanidler arasındaki temel farklar... Sağlıklı kişilerde de hipoglisemi yapabilir (biguanid türlerini ise yapmaz), antidiyabetik etkilidirler (biguanidler ise ilipolitikritinler), laktat düzeyini ↓ (biguanidler ise laktat düzeyini ↑).
- En uzun etkili sülfonilüre... klorpropamid

- Obez hastalarda tercih edilmemesi gereken antidiyabetikler... Sülfonilüreler
- Disülfiram benzeri etki oluşturan sülfonilüreler... Klorpropamid, tolbutamid
- Sülfonilürelere benzer şekilde ATP bağımı K kanalını bloke ederek pankreastan insülin salgılanmasını artıran, etkisi hızlı başlayıp kısa süren, postprandiyal hiperglissemiye iyi regüle eden oral antidiyabetik ilaçlar... Repaglinid, nateglinid

- Obez hastalarda ve polikistik over sendromunda Metformin ilk tercih olarak kullanılan antidiyabetikler...
- AMP kinaz enziminin aktivasyonu yavaş ve glikolizi hızlandırarak antidiyabetik... Metformin
- Metforminin en önemli yan etkisi... Laktik asidoz, B12 eksikliği

- Nükleer peroksizom proliferator-aktif reseptör-
Yim (PPAR γ) selektif olarak agonistleri olan ve
hedef hücrelerde insülin duyarlılığını arttıran...
- Rosiglitazon, pioglitazon, troglitazon
- Glitazonların yan etkileri... Sivi retansiyonu,
kilo alımı, ödem, kalp yetmezliğinin induklenmesi,
osteoporoz, hepatotoksisite
- Konjestif kalp yetmezliği ve tip 2 diyabeti olan
bir hastada, yan etki olarak periferik ödem
oluşturduğu için kullanılması riskli olan oral
antidiyabetik... Rosiglitazon
- Bağışaksaklarda disakkariteri parçalayan alfa
glukosidaz enzimini inhibe ederek disakkarid
absorbsiyonunu azaltan... Akarboz, miglitol

SORULAR

1. Aşağıdaki insülin preparatlarından hangisi uzun etkilidir?
- A) insülin lispro
 C) insülin aspart
 B) Regüler insülin
 D) insülin glarjin
 E) insülin glulisin

Doğru cevap: D

2. İnsülin preparatlarıyla ilgili özelliklerden hangisi yanlış?

- A) Afrezza; inhaler kullanan en kısa etkili insülin dir.
- B) Regüler insülin preparatları solubil kristalin gliko içeren rekombinant insülinlerdir.
- C) Demerol; yag asidi eklenmiş insülin analogu olup günde bir kez kullanılmama uygundur.
- D) Glargin; gani plato konsantrasyon oluşturmadiğı için hipoglisemi riski yüksektir.
- E) Degludek; insülinin gliko hezomeri olup en uzun etkili olan dir.

Doğru cevap: D

3. İnsülin preparatlarıyla ilgili özelliklerinden hangisi yanlıştır?

- A) Glizinin en kısa etkili insülin preparatıdır.
B) Deglutec insülin en uzun etkilidir.
C) Glarjin en fazla hipoglisemi oluşturan insülin preparatıdır.
D) İntravenöz yoldan kullanılabilen, ketoasidoz tedavisinde tercih edilen, nötral regüler insülin dir.
E) İzofan insülin (NPH) orta etki süresine sahiptir.

Doğru cevap: C

4. Sülfonilüre grubu oral antidiyabetik ilaçlar ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Pankreas beta hücrelerinden insülin salıverilmesini artırır.
B) Birinci jenerasyondan olanlar ikinci jenerasyona göre daha potent etki gösterir.
C) İnsülinin periferik dokulardaki etkinliğini artırır.
D) Pankreas beta hücrelerinde ATP-duyarlı K⁺ kanallarını bloke eder.
E) Kan glukagon düzeyini düşürür.

Doğru cevap: B

5. Aşağıdaki antidiyabetiklerden hangisi hem insülin duyarlılığını hemde insülin salınımını artırır?

- A) Tolbutamid
C) Metformin
B) Pioglitazon
D) Nateglinid
E) Eksenatid

Doğru cevap: A

6. Metforminin farmakolojik özellikleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) İnsülin sekresyonunu artırır.
B) B12 eksikliği oluşturmaz.
C) Laktik asidoz örneği yan etkisidir.
D) Ciddi pulmoner hastalığı olanlarda kullanılmaz.
E) Bellirgin kilo alımına neden olur.

Doğru cevap: E

7. Aşağıdaki antidiyabetik ilaçlardan hangisi AMP'ye bağımlı protein kinaz aktivitesini artırarak etki gösterir?

- A) Glipizid
C) Rosiglitazon
B) Metformin
D) Stagliptin
E) Eksenatid

Doğru cevap: B

8. Metformin ile yapılan antidiyabetik tedavide, aşağıdaki yan etkilerden hangisi görülebilir?

- A) Hipoglisemi
C) Laktik asidoz
B) Kilo artışı
D) Ketoasidoz
E) Konstipasyon

Doğru cevap: C

9. Aşağıdaki biguanid (metformin) – sülfonilüre (gliburid) karşılaştırmasından hangisi yanlıştır?

- A) Genel etkisi insülin direncini kırar
B) Genel etkisi insülin salınımını artırır
C) Böbrekten değişmeden atılır
D) Lipolitikdir
E) Laktat kullanımını artırır

Doğru cevap: E

10. PPAR-γ reseptörlerine bağlanarak dokuların insüline direncini azaltan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Metformin
C) Glibenklamid
B) Rosiglitazon
D) Tolbutamid
E) Repaglinid

Doğru cevap: B

11. Aşağıdakilerden hangisi kemik kırıklarına, makula ödemiye bağlı görme kaybına ve periferik ödeme bağlı kilo alımına neden olabilir?

- A) Eksenatid
C) Fenformin
B) Pramilitid
D) Rosiglitazon
E) Tolbutamid

Doğru cevap: D

12. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi pankreasta insülin salgılanmasını arttırmadan, periferdeki etkinliği ile tip 2 diyabet tedavisinde yararlıdır?

- A) Kloropamid
C) Gliburid
B) Nateglinid
D) Rosiglitazon
E) Glükazid

Doğru cevap: D

13. Aşağıdaki antidiyabetik ilaçlardan hangisi intestinal alfa-glukozidazın kompetitif inhibitörlerinden biridir?

- A) Troglitazon
C) Rosiglitazon
B) Miglitol
D) Tolazamid
E) Gliburid

Doğru cevap: B

14. Aşağıdakilerden hangisi, amilin analogu olup amilin reseptörlerine bağlanarak etki gösteren antidiyabetik ilaçtır?

- A) Pramilitid
C) Rosiglitazon
B) Eksenatid
D) Metformin
E) Akarboz

Doğru cevap: A

15. Pramilitide için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Sentetik amilin analogu olan diyabet ilacıdır.
B) Tip1 ve Tip2 DM tedavisinde SC yolla uygulanır.
C) Diyabetik gastroparezide kullanılabilir.
D) Glukagon seviyesini baskılar.
E) İştahı baskılar.

Doğru cevap: C

16. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, "glukoza bağımlı" insülin salgılanmasını artırır?

- A) Eksenatid
C) Miglitol
B) Akarboz
D) Rosiglitazon
E) Glibenklamid

Doğru cevap: A

17. İncretin grubu peptid hormon ailesinden olan glukagon benzeri peptid-1(GLP-1)'in etkileri için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Hücre içi cAMP seviyesinde azalma oluşturmaz.
B) Glukagon sekresyonunu baskılar.
C) Mide boşalmasını geciktirir.
D) Glukoza bağımlı insülin sekresyonunu artırır.
E) Tokluk hissi yaratır.

Doğru cevap: A

KEMİK VE MİNERAL İYON FİZYOLOJİSİ

KALSİYUM

Fizyolojik önemi ve görevleri:

- Uyarılabilir zarlardaki akımın bir bileşeni
- Kas kasılması
- Füzyon
- Depo veziküllerin boşaltılması
- Hücre içi sinyal iletiminde ikincil ulak
- Kan koagülasyonu
- İskeletin oluşumu ve yeniden yapılanma

Farmakokinetiği:

- Aktif D vitamini-bağımlı Ca taşınması ya da kolaylaştırılmış difüzyon şeklinde, vücuda barsak yoluyla girer.
- Parathormon (PTH) etkisi ile böbreklerden büyük oranda geri emilir.

FOSFAT

Fizyolojik önemi ve görevleri:

- Plazmada
- Hücre dışı sıvıda
- Hücre zarı fosfolipitlerinde
- Hücre içi sıvılarda
- Kolajen ve kemik dokuda (%80'den fazlası) bulunur.
- Fosfat tuzları hafif laksatif olarak kullanılır.

KEMİK VE MİNERAL METABOLİZMASINI ETKİLEYEN İLAÇLAR

Doğru cevap: C

20. Aşağıdakilerden hangisi, dipeptidil peptidaz-IV (DPP-IV) enziminin inhibe edilmesi ile oluşan antidiyabetik etkinliği en iyi açıklar?
- A) İnsülin yıkımının azalması
B) İnsülin sentezinin artması
C) Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) yıkımının azalması
D) Glukagon yıkımının artması
E) Disakkarit emiliminin engellenmesi

Doğru cevap: D

19. Antidiyabetik ilaçlardan ekksenatid ve liraglutid ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?
- A) Pankreasın beta hücrelerinde glukagon benzeri polipeptid-1 reseptörlerini uyarırlar.
B) Liraglutid ve ekksenatid, metformin ile birlikte kullanılabılır.
C) Pankreasın beta hücrelerinde glukosa bağımlı insülin sekresyonunu artırır.
D) Liraglutidin yanılma ömrü ve etki süresi ekksenatide göre daha kısadır.
E) Pankreasın beta hücrelerinde insülin sentezini artırır.

Doğru cevap: C

18. Aşağıdaki antidiyabetik ilaçlardan hangisi dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerinden biridir?
- A) Pioglitazon
B) Akarboz
C) Sitagliptin
D) Nateglinid
E) Pramilitid

Doğru cevap: C

23. Aşağıdaki ilaç ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi doğru değildir?
- A) Biguanidler – AMP bağımı protein kinaz aktivasyonu
B) Meglitinidler – ATP bağımı potasyum kanal blokajı
C) Sülfonilüreler – ATP bağımı potasyum kanal aktivasyonu
D) Tiazolidinedionlar – PPAR-gama uyarımı
E) Canagliflozin – SGLT2 inhibisyonu

Doğru cevap: A

22. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, proksimal tübüldeki sodyum-glukoz transporter 2'yi (SGLT-2) inhibe ederek glukoz reabsorpsiyonunu önler ve tip 2 diyabet tedavisinde kullanılır?
- A) Dapagliflozin
B) Sitagliptin
C) Repaglinid
D) Liraglutid
E) Pramilitid

Doğru cevap: B

21. Diyabet tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi kilo artışına diğerlerinden daha fazla neden olur?
- A) Metformin
B) Pioglitazon
C) Alboglutid
D) Ekksenatid
E) Sitagliptin

Farmakokinetiği:

- D vitamini aracılığı ile bağırsaktan aktif ve enerji bağımlı olarak emilir.
- PTH, idrarla fosfat atılımını artırır.

KALSİYUM VE FOSFAT HOMEOSTAZİNİN HORMONAL DÜZENLENMESİ**PARATHORMON (PTH)**

- PTH1 ve PTH2 olmak üzere G proteini kenetli reseptörleri (Gs ve Gq) vardır. Fosfolipaz Dyi de aktive edebilir.

Plazma Ca düzeyini aşağıdaki şekilde yükseltir:

- Böbrekten Ca geri emilimini artırır, fosfor emilimini ise inhibe eder.
- Kemikten Ca mobilizasyonunu (kemik rezorpsiyonunu) sağlar.

- Plazma Ca'ı azaldıkça PTH artar.

- Böbrekte D vitamini'nin, biyolojik etkin şekli olan 1-25-dihidroksi D3 (kalsitriol) dönüşümünü uyandır. Anahatar enzim 1-alfa-hidroksilazdır.

D VİTAMİNİ

- Yağda çözünen 2 formu vardır ve tedavi etkinlikleri benzerdir:

- D3 vitamini (kolekalkiferol)
- D2 vitamini (ergokalsiferol)

- İnce barsaktan emilirler.

- D vitamini'nin provitamin şekilleri önce UV etkisi altında vitamin D2 ve vitamin D3 olarak da **böbrekte 1-alfa hidroksilasyon** reaksiyonu ile etkin metabolitleri olan **1alfa,25 dihidroksi vitamin D3 (kalsitriol)** ve 1alfa,25 dihidroksi vitamin D2'ye dönüşürler.

- **Kalsitriol**, Ca ve fosfatın ince bağırsaklardan emilimini kolaylaştırarak, PTH ile etkileşerek kemikten Ca mobilizasyonlarını artırmak ve böbreklerden atılmalarını azaltmak suretiyle, **Ca ve fosfatın plazma düzeylerini normal sınırlarda tutmaya çalışır.**

- Kalsitriol, mononükleer hücrelerin olgunlaşma ve farklılaşmasına, sitokin üretimine katkı yapar.
- D vitamini reseptörü çekirdek üzerinde gen transkripsiyonuna neden olur. Kalsitriol genom dışı etkiler de gösterir.

KALSTONİN

- PTH'nun tersi şekilde etki eden **hipokalsemik** bir hormondur.
- Osteoklast aracı kemik rezorpsiyonunun güçlü inhibitörüdür.
- G proteini kenetli reseptörleri kullanır.

FIBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ 23

- Kemik hücreleri tarafından oluşturulur.
- Başlıca etkisi idrarla fosfat atılımını artırmak ve böbrek tarafından etkin D vitamini üretimini baskılamaktır.

Parathormon, D vitamini ve fibroblast büyüme faktörü 23 etkilileri

	PTH	D Vitamini	FGF23	Kalsitonin
Kemik	Kemikten Ca^{2+} ve fosfat mobilizasyonu, osteoblastik ve osteoklastik aktivite artışı	Kemikten Ca^{2+} ve fosfat mobilizasyonu, osteoblastik ve osteoklastik aktivite artışı	Mineralizasyonun azalması (hipofosfatemik ve düşük $1,25(OH)_2 D$ vitamini düzeyine bağlı)	Osteoklastlara bağlı kemik rezorpsiyonunu inhibe etme
Böbrek	Ca^{2+} absorpsiyon artışı, fosfatın renal atılımının artışı	Ca^{2+} ve fosfat atılımının azalması	Fosfat atılımının artması	Ca^{2+} ve fosfat absorpsiyonunun azalması
Bağırsak	D vit. aracılığı ile Ca^{2+} ve fosfat absorpsiyonunu artırır	Ca^{2+} ve fosfat absorpsiyon artışı	Ca^{2+} ve fosfat absorpsiyon azalması (1,25(OH) $_2$ yapımının azalması ile)	
Serum düzeyleri üzerine net etki	Serum Ca^{2+} artışı, fosfat seviyesinde azalma	Serum Ca^{2+} ve fosfat seviye artışı	Serum fosfat seviyesinde azalma	Serum Ca^{2+} ve fosfat seviyesinde azalma

KEMİK VE MİNERAL METABOLİZMASINI ETKİLEYEN İLAÇLAR

HİPERKALSEMİ TEDAVİSİ

- **İzotonik** ile önce hasta hidrate edilir ve Ca atılımını artırmak için **furosemid** eklenir.

- Bifosfonatlardan **pamidronat ve zoledronat** infüzyon yoluyla kullanılabılır.

- **Kalsitonin** preparatı kullanılır.

- **Gallium Nitrat**

- **Plikamisin** (Mitraxisin)

- **Fosfat uygulaması:** İntravenöz yolla verilen fosfat muhtemelen serum kalsiyumunun düşürmenin en kesin ve en hızlı yoludur.

- **Glukokortikoidler: Sadece lenfoma, sarkoidoz ve D vitamini toksikasyonu** gibi D vitamini fazlalığına bağlı hiperkalseminin düzeltilmesi amacıyla kullanılır.

HİPOKALSEMİ TEDAVİSİ

- **Kalsiyum verilmesi:** Kalsiyum gluseptat, kalsiyum klorid ve kalsiyum glukonat
- **Vitamin D:** Hızlı etki istendiği zaman plazma kalsiyum seviyesini 24-48 saat içinde yükseltebilen $1,25(OH)_2 D_3$ preparatı (kalsitriol) kullanılır.

D VİTAMİNİNİN TEDAVİDE KULLANIMI

Klinikte kullanılan D vitaminleri	
D Vitaminleri	
Kolekalsiferol (Vitamin D3) ve Kalsitriol (1,25(OH)2D3)	En potent Hipokalseminin acil tedavisinde
Ergokalsiferol (Kalsiferol) (D2 vitamini)	
24,25 (OH)2 D3, Sekalsiferol (23,24 (OH)2 D3	En uzun etkili (23 gün)
1-alfa-Hidroksikolekalsiferol (Sentetik vitamin D3)	
Kalsitriol Analogları	
Dokserkalsiferol	Ön ilaç, sekonder hiperparatiroidizm tedavisi
Kalsipotriol	Psöriyazis tedavisinde
Parikalsitol	Kronik böbrek yetmezliği olan sekonder hiperparatiroidizmli hastaların tedavisinde
22-Oksakalsitriol (Maksakalsitol)	Kronik böbrek yetmezliğinde aşırı PTH üretilen hastalarda

Endikasyonları:

- Rasitizm
- Özellikle kronik böbrek yetmezliği durumunda metabolik rasitizm ve osteomalazinin tedavisi
- Hiperparatiroidizm
- Osteoporoz
- Besinsel destek

Yan Etkiler

- Hiperkalsemi
- Hiperfosfatemi

KALSTONİN

Salkatonin: Somon balığından elde edilen kalsitonin türevidir.

Tedavide Kullanım

- **Pageet hastalığı** tedavisi
- Kanseriye bağlı hiperkalsemi tedavisi
- Osteoporoz tedavisi

Yan Etki

- Bulanti
- Elde gışık, ürtiker
- Bağırsak krampları

BİFOSFONATLAR

Etkileri:

- Ca gibi iki değerli katyonlar ile gelasyon yapabilen, kemiğe afinitesi yüksek bileşiklerdir.
- **Kemik rezorpsiyonunu inhibe** ederler. Bunu 2 mekanizma ile yaparlar:

- Osteoklastlarda apoptoz
- Kolesterol biyosentez inhibisyonu
- Onkogen etkinleşmesini inhibe ederek ve anti-anjiyogenik etkileri aracılığıyla doğrudan **antitümör etkiye sahip olabilmektedir**. Memme kanserli hastalarda kullanılmalarının metastaz gelişmesini geciktirdiği veya önleyebileceği düşünülmektedir.

Endikasyonları:

- Osteoporoz veya steroid kullanımı ile oluşan osteoporoz
- Paget hastalığı
- Tümörle ilişkili osteoliz
- Memme, prostat kanseri
- Osteoklast aracı kemik rezorpsiyonu ile karakterize durumlar (hiperkalseminin eşlik ettiği maligniteler gibi)

İlaçlar:

1. Kuşak: **medronat, klodronat, etidronat, tiludronat** (zayıf etkili)
2. Kuşak: **alemdronat, pamidronat, ibandronat** (orta etkili, nitrojen atomu içerir)
3. Kuşak: **risedronat, zoledronat** (en güçlü, nitrojen atomu içerir)

Farmakokinetik:

- Oral kullanımların **biyoyararlanımı çok düşük** (%10'un altında). Bu nedenle, 1 gece aç kaldıktan sonra, kahvaltıdan 30 dakika önce suyla alınmaları önerilir.
- **Doku yarı ömürleri çok uzun**
- **Böbrekle atılırlar**. Renal klerensi < 30 ml/dk olanlarda kullanılmamalıdır.

Yan etkiler:

- Mide ekşimesi, karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma
- Özefajit
- Çene kemiğinde osteonekroz
- Soguk algınlığı benzeri belirtiler, kas-eklem ağrıları
- Renal toksisite

Kontraindikasyonlar:

- Peptik ülser
- Reflü özefajit

PARATİROİD HORMON (PTH)

Tedavide Kullanımı:

- PTH'n yüksek dozları kemik rezorpsiyonunu artırır da, **aralıklı PTH uygulaması**
- Bu nedenle, sentetik PTH analogları **osteoporoz tedavisinde** kullanılır.
- Tedavi süresi 2 yılı geçmemelidir.

İlaçlar:

- **Teriparatid**
 - **Abaloparatid**
 - **Natpara (Rekombinant insan PTH)**
- Yan Etkiler:**
- Nefrolitiazis
 - Ürik asid artışı

KALSIYUMA DUYARLI MİMETİKLER (KALSIYİMİMETİKLER-SINAKALSET)

Etki mekanizması:

- Paratroid bezinde, kalsiyuma duyarlı reseptörleri (calcium-sensing receptor-CaSR) aktive ederek, PTH salgılanmasını inhibe ederler

Tedavide Kullanım:

- Sekonder hiperparatiroidi
- Paratroid kanseri

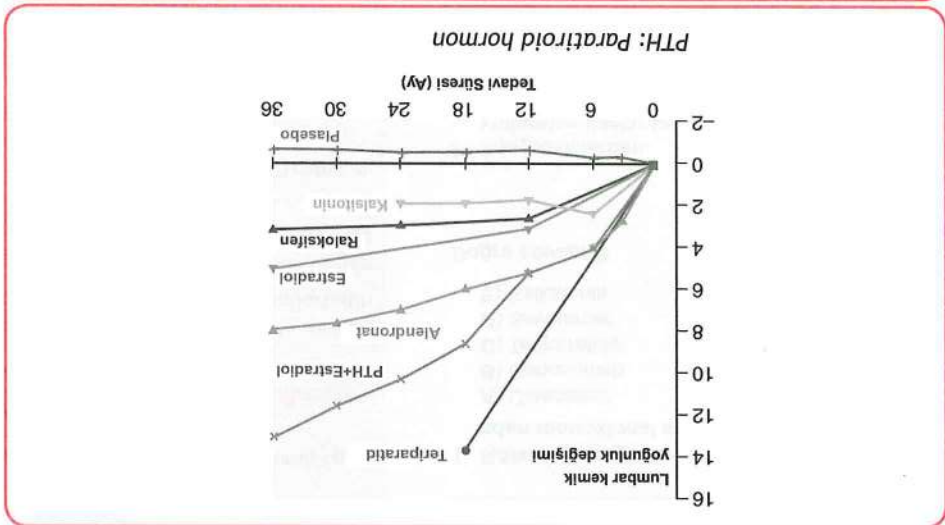
İlaç etkileşimleri:

- Ca homeostazını etkileyen ve emilimi bozan ilaçlar (D vitamini analoglar, fosfat bağlayıcılar, bifosfonatlar, kalsitonin, glukokortikoidler galyum, sispatin)

OSTEOPOROZ TEDAVİSİ

ilaçlar	Önemli özellikler
Bisfosfonatlar: ➤ Etidronat (oral) (en zayıf) ➤ Alendronat (oral) ➤ Pamidronat (parenteral) ➤ Risedronat (oral) (en potent) ➤ Ibandronat (oral) ➤ Tiludronat (oral) ➤ Zoledronat (parenteral): (en potent)	• Kemik mineralizasyonunu inhibe etmedikleri dozlarda kemik rezorpsiyonunu yeterince baskılamaya gücüne sahiptir • Osteoklastları etkileyerek kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. • Dokü yarı ömürleri çok uzundur (alendronatin vücutta kalış süresi 11.9 yıl). • Kontrendikasyonları: Peptik ülser, reflü özefajit • Kemik metastazlarının tedavisinde de kullanılır.
Raloksifen	• Selektif östrojen reseptör modulatorüdür. • Kemikte östrojen agonisti • Memede anti-östrojen • Uterus üzerine etkisiz • Postmenopozal kullanım
D vitamini (Eldcalcitol, 1,25 (OH)₂D	Eldcalcitol: Serum kalsiyumunu minimal etkileyen yeni D vitamini preparatıdır.
Florid	
Kalsitonin	
Teriparatid / Abaloparatid	Paratroid hormonun rekombinan formu olan, yeni kemik oluşumunu en fazla stimüle eden ilaçtır. Osteoblast sayısını artırarak etkililer oluşturur.
Strontium ranelate	Kemik rezorpsiyonunu inhibe ederken yeni kemik oluşumunu stimüle eden tek ilaçtır.
Denosumab	• RANKL antagonist (insan monoklonal antikor) • Osteoklast oluşumunu engeller. • RANK : NF-KB'yi aktive edici reseptör • Osteoklastları aktive eden, osteoklast farklılaşma faktörü ligandıdır.
Tiazid diüretikler • Hidroklorotiazid	• Hiperkalsemi bulunan hastalarda böbreklerden Ca itirahını azaltır ve kemik kaybını engeller.
Kalsiyum	• Yaşlılıkta kullanım
Romozosumab*	Anti-sklerostin etkili yeni osteoporoz ilacıdır. Kemik yıkımını baskılar. Kemik yapımını artırır.
Odanasatib	Osteoklastik katapsin-K inhibitörüdür
*Deneyisel	

Lumbar kemik mineral yoğunluğunu arttıran ilaçların rölatif etkinlikleri



FLORÜR

- Diş ve kemik üzerine etkileri ve toksik özellikleri vardır.
- Bitkilerden ve sudan alınır.
- Kemik ve diş başta olmak üzere vücuda yaygın dağılır.
- Sodyum florür, osteoblast aktivitesini ve kemik hacmini artırır ancak etkinliği diğer ilaçlara göre düşüktür.
- Kemik görünümünde kullanılır.
- Birçok enzim sisteminin inhibe edebilir.

Akut florür zehirlenmesi:

- Florür içeren insektisitlerle olur.
- Vücutta Ca'ı bağlar.
- GIS belirtilerine neden olur; tetani, kardiyotoksikite ve vazomotor depresyon ile ölüme yol açabilir.
- Tedavide, iv yoldan glukoz içeren SF (serum fizyolojik) ve Ca tuzları ile mide yıkaması yapılır.

Kronik florür zehirlenmesi:

- GIS yoluyla uzun süreli alım (suda yüksek oranda florür) ile gerçekleşir.
- Osteoskleroz ve alacalı diş minesi (dental florozis) oluşumuna neden olur.

SPOT BİLGİLER

- En potent D vitamini preparatı... Kolekalsiferol
- (Vitamin D3)
- Hipokalsideminin acil tedavisinde kullanılan... Kolekalsiferol (Vitamin D3)
- Kolekalsiferol (Vitamin D3)
- Paget hastalığının tedavisinde kullanılan ve somon balığından elde edilen kalsitonin türevi... Salkatonin
- Paget hastalığının tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar... Disodyum etidronat, mitramisin ve sodyum florürdür.
- Hipokalsemik etkisi olan ilaçlar... Mitramisin, kortizon, kalsitonin, furosemid.
- Hipokalsemi tedavisinde kullanılan... Kalsitriol.
- "Calcium sensing receptor (CaR)" aktive ederek PTH salınımı baskılayan, sekonder hiperparatiroidi ve paratiroid kanseri tedavisinde kullanılan ilaç... Sınakaset
- Osteoporoz, Paget hastalığı, osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu ile karakterize durumlarda (hiperkalsideminin eşlik ettiği maligniteler gibi) kullanılan bifosfonatlar... Alendronatlar
- Osteoporoz tedavisinde kullanılan ve yeni kemik oluşumunu en fazla stimüle eden rekombinant parathormon preparatı... Teriparatid, Natpara (Rekombinant insan PTH)
- Osteoporoz tedavisinde kullanılan, RANKL antagonistisi olan monoklonal antikor... Denosumab
- Osteoporoz tedavisinde kullanılan D vitamini preparatı... Eldekalciol
- Hem yeni kemik oluşumunu stimüle eden hem de kemik rezorpsiyonunu inhibe eden ilaç... Strontium ranelate
- Osteoporoz tedavisinde kullanılan osteoklastik katepsin-K inhibitörü ilaç... Odanasatib
- Hiperfosfatemi tedavisinde kullanılan ilaçlar...

SORULAR

1. RANKL'a bağlanarak osteoklast aktivasyonunu inhibe eden monoklonal antikor asgüdikillerden hangisidir?
- Doğru cevap: B**
- A) Cinacalcet
B) Denosumab
C) Teriparatide
D) Sevelamer
E) Salkatonin
2. Asgüdikillerden hangisi osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlardan **değildir**?
- Doğru cevap: B**
- A) Kalisyuma duyarlı reseptör aktivatörü: Sinakalset
B) Kalitonin türevi: Salkatonin
C) Rekombinant insan paratroid hormon: Natpara
D) RANKL antagonist: Denosumab
E) Osteoklastik katepsin-K inhibitörü: Odanasatib
- Doğru cevap: B**
3. Bifosfonatlarla ilgili hangisi **yanlıştır**?
- A) Kemiklerde hidroksiapatit kristallerine sekestre olurlar.
B) Meme kanseri hastalarında kullanılması kontraendikedir.
C) Oral biyoyararlanımları düşüktür(%10'un altında).
D) Böbrekten atılırlar.
E) Özetajit ve genede osteonekroz yapabillerler.

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 (foto kopya, PDF, vs.) edinilmesi iki açıdan daha yasak ve ahlak dışıdır.
1. Telif ihkuku ve kanunlar açısından yasak ve cezaya tabidir.
2. Bütün insanların açısından "yasak" ve "haram" dır. Kul hakkıdır ve TUSDATA ya da emeği geçen herhangi bir yazarımız, kul hakkını hiçbir şekilde helal etmeyeceğini ve bir geışt "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayımızın fayda etmemesini gönülden dileklerini açıkça deklar etmektedir.
- Bu esere girekten itibaren olan öğrenci arkadaşlarımızın şubelerimize yazılı başvurusu ve incelememiz durumunda, iyi niyetle ve cömertçe hediye etmeye hazır olduğumuzu da deklar ediyoruz.
- Mülkiyet haklarına tecavüz ne kadar gırınse; mülkiyet haklarına saygı da o kadar asil bir duruştur.

TUSDATA

FARMAKOLOJİ DENEME SORULARI - 1

1. DENEME

- Genetik polimorfizme neden olan enzimler ve etkilenen ilaç eşleştirmelerinden hangisi yanlışdır?
A) Varfarin – CYP-2C9
B) 5-FU – Dihidropirimidin dehidrogenaz
C) Klidogrel – CYP2C19
D) Süksinilkolin – Psödokolinesteraz
E) Metoprolol – CYP3A5
- Aşağıdaki ilaçlardan hangisi seçeneklerdeki diğerlerine göre vücutta daha çok metabolize edilir?
A) Nitro oksid
B) Amikasin
C) Xenon
D) Diazepam
E) Lityum
- Aşağıdaki klinik durumların hangisinde parasetamolimetik ilaç kullanılmaz?
A) Altonik mesane
B) Glukom tedavisi
C) Miyastenya gravis
D) Gastroparezi tedavisi
E) Astım
- Katekolamin sentezinde hız kısıtlayıcı basamakta inhibisyon oluşturan ve feokromositoma tedavisinde kullanılabilen adrenenjik nöron blokleri aşağıdakilerden hangisidir?
A) Labetalol
B) Metiltirozin
C) Guanetidin
D) Guanadrel
E) Debrizokulin
- Alfa adrenenjik reseptör blokleri ilaçlar için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
A) Ortostatik hipotansiyonu en az yapan ilaç grubudur.
B) Raynaud hastalığı tedavisinde kullanılabılır.
C) Kullanımları sırasında HDL seviyelerinde artış olabilir.
D) Benign prostat hipertrofisi tedavisinde kullanılır.
E) Hiperansif kriz ilacı olarak kullanılabılır.
- Astım tedavisinde aşağıdaki beta 2 reseptör agonistlerinden hangisi nonselektif olması nedeniyle tedavide son seçenek olarak kullanılır?
A) Izoprotterenol
B) Albuterol
C) Terbutalin
D) Salmetrol
E) Formoterol
- Digitalerin farmakolojik etkileri ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğru değildir?
A) Terapötik aralıkları dardır
B) Düşük dozlarda sempatik aktiviteyi stimüle eder
C) Negatif kronotrop etki oluşturmurlar
D) Digital hücre içi kalsiyum ve sodyum konsantrasyonlarını artırır
E) Terapötik dozlarda AV düğümde iletili baskılar
- Kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ilaçlardan hangisi non-selektif beta adrenenjik reseptör blokajı ve alfa-1 adrenenjik reseptör blokajını eş zamanlı oluşturmur?
A) Nitroprussid
B) Karvedilol
C) Prazosin
D) Fenoksibenzamin
E) Metoprolol
- Kardiyak transplantasyon sonrası kullanıldığında asistoli oluşturan ve bu nedenle transplantasyon sonrası kullanımı kontrendike olan antitritmik aşağıdakilerden hangisidir?
A) Klevidipin
B) Lidokain
C) Meksilletin
D) Nikardipin
E) Adenozin
- Aşağıdaki hormonlardan hangisinin reseptörü hücre içinde lokalize değildir?
A) Tiroid stimüle edici hormon (TSH)
B) A vitamini (retinoik asit)
C) Kortizol
D) Aldosteron
E) Tiroksin (T4)
- Aşağıdaki oral antidiyabetiklerden hangisi pankreas beta hücrelerinde ATP bağimli potasyum kanallarını bloke ederek insülin salınımını artırır?
A) Pramilitid
B) Eksenatid
C) Stagliptin
D) Liraglutid
E) Gliburid
- Alfa adrenenjik reseptör blokleri ilaçlar için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
A) Ortostatik hipotansiyonu en az yapan ilaç grubudur.
B) Raynaud hastalığı tedavisinde kullanılabılır.
C) Kullanımları sırasında HDL seviyelerinde artış olabilir.
D) Benign prostat hipertrofisi tedavisinde kullanılır.
E) Hiperansif kriz ilacı olarak kullanılabılır.

7. Kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ilaçlardan hangisi bradikinin birikimine ve buna bağlı öksürük gibi semtomlara diğerlerine göre daha az oranda neden olur?

- A) Kaptopril
- B) Enalapril
- C) Kandesartan
- D) Omapatril
- E) Teprotid

8. Anjina tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi yan etki olarak taşıkarı oluşturmaz?

- A) Nitrogliserin
- B) Verapamil
- C) Propranolol
- D) Ivabradin
- E) Atenolol

1. İlaç uygulama yollarının özellikleriyle ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Oral uygulamada ilacın biyoyararlanımı değişkendir
- B) Sublingual uygulanan ilaçlar karaciğerde prestezmik eliminasyona uğramaz
- C) İntravenöz uygulama en hızlı etkinin elde edildiği ilaç uygulama yoludur
- D) Transdermal uygulamada etki genellikle hızlı başlar
- E) İntraartiküler uygulama sadece lokal etki için kullanılır

2. Aşağıdaki faktörlerden hangisi, ilac-reseptör komplekslerinin sayısının belirlenmesinde primer öneme sahiptir?

- A) Etkasi
- B) İlacın terapötik indeksi
- C) İlacın reseptör affinitesi
- D) İlacın yarı ömrü
- E) İlacın renal sekresyon oranı

9. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi ventriküler fibrilasyonunun medikal tedavisinde öncelikle tercih edilir?

- A) Amiodaron
- B) Ibutilid
- C) Sotalol
- D) Adenozin
- E) Vernakalant

3. Stimulan tip G proteini (Gs protein) ile kenelli gelişen reseptörlere bağlanarak, reseptörün stimulan tip G proteinini (Gs) uyarmasını başkılayan, aynı zamanda reseptörlerin membrandan endositözünü stimüle eden faktör aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Kafein
- B) β - Arreslin
- C) Pikotoksini
- D) Pentilentetrazol
- E) Teofilin

4. Otonomik ganglionlarda transmiyonda görev alan nörotransmitter aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Noradrenalin
- B) Asetilkolin
- C) Dopamin
- D) Serotonin
- E) Histamin

11. Aşağıdaki etkilere hangisi steroidler tarafından oluşturulmaz?

- A) Diyabet oluşumu
- B) Süraktan üretiminde artış
- C) Tromboembolizm oluşumu
- D) Psikoz tablosu
- E) Osteoklastik aktivitede baskılanma

5. Uyandırıcı zaman siliyer kasın kasılmasına neden olarak yakın görüşü için odaklanmayı sağlayan reseptör aşağıdakilerden hangisidir?

- A) β_2
- B) α_1
- C) α_2
- D) Muskarnik 3
- E) Dopamin 1

6. Atropin uygulanması sırasında, aşağıda yer alan maddelerden hangisi nikotinik kolinerjik reseptörlerin seçici olarak uyarılmasını sağlar?

- A) Pilocarpin
- B) Skopolamin
- C) Muskarn
- D) Karbakol
- E) Betanekol

1. Metabolizmadan sorumlu faz reaksiyonları için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
- A) Faz 1 reaksiyonları genellikle endoplazmik retikulumda gerçekleşir
B) Faz 1 reaksiyonu sonrası ilaçların biyolojik aktiviteeleri değişebilir
C) Faz 2 reaksiyonu sonucu oluşan ilaç metabolitleri genellikle hidrofilik ve inaktiftirler
D) Faz 2 reaksiyonları, Faz 1'de rol alan sitokrom P450'nin oluşturduğu reaksiyonlara göre daha yavaştır
E) Faz 2 konjugasyon reaksiyonlarından oluşur
2. Stülmatal edilebilen aşağıdaki ilaçlardan hangisinin reseptörü iyon kanalı ile kenetlidir?
- A) Morfin
B) Eserar
C) Gama-hidroksibutirik asid (GHB)
D) Nikotin
E) Diasetilmorfin
3. Otonom ve somatik sinir sistemi fonksiyonları ve anatomisi için hangisi yanlıştır?
- A) Bütün preganglionik sinir liflerinde nörotransmitter asetilkolinlidir.
B) Sempatik sinir sisteminde postganglionik sinir uçlarından noradrenalin ve nadiren asetilkolin salınabilir.
C) Otonomik ganglionlarda nöronal tip nikotinik reseptörler (Nn) mevcuttur.
D) Sempatik uyarı sonucu adrenal medulladan adrenalin sekresyona uğrar.
E) İskelet kaslarını uyaran somatik sinirlerin, periferik ganglionları bulunur.
4. Aşağıdaki kolinergik etkili ilaçlardan hangisi plazma kolünesterez (psödokolünesterez) enzimli tarafından hızla diğerlerine göre daha yüksek bir affinite ile yıkılır?
- A) Piliokarpin
B) Asetilkolin
C) Metakolin
D) Karbakol
E) Betanekol
5. Aşağıdaki maddelerden hangisi katekolamin metabolizması sonucu oluşmaz?
- A) Metanefrin
C) Homovalinik asid
B) 3-metoksitiramin
D) Süksiniksemitaldehit
E) Vanilmandelik asid
6. Yukarıdaki dislipidemide tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?
- A) PPAR-α (Peroxisome Proliferator-Activated Reseptör)
I. aktivasyonu – Klotifrat
II. HMGCoA redüktaz enziminin inhibisyonu – Niasin
III. Kolesterol ester transfer protein (CETP) inhibisyonu – Torsetrabip
IV. Adipoz dokuda lipoliz inhibisyonu – Kolestiramin
- A) I ve III
B) II
C) IV
D) I ve IV
E) I ve II
7. Trombosit fonksiyonlarını baskılayan ilaç ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?
- A) Tirofiban – Glikoprotein 2b-3a reseptör antagonizması
B) Ritanserin – 5-HT₂ reseptör antagonizması
C) Prasugrel – Tromboksan sentaz inhibitörü
D) Dipyridamol- Fosfolüsteraz enzim inhibisyonu
E) Klopidoğrel – ADP P2Y₁₂ reseptör antagonizması
8. Faktör Xa ve Faktör IIa üzerinde eşit derecede inhibitör etki oluşturan antikoagülan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Dalteparin
C) Fondaparinux
B) Tinzaprin
D) Heparin
E) Ardeparin
9. Anjina tedavisinde kullanılan beta blokerlerin oksijen tüketimini artırıcı yöndeki etkisi aşağıdaki şıklardan hangisinde verilmiştir?
- A) Negatif inotropik etki
B) Sol ventrikül diastol sonu volumünde artış
C) Negatif kronotropik etki
D) Arteryal kan basıncı azalması
E) Sistolik kan basıncı azalması
10. Aşağıdaki oral antidiyabetiklerden hangisinin kullanımını inflamatuvar bağırsak hastalığı hikayesi olan hastalarda sırasında abdominal ağrı, diyare ve gaz oluştuğu için kullanımı kontrendikedir?
- A) Akarboz
C) Pioglitazon
B) Pramilitid
D) Tolbutamid
E) Klorpropamid
11. Aşağıdakilerden hangisi glukokortikoidlere ait bir yan etki değildir?
- A) Hemogloblin yapımında artış
B) Osteoporoz
C) T4 hormonunun T3 hormonuna dönüşümünde azalma
D) Kaslarda hipertrofi
E) Psikoz

1. Kodein kullanımı sonucunda beklenen analjezik etki oluşmuyorsa, bu durum hangi enzimin genetik polimorfizmi ile ilişkili olabilir?
- A) Psödo kolinesteraz
B) CYP2C19
C) Tiopürin metiltransferaz
D) CYP2D6
E) Aldehid dehidrogenaz
2. Dislipidemi tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi HDL seviyesini en fazla artırır?
- A) Niasin
B) Fenofibrat
C) Rosuvastatin
D) Ezetimibe
E) Kolestiramin
3. Dislipidemi tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi HDL seviyesini en fazla artırır?
- A) Niasin
B) Fenofibrat
C) Rosuvastatin
D) Ezetimibe
E) Kolestiramin
4. Dislipidemi tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi HDL seviyesini en fazla artırır?
- A) Niasin
B) Fenofibrat
C) Rosuvastatin
D) Ezetimibe
E) Kolestiramin

1. Mide boşalmasını hızlandırarak refliü tedavisinde kullanılan ve eş zamanlı dopamin 2 reseptör blokajı oluşturan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Difenhidramin
B) Amitriptilin
C) Domperidon
D) Eritromisin
E) Morfin
2. Aşağıdaki maddelerden hangisi dopamin yıkım ürünüdür?
- A) Metanefrin
B) 3-metoksitiramin
C) Homovallinik asid
D) Süksiniksemialdehid
E) Vanilmandelik asid
3. Aşağıdaki klinik durumlardan hangisinde neostigmin tedavisi amacıyla kullanılmaz?
- A) Atonik mesane
B) Kürarin etkisini antagoneze etmek için
C) Miyastenik gravis
D) İleus tedavisi
E) Astım
4. Aşağıdakilerden hangisi anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin endikasyonlarından biri değildir?
- A) Hipertansiyon tedavisi
B) Hipertansiyon
C) İmme
D) Kalp yetmezliği
E) Diyabetik nefropati
5. Aşağıdakilerden hangisi hipertansiyonun eşlik ettiği hastalık ve tedavide kullanılan ilaç eşleştirmelerinde, kullanılmaması gereken antihipertansif ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Preeklampsi – Alfa metil dopa
B) Diyabetik hipertansiyon – Enalapril
C) Benign prostat hiperplazisi – Terazosin
D) Varyant anjina – Amlodipin
E) Astım – Propranolol

6. Hipertansiyonun eşlik ettiği hastalık ve tedavide kullanılan ilaç eşleştirmelerinde, kullanılmaması gereken antihipertansif ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Preeklampsi – Alfa metil dopa
B) Diyabetik hipertansiyon – Enalapril
C) Benign prostat hiperplazisi – Terazosin
D) Varyant anjina – Amlodipin
E) Astım – Propranolol
7. Diüretiklerin genel hemodinamik etkileri için aşağıdakilerden hangisi yanlışdır?
- A) Total periferik dirençde azalma oluşur
B) Kardiyak output değişmez
C) Kalp atım sayısı değişmez
D) Plazma renin aktivitesi azalır
E) Plazma volumu azalabilir
8. Dislipidemi tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi HDL seviyesini en fazla artırır?
- A) Niasin
B) Fenofibrat
C) Rosuvastatin
D) Ezetimibe
E) Kolestiramin
9. Aşağıdaki antikoagülan ilaçlardan hangisi faktör Xa'nın oral kullanılan direkt etkili inhibitörüdür?
- A) Rivaroksaban
B) Tinzaparin
C) Fondaparinux
D) Heparin
E) Ardeparin
10. Aşağıdaki kortikosteroid preparatlarından hangisinin tuz tüccu (mineralokortikoid) aktivitesi diğerlerine göre daha güçlüdür?
- A) Kortizol
B) Betametazon
C) Fludrokortizon
D) Parametazon
E) Deksa metazon
11. Aşağıdaki etken maddelerden hangisinin klinik kullanımını sırasında hiperglisemi tablosu beklenmez?
- A) Diazoksit
B) Propranolol
C) Klorzapin
D) Nikotinik asid
E) Fenitoin

1. Aşağıdaki ilaç etkileşimlerinden hangisi dağılım düzeyindeki etkileşimlere örnek oluşturmaz?
- A) Penisilin - Probenesid
B) Sülfonamid - Bilirubin
C) Fenilbutazon - Varfarin
D) Diüretik - Koagülasyon faktörleri
E) Serbest yağ asitleri - Hipnosedatif ilaçlar

7. Yukarıdaki klinik durumlardan hangisi veya hangilerinde beta bloker kullanımı tercih edilmaz?
- A) I ve II
B) Yalnız II
C) III ve IV
D) I ve III
E) Yalnız V
- I. Akut migren atağı
II. Sistolik kalp yetersizliği
III. Astım
IV. Hipertiroid
V. Ağık açılı glokom

2. Yavaş asetilleyici genotipe sahip kişilerde periferik nöropati oluşumuna neden olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Morfin
B) Asetaminofen
C) Nikotinik asit
D) Metildopa
E) İzoniazid

8. Trigliserid ve lipoprotein A seviyelerinde azalma oluşturan HDL seviyesinde belirgin artış oluşturan lipid düşürücü aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Kolestipol
B) Kolestiramin
C) Nikotinik asit
D) Rosuvastatin
E) Fenofibrat

3. Aşağıdaki etkilerden hangisi atropin tarafından oluşturulmaz?
- A) Midriyazis
B) Siklopleji
C) Apokrin terlemede azalma
D) Vazodilasyon
E) Taşikardi

9. Klinik etkinliği aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı ile takip edilmeyen antikoagülan aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Heparin
B) Argatroban
C) Dalteparin
D) Lepirudin
E) Desirudin

4. Aşağıdaki sempatik sistem reseptörlerinden hangisinin uyarılması sonucu oluşan hücre içi sinyal iletilsinde inositol trifosfat seviyelerinde artış oluşur?
- A) α_1 adrenerjik reseptör
B) α_2 adrenerjik reseptör
C) β_1 adrenerjik reseptör
D) β_2 adrenerjik reseptör
E) β_3 adrenerjik reseptör

10. Osteoporoz tedavisinde kullanılan paratroid hormonun rekombinant formu aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Raloksifen
B) Alendronat
C) Teriparat
D) Strontium ranelat
E) Ibandronat

5. Aşağıdakilerden etkilerden hangisi α_1 adrenerjik reseptörlerin selektif blokleri olan dokasozin tarafından oluşturulmaz?
- A) Venleri arterlere göre daha fazla gevşetme
B) Midriyazis
C) Refleks taşikardi
D) Postural hipotansiyon
E) Anejkülasyon

6. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi hipertrofik kardiyomyopati (HSS) tedavisinde kullanılır?
- A) Isosorbid dinitrat
B) Nimodipin
C) Digoksin
D) Verapamil
E) Nifedipin

11. Aşağıdaki kortikosteroid preparatlarından hangisinin antiinflamatuvar etki gücü en düşüktür?
- A) Kortizon
B) Kortizol
C) Desoksikortikosteron asetat
D) Fludrokortizon
E) Betametazon

1. Bir ilaç tarafından hastada oluşturulabilen maksimum etki aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Etkisi
B) Kd (disosiasyon sabiti)
C) pA2
D) EC50
E) pKa (iyonizasyon sabiti)
7. Digoksin kullanan bir hasta eş zamanlı hangi ilacı kullanırsa digital duyarliliğında artış ve toksisite oluşabilir?
- A) Rifampisin
B) Fenobarbital
C) Kolestiramin
D) Tetrasiklin
E) Alüminyum hidroksit

2. Gs protein kenetli gelişen reseptörlerin uyandırılması sonucu oluşan cAMP'nin oluşturduğu fizyolojik etkiler için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
- A) Kalpte pozitif inotropik etki
B) Böbreklere su alımı artışı
C) Kalsiyum homeostazının sağlanması
D) Düz kasların gevşemesi
E) Seks steroidlerinin üretimini regülasyonu

8. Yukarıdaki antitrombotik ilaçlar ve kullanımlarının kontrendike olduğu durum eşleştirmelerinden hangisi veya hangileri yanlıştır?
- A) I ve II
B) Yalnız II
C) I ve III
D) III ve IV
E) II ve IV

9. Oral antikoagülan varfarinin etkileri için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
- A) Etkileri bir saat içinde başlar
B) Gebelikte güvenlidir
C) Emziren anneler kullanabilir
D) Etkisi protamin sülfat tarafından antagonize edilir
E) Esteroz enzimi tarafından metabolize edilir

4. Beta2 adrenerejik reseptör uyarısı sonucu aşağıdakilerden hangisi oluşmaz?
- A) Glukoneogenez artışı
B) Silyer kasda gevşeme
C) Kalp kasında kontraktile artışı
D) Bronkodilatasyon
E) Renin salınımında artış

11. Tiroid bezinin disinda T4 (Tiroksin)'ün T3 (trityodotironin)'e dönüşümünü sağlayan tip 1-5 deiyodinaz enzimi aşağıdaki maddelerden hangisi tarafından inhibe edilmmez?
- A) Glukokortikoidler
B) Propranolol
C) Amiodaron
D) Propiltiourasil
E) Metimazol

6. Dirençli anjina tedavisinde kullanılan geç sodyum kanal inhibitörü ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Ranolazin
B) Trimetazidin
C) Dipiridamol
D) Fasudil
E) Izosorbit dinitrat

1. Biyopsi yapılan bir hasta, girişimden hemen sonra 500 mg

siprofloksasin kullanmıştır. Siprofloksasinin yarı ömrü 8

saattir.

Siprofloksasinin kaç yarı ömürde %90 oranında vücuttan uzaklaştırılır?

- A) 1 B) 3.3 C) 7 D) 10 E) 15

2. İlaçlar aşağıdaki ilaç uygulama yollarından hangisinde karaciğerde ilk geçiş etkisine daha fazla uğrar?

- A) Transdermal uygulama
B) İntramusküler uygulama
C) Subkutan uygulama
D) Rektal uygulama
E) Sublingual uygulama

3. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi; sistemik olarak kullanılınca santral sinir sisteminde kolinerjik aktiviteyi artırır, topikal olarak göze damlatıldığında miyozis oluşturarak aköz humor'un drenajını artırır?

- A) Betanekol
B) Latanoprost
C) Karbakol
D) Fizostigmin
E) Asetazolamid

4. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi α1 adrenerjik reseptörleri selektif uyarak kan basıncını yüksektir?

- A) Tamsulosin
B) Prazosin
C) Milodrin
D) Alfuzosin
E) Terazosin

5. Aşağıdakilerden hangisinin primer antihipertansif etkisi, adrenerjik nöron blokajına bağlı gelişmez?

- A) Guanetidin
B) Mekamilamin
C) Guanadrel
D) Rezerpin
E) Metiltirozin

6. Anjina pektoris tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisinin primer etki mekanizması yağ asidi oksidasyon yolağı inhibisyonudur?

- A) Ranolazin
B) Ivabradin
C) Fasudil
D) Trimetazidin
E) Verapamil

Yukarıdaki beta blokör ve özellik eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

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

8. Kalpte pacemaker aktiviteyi etkilemeyen ve astımli hastalarda kullanımı kontrendike olan antiaritmik aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Verapamil
B) Lidokain
C) Adenozin
D) Amiodaron
E) Propranolol

9. Aşağıdaki antiagregan ilaç-etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- A) Ketanserin – 5-HT₂ (serotonin 2) reseptör blokörü
B) Klopidoğrel – Siklooksijenaz enzim inhibitörü
C) Dazoksiben – Tromboksan sentaz inhibitörü
D) Dipirimadol – Adenozin re uptake inhibitörü
E) Tirofiban – Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü

10. Medikal abortus oluşturmak için kullanılan progesteron reseptör modülatörü ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Ulipristal
B) Dinoproston
C) Epoprostenol
D) Gemeprost
E) Misoprostol

11. Aşağıdaki antidiyabetik ilaçlardan hangisi kilo kaybına neden olabilir?

- A) Liaglulid
B) Pioglitazon
C) Rosiglitazon
D) Tolbutamid
E) Klorpropamid

1. Karaciğerdeki "ilk geçiş etkisi" için aşağıdaki önermelerden hangisi yanlıştır?
- A) Karaciğer mikrozomal enzimlerinin indüksiyonu ile ilk geçiş etkisi artırılabilir.
B) Karaciğere olan kan akımının miktarından etkilenir.
C) İlaçın uygulandığı yerden absorbsiyon oranı ile ters orantılıdır.
D) Sistemik biyoyararlanımın düşük olmasına neden olur.
E) İlk geçiş etkisine uğrayan ilaçların oral ve parenteral dozları arasında belirgin fark oluşur.
2. Kompetitif antagonist ilaçların gravimetrik etki gücünü gösteren parametre aşağıdakilerden hangisidir?
- A) EC50
B) ED50
C) PD2
D) pA2
E) Emax
3. Nödrörenalin sentezinin son basamağını gerçekleştiren enzim aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Dopamin beta hidroksilaz
B) Monoamin oksidaz
C) Tirozin hidroksilaz
D) Dopa dekarboksilaz
E) Katekol-O-metil transferaz
4. Acil servise zehirlenme tablosu ile getirilen hastanın yapılan muayenesinde göz bebeğinde miyozis tespit ediliyor. Bu hastanın hangi ilaçla zehirlenmiş olma olasılığı en fazladır?
- A) Amfetamin
B) Kokain
C) Fizostigmin
D) Atropin
E) Skopolamin
5. Aşağıdakilerden hangisi prazosine ait etkilerden biri değildir?
- A) Alfa-1 adrenenjik reseptör antagonizması
B) Atherojenik etki
C) Refleks taşikardi
D) Su tutucu etki
E) İlk doz senkopu
6. Aşağıdaki diüretiklerden hangisi toplayıcı kanallarda lümenal yüzeydeki sodyum kanallarını bloke ederek etki gösterir?
- A) İndapamid
B) Bumetanid
C) Etakrtritik asid
D) Triamteren
E) Asetazolamid
7. Kronik konjestif kalp yetersizliği olan hastada aşağıda yer alan diüretik ilaçlardan hangisinin kullanımını uygun değildir?
- A) Tiyazid
B) Dorzolamid
C) Mannitol
D) Spironolaktan
E) Furosemid
8. Sistemik lupus eritematozus benzeri tablo oluşturan antihipertansif ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Metolazon
B) Hidralazin
C) Nifedipin
D) Minoxidil
E) Valsartan
9. Kanın reolojik özellikleri üzerine olan etkisiyle kronik tıkaçıcı arter hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Sinarzin
B) Pentoksifilin
C) Pribedil
D) Fenoksibenzamin
E) Nifidrin
10. Diabetes mellitus tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi diğerlerine göre daha fazla hipoglisemi oluşturmaz?
- A) Liraglutid
B) Pramlinid
C) Sitagliptin
D) Miglitol
E) Nateglinid
11. Osteoklast aktivasyonu için gerekli olan reseptör aktivatör nükleer kappanın (RANK ligand) monoklonal antikor aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Raloksifen
B) Alendronat
C) Bevasizumab
D) Denosumab
E) Sunitinib

1. A ve B farklı reseptörler üzerinden etkili ilaçlardır.

Birlikte kullanıldıkları zaman aşağıdaki etkilerden hangisinin oluşması beklenmez?

- A) Sinerjist etki görülebilir.
- B) A'nın etkinliği B kadar olabilir.
- C) Potansiyalizasyon görülebilir.
- D) A'nın etkinliği B'nin yansı olabilir.
- E) Kompetitif antagonizma görülebilir.

7. Aşağıdaki antihipertansif ilaçlardan hangisi plazma renin aktivitesini inhibe ederken plazma renin konsantrasyonunu artırır?

- A) Aliskiren
- B) Saralazin
- C) Omapatrilat
- D) Lofeksidin
- E) Kandesartan

8. Aşağıdaki durumlardan hangisinde verapamil kullanılabılır?

- A) Taşikardik hastada intravenöz esmolol ile kombine kullanımı
- B) Hipertrofik kardiyomiyopati tedavisi
- C) Digital zehirlenmesi olan hastalar
- D) Ventriküler disfonksiyonu olan hastalar
- E) Atriyovertriküler nod (AV nod) disfonksiyonu olan hastalar

9. Oral anti koagülanlarla (OAK) ilgili ifadelerden hangisi doğru değildir?

- A) Teratojen etkiler oluşturmaz
- B) Etkileri geç başlar
- C) Antitrombin III bağımı koagülasyonu baskılarlar
- D) Terapötik aralıkları dardır
- E) Zehirlenmelerinde taze donmuş plazma kullanılır

4. Aşağıdakilerden hangisi muskarinik reseptör blokajı ile etkinlik oluşturan astım ilacıdır?

- A) Terbutalin
- B) Teofilin
- C) Ipratropiyum
- D) Siklesonid
- E) Omalizumab

5. Aşağıdakilerden hangisi beta adrenerjik reseptör blokörlerine ait bir yan etki değildir?

- A) Sinüzal bradikardi
- B) Sedasyon
- C) Tübüler nefrotoksiksite
- D) Empotans
- E) Hiperkalemi

6. Aşağıdaki antihipertansiflerden hangisi sadece intravenöz olarak kullanılır?

- A) Kaptopril
- B) Sodyum nitroprusit
- C) Verapamil
- D) Nifedipin
- E) Minoksidil

11. Aşağıdakilerden hangisi desmopressin için bir kullanım endikasyonunu değildir?

- A) Medikal abortus
- B) Santral diabetes insipidus
- C) Tip I von Willebrand hastalığı
- D) Orta derecede hemofili A
- E) Primer nokturnal entürezis

10. Diyabet hastalarında glukozu bağı insülin sekresyonunu stimüle eden ve subkutan enjeksiyonla kullanılan ilacın adı nedir?

- A) Tolbutamid
- B) Ekzenatid
- C) Gliburid
- D) Tolazamid
- E) Klorpropamid

1. Bir hastaya 24 saatte bir 100 mg dozunda bir ilaç uygulanmış ve plazma kararlı durum konsantrasyonunu 10 mg/L olarak ölçülmüştür. Doz rejimini 12 saatte bir 50 mg ilaç olacak şekilde değiştirdiğimizde, beş yarı ömür sonrasında ortaya çıkan plazma kararlı durum konsantrasyonunu kaç mg/L olacaktır?
- A) 2.5 B) 5 C) 10 D) 20 E) 40
7. Aşağıdakilerden hangisi tiiazid benzeri bir diüretik olup hipertansiyon tedavisinde kullanılır?
- A) Indapamid
B) Furosemid
C) Asetazolamid
D) Tolbutamid
E) Bumetanid

8. Heparinin indüklediği trombositopeni (HIT) tedavisinde kullanılmayan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Ardeparin
B) Fondaparinux
C) Lepirudin
D) Argatroban
E) Bivalirudin
2. Kompetitif antagonist özellikte bir ilaç için aşağıdaki önermelerden hangisi doğrudur?
- A) Agonist ilacın maksimum etkisizliğinde (Emax) azalmaya neden olur.
B) Reseptöre yüksek enerjili bağlanır.
C) Yeterli agonist varlığında resptörden ayrılır.
D) Agonist konsantrasyon-yantı eğrisini sola kaydırır.
E) Etkileri tersinmez niteliktedir.

3. Aşağıdaki maddelerden hangisi parasempatik nöronlarda "kolini" nöron içine geri alımını engelleyerek antikolinergik etki gösterir?
- A) Hemikolinyum
C) Pralidoksim
B) Heksametonium
D) Edrofonyum
E) Benztropin
4. Özellikle tükürük salınımını inhibe edici etkisi güçlü olan antikolinergik madde aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Glükopirilat
C) Biperiden
B) Pilocarpin
D) Tropikamid
E) Tolterodin
5. Aşağıdaki antiaritmik ilaçlardan hangisinin potasyum kanallarını bloke edici bir etkisi bulunmamaktadır?
- A) Kinidin
C) Prokainamid
B) Lidokain
D) Sotalol
E) Amiodaron
11. Osteoporoz tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisinin yeri yoktur?
- A) Etidronat
B) Teriparat
C) Alendronat
D) Östrojen
E) Deksaameton

6. Genç bir kadın hasta hipertansiyon tedavisi görmektedir. Bu hasta hamile kalmak istediğini belirttiği için, ilacı değiştirilmiş ve yeni bir ilaca başlanmıştır. Bu ilacın kullanımı sırasında anemi gelişebileceği söylenerek hasta uyarılmıştır.
- A) Kandesartan
B) Propranolol
C) Rezerpin
D) Kaptopril
E) Metildopa
10. Aşağıdakilerden hangisi oral olarak kullanılabilen bir vazopressin reseptör blokörüdür?
- A) Relikavaptan
B) Fosforamidon
C) Olsegepant
D) Aprepitant
E) Polasuran

Bu ilaç en büyük olasılıkla aşağıdakilerden hangisidir?

CEVAP ANAHTARI

1. DENEME	1.E	1.D	1.D	1.D	1.A	1.A	1.B	1.C	1.E	1.A	1.D	11.E
2. DENEME	2.C	2.C	2.D	2.C	2.E	2.B	2.D	2.D	3.A	3.A	3.B	11.E
3. DENEME	3.E	3.B	3.E	3.C	3.C	3.B	3.D	4.C	4.C	4.C	4.B	11.E
4. DENEME	4.E	4.B	4.B	4.E	4.A	4.E	4.C	5.B	5.B	5.C	5.B	11.E
5. DENEME	5.B	5.D	5.D	5.A	5.B	5.D	5.B	6.D	6.D	6.B	6.A	11.E
6. DENEME	6.A	6.D	6.A	6.E	6.D	6.A	6.D	7.D	7.D	7.A	7.B	11.E
7. DENEME	7.B	7.C	7.C	7.D	7.D	7.D	7.D	8.C	8.B	8.B	8.A	11.E
8. DENEME	8.B	8.A	8.D	8.A	8.C	8.D	8.C	9.B	9.B	9.C	9.E	11.E
9. DENEME	9.A	9.B	9.B	9.A	9.C	9.C	9.A	10.A	10.A	10.B	10.A	11.E
10. DENEME	10.A	10.B	10.A	10.C	10.C	10.A	10.A	11.A	11.D	11.A	11.E	11.E

Notlar....