

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

2026 TUS 1. DÖNEM

Temel Bilimler 94 soru • Klinik Bilimler 97 soru



FARMAKOLOJİ

200/27

Farmakoloji COMPACTUS kitabımız toplamda
27 soruya referans vermiştir.



18/16

18 Farmakoloji sorusunun 16'sına referans vermiştir.



Değerli Hekim Arkadaşlar;

Öncelikle 15 Mart'ta yapılan TUS sınavında emeğinizin karşılığını almanızı tüm kalbimizle diliyoruz. Sonucun ne olursa olsun, bu yolculukta gösterdiğiniz azim ve disiplinin sizleri daima başarıya taşıyacağına inanıyoruz.

TUSEM kaynaklarımızın sınav sorularına verdiği **referans çalışmasını sizlerle paylaşmaktan gurur duyuyoruz.**

Eğitmenlerimiz titizlikle hazırladıkları çalışma kapsamında, **200 sorunun 191'ine kaynaklarımızdan birebir karşılık gelen sayfa ve içerikleri işaretlemiştir.** Bu süreçte en çok önem verdiğimiz nokta, referansların gerçekten birebir örtüşmesi olmuştur. Meslektaşlarımızın, alakasız ya da kenarından yakalanmış referansların güvenilir olmadığını çok iyi bildiklerinin farkındayız. Bu nedenle yalnızca doğru ve net örtüşen referansları dikkate aldık.

Bizim için asıl değer, referans sayısının fazlalığından ziyade **öğrencilerimizin kursumuz aracılığıyla elde ettikleri net kazanımlardır.** Eğitmenlerimiz, kaynaklarımızdaki bilgileri öğrencilere en anlaşılır ve kalıcı biçimde aktarmayı esas almakta ve bu hassasiyetle çalışmalarını sürdürmektedir.

Bu titizlikle hazırlanmış ve birebir sorularla örtüşen referanslarımızı sizlere **TUSEM'in güvenilirliği ve 31 yıllık tecrübesinin bir yansıması olarak gururla sunuyoruz.**

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 83

83. Hangisinde birinci ilaç, CYP3A4 enzimini inhibe ederek ikinci ilacın metabolizmasını azaltır ve kandaki düzeyini artırır?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
TİPİ UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ

9

SEKESTRASYON

- İlaçların plazma dışı yapılara sızma şeklinde bağlanarak depo edilmesidir. Sekestre olan ilaçların genellikle vücutta kalma süreleri uzundur ve sanal dağılım hacimleri vücut sıvı hacminden çok büyüktür. **Digoksin, morfin ve trisiklik antidepresanlar** gibi sekestre olan ilaçlar zehirlenmede **diyaliz etkisizdir**.

YENİDEN DAĞILIM (REDİSTRİBÜSYON)

- Tiopental gibi **lipofilik ilaçlar** intravenöz **verildiklerinde** başlangıçta beyin gibi fazla kanlanan organlarda yüksek konsantrasyonda toplanırlar. Daha sonra bu kompartmanlardan ayrılan ilaç adipoz doku gibi daha az kanlanan dokularda birikir.

METABOLİZMA

- İlaçların karaciğerde en fazla olmak üzere karaciğer, ince barsak, kan, böbrek, beyin ve plasenta gibi doku veya organlar tarafından biyolojik değişime uğratılmasıdır. Metabolizma sonunda oluşan ürünlere **metabolit** adı verilir. Metabolizma reaksiyonları ile ilaçların **suda-erir (polar)** hale getirilmesi amaçlanır.

METABOLİZMANIN ÖZELLİKLERİ (B3)

- İlaçların polaritelerinin (suda çözünme) artmasına neden olur.
- Metabolitler bazen ilaçtan daha aktif veya daha uzun etkili olabilir. Kodeinin bir kısmı CYP2D6 enzimi ile morfine dönüşür; morfin kodeinden daha güçlü analjezik etki yapar.
- Metabolitler ilaçtan daha toksik etkili olabilir. Parasetamolun metaboliti N-asetil -p-benzokinonin (NAPQ) karaciğer nekrozu yapar.
- Metabolizma non-enzimatik olarak da meydana gelebilir. Atraküryum kan pH'sında Hoffmann reaksiyonu ile spontan metabolize olur.
- Metabolizma sonucunda inaktif halden aktif ilaç haline geçen ilaçlara ön ilaç denir. Ön ilaçlar in vitro ve lokal etki yapmaz. Kaptopril ve lisopril dışındaki ACE inhibitörleri, kortizon, prednizon, lovastatin, simvastatin, azotioprin, izoniazid, L-dopa ve metildopa ön ilaçlara örnek gösterilebilir.

Metabolizma Reaksiyonları	
Faz I	Faz II
• Oksidasyon	• Glukuronik asit ile konjugasyon (Glukuronidasyon)
• Kopma	• Glutasyon ile konjugasyon (Glutatonilasyon)
• İndirgenme	• Glisin ile konjugasyon
	• Sülfasyon
	• Asetilasyon
	• Metilasyon
	• Su ile konjugasyon

METABOLİZMA REAKSİYONLARI

- Metabolizma reaksiyonları faz I ileyelleştirme ve faz II

Temel Bilimler 83. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 009

FAZ I REAKSİYONLARI

- Büyük oranda karaciğer düzey endoplazmik retikulumunda bulunan ve demir içeren mikrozomal sitokrom P450 (CYP) enzimleri tarafından gerçekleştirilir.
- CYP enzimlerinin birçok alt tipi bulunur. İlaçların metabolizmasında en fazla rol alan **CYP3A4/5** enzimidir. "tirozün kinazı" inhibe eden ve adları "**tinib**" veya "**fenib**" ile **bilen ilaçlar** CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilir. CYP3A4 enzimini indükleyen veya inhibe eden ilaç **en fazla sayıda** ilacın metabolizmasını etkiler. CYP2D6 enzimi indüklenmez.

Enzim İndüksiyonu	
İlaç Grubu	İndüksiyon Yapan İlaç
• Antiepileptikler	• Fenitoin / Fenobarbital / Karbamazepin / Primidon
• Antimikrobiyal ilaçlar	• Rifampin / Rifapentin / Rifabutin / Griseofulvin
• Diğer ilaçlar	• Glükokortikoidler / Aminoglutetimid / Glükokortikoidler

FAZ II REAKSİYONLARI

- İlaçların faz II reaksiyonlarında en fazla rol alan **yalnızca mikrozomal yerleşimli UDP-glukuronil transferaz** enzimidir.
- N-asetiltransferaz (NAT-2)** izoniazid, hidralazin, prokainamid, sulfonamid, dapson ve klonazepamın faz II metabolizmasında rol alır. NAT-2 enzimini az içeren yavaş asetileyicilerde **izoniazid**in periferik nöropati, **hidralazin** ve prokainamidin lupus benzeri yan tesir riski artar.
- Parasetamol zehirlenmesinde glutatyon depoları boğalır. Tedavide **glutatyon ile konjugasyon reaksiyonunu hızlandıran** glutatyon donörü **N-asetilsistein** kullanılır.

TUBÜLER REABSORPSİYON

- Asit ilaçla zehirlenmede idrarın **sodyum bikarbonat**, antiasit veya asetazolamid ile bazikleştirilmesi bazik ilaçla zehirlenmede idrarın **amonyum klorür** veya askorbik asitle asitleştirilmesi zehirlenme etkeni ilacın tubuler reabsorpsiyonunu azaltır.

Asit ve Bazik Yapılı Önemli İlaçlar	
Asit yapılı	Bazik yapılı
• Aspirin	• Amfetaminler
• Penisilin G	• Kodein
• Sulfonamidler	• Morfin
• Tiazidler	• Kinin
• Furosemid	• Lidokain
• Asetazolamid	• Prokain
• Fenobarbital	• Triameten / Amlorid

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 84

84. Hangisi astımı olan hastada supraventriküler taşikardi tedavisinde tercih edilen bir beta blokördür?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ

57

ANTİHIPERTANSİF İLAÇLAR

ACE İNHİBİTÖRLERİ (KAPTOPRİL / ENALAPRİL / LİZİNOPRİL / PERİNDOPRİL / PRİLLER)

- Anjiyotensin II ve aldosteron düzeyini azaltırlar. Anjiyotensin I, bradikinin, potasyum, renin salgısı ve renin aktivitesini artırır.

ENDİKASYONLARI

- Hipertansiyon, diyabetik nefropati, IgA nefropatisi, konjestif kalp yetmezliği, miyokart enfarktüsünün sekonder profilaksisi ve sklerodermaya bağlı renal krizde kullanılırlar.
- Diyabette ve IgA nefropatisinde proteinüriyi önlerler. Diyabetli olan hipertansif hastalarda **ilk tercih** ilaçlardır.
- Periferik vasküler direnci ve kalbin ön ve art yükünü ve en önemli kalp ve damarlarda yeniden yapılanmayı (re-modeling) azaltarak **kalp yetmezliğinde ömrü uzatırlar**. Miyokart enfarktüsünde **mortaliteyi azaltırlar**.

KONTRENDİKASYONLARI

- Bilateral renal arter stenozu olanlarda daha fazla olmak üzere **akut böbrek yetmezliği** yaparlar. Bilateral renal arter stenozunda **kontrendikedirler**.
- Gebelerde kullandıklarında renal anomali ve oligohidramniyoya neden olurlar. Gebelerde **kontrendikedirler**.

YAN TESİRLERİ

- En sık yan tesirleri bradikinin ve substans P birikimine bağlı ortaya çıkan **kuru öksürüktür**. En ciddi yan tesirleri bradikinin birikimine bağlı **anjiödemdir**. **Hiperkalemi** yaparlar.

ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ (LOSARTAN / VALSARTAN / SARTANLAR)

- Anjiyotensin II'nin AT₁ reseptörlerini bloke ederler. Anjiyotensin II düzeyini, renin salgısını, plazma renin aktivitesini ve potasyum düzeyini artırır. Bradikinin birikimine neden olmadıkları için kuru öksürük ve anjiödem riskleri düşüktür. **Losartan** ürik asit düzeyini düşürdüğü için **gutu olan hipertansif hastalarda** tercih edilir.

ENDİKASYONLARI

- Hipertansiyon, diyabetik nefropati, IgA nefropatisi, konjestif kalp yetmezliği, miyokart enfarktüsünün sekonder profilaksisi ve sklerodermaya bağlı renal krizde kullanılırlar.
- Diyabette ve IgA nefropatisinde proteinüriyi önlerler. Diyabetli olan hipertansif hastalarda **ilk tercih** ilaçlar ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörleridir.

- Periferik vasküler direnci ve kalbin ön ve art yükünü ve en önemli kalp ve damarlarda yeniden yapılanmayı (re-modeling) azaltarak **kalp yetmezliğinde ömrü uzatırlar**. **Losartan** ürik asit düzeyini düşürdüğü için **gutu olan hipertansif hastalarda** tercih edilir.

KONTRENDİKASYONLARI VE YAN TESİRLERİ

- Bilateral renal arter stenozu olanlarda daha fazla olmak üzere **akut böbrek yetmezliği** yaparlar. Bilateral renal arter stenozunda **kontrendikedirler**. Renal anomali ve oligohidramniyoya neden olurlar. Gebelerde **kontrendikedirler**. **Hiperkalemi** yaparlar.

ALİSKİREN

- Hipertansiyon tedavisinde oral yoldan kullanılan, anjiyotensinojen anjiyotensin I dönüşümünü azaltan non-peptit yapıyla direkt renin inhibitörüdür. Potasyum düzeyini artırır.
- Plazma renin konsantrasyonunu artırmaya karşı renin**

Temel Bilimler 84. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 057

BETA BLOKÖRLER

- β_1 reseptörleri selektif bloke eden beta blokörlere kardiyoselektif beta blokör adı verilir. β_1 ve β_2 reseptörleri birlikte bloke eden beta blokörler nonselektif beta blokörler olarak adlandırılır.
- Nonselektif beta blokörler bronş düz kaslarını kasarlar ve hipoglisemi riskleri selektif β_1 blokörlerden daha fazladır. Astımı, KOAH'ı veya diyabeti olan hastalarda selektif β_1 blokörler tercih edilir.

Beta Blokörler		
β_1	$\beta_1 + \beta_2$	$\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2$
• Metoprolol	• Propranolol	• Labetalol
• Bisoprolol	• Nadolol	• Karvedilol
• Atenolol	• Timolol	
• Asebutolol	• Sotalol	
• Nebivolol	• Pindolol	
• Seliprolol	• Penbutolol	
• Esmolol		
• Landolol		

PARSİYEL AGONİST ETKİ

- Pindolol en fazla olmak üzere pindolol, asebutolol, labetalol, penbutolol, karvedilol, oksprenolol ve seliprolol intrinsik semptomimetik etki (parsiyel agonist) yaparlar. Parsiyel agonistler **bradikardi yapmaz, periferik damarları kasmaz ve lipitleri olumsuz etkilemez**.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 85

85. Hangisi çizgili kas nikotinik reseptörlerini uyarak çizgili kas gevşemesi yapar?

İLGİLİ NOTLAR

22

FARMAKOLOJİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

RAMELTEON / TASİLMELTEON

- Melatonin MT₁ ve MT₂ reseptörlerine agonist etki yaparlar. Uykuya dalmada sorunu olan hastalarda **insomnia** tedavisinde kullanılırlar.

SUVOREKSANT / LEMBOREKSANT / DARİDOREKSANT

- Oreksinin OX₁ ve OX₂ reseptörlerini inhibe ederler. Uykunun başlaması ve sürdürülmesi sorunu olanlarda **insomnia** tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

BARBİTÜRATLAR

- GABA_A reseptörleri ile pozitif allosterik etkileşmeye girerek Cl⁻ iyon kanallarının açık kalma süresini uzatırlar. Ortamda GABA olmasa da GABA_A reseptörlerini aktive ederler. GABA_A reseptörlerini uyarırlar. Doz-yanıt eğrileri dik, güvenlik indeksleri dar, bağımlılık ve yoksunluk krizi riskleri yüksektir. Porfiriyada kontrendikedirler.
- Yarı ömrü en kısa metoheksital daha sonra tiyopentaldir. Yarı ömrü en uzun barbitürat **fenobarbitaldir**. **Fenobarbital zehirlenmesinde** idrarın alkali yapmak için **sodyum bikarbonat** kullanılır.

İSKELET KASLARINI GEVŞETEN İLAÇLAR

NÖROMÜSKÜLER BLOKÖR İLAÇLAR

- İskelet kaslarındaki nikotinik reseptörleri kompetitif (non-depolarizan) veya depolarizan bloke ederler. Genel anesteziye çizgili kasları felç etmek için intravenöz yoldan kullanılırlar.

KOMPETİTİF (NON-DEPOLARİZAN) NÖROMÜSKÜLER BLOKÖRLER

- İskelet kaslarındaki nikotinik reseptörleri bloke ederek **periferik etki** ile iskelet kaslarını gevşetirler. **Panküronyum, veküronyum, roküronyum** ve pipéküronyum aminosteroid yapıdadır. Aminosteroid yapıları olanlar **histamin salgılanmasına neden olmaz**. Aminosteroid yapıları olmayan yapıları felci **sugammeadeks** gelişimle geri çevirir.

KOMPETİTİF NÖROMÜSKÜLER BLOKÖRLERİN ETKİLERİNİN GERİ ÇEVİRLMESİ

- Yaptıkları iskelet kası gevşemesini **neostigmin** ve **edrofonyum** gibi beyne geçmeyen antikolinesterazlar geri çevirir.
- Gantaküryumun** yapıları iskelet kası felcini neostigmin dışında **L-sistein uygulaması** da geri çevirir.

SUGAMMEDEKS

- Roküronyum ve veküronyum gibi **aminosteroid yapı** nöromusküler blokör ilaçlarla gelişim yaparak kimyasal antagonizmaya girer. Otonomik yan tesir yapmadan steroid yapıları ilaçların etkisini geri çevirir.

ATRAKÜRYUM

- Kan pH'sında **Hoffman reaksiyonu** ile uzun etkili ladanazın metabolitine spontan metabolize olur. Metaboliti laudanozin santral sinir sistemine geçerek konvülsiyon yapar.

MİVAKÜRYUM

- Plazma kolinesterazları tarafından metabolize edilir. Kolinesterazı olmayanlarda uzamış apne yapar. **Etki süresi kısadır**.

PANKÜRONYUM / ROKÜRONYUM / VEKÜRONYUM

- Histamin salgılanmasına **neden olmayan** aminosteroid yapıları ilaçlardır. **Roküronyumun etkisi çok hızlı başlar**. **Panküronyum** uzun etkili olup kalpteki **M₂ reseptörleri** bloke ederek (vagolitik etki) taşikardi yapar.

GANTAKÜRYUM

- Non-enzimatik sistein aminoasidine metabolize olur. Ultra-kısa etki başlangıcına ve çok kısa etki süresine.

Temel Bilimler 85. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 022

SOLİTİNERGEN

- İskelet kaslarındaki nikotinik reseptörleri uyarır. Hücreye sodyum girişini artırarak **depolarizan blok** yapar. **Neostigmin etkisini geri çeviremez**. Kaslarda önce fasikülasyon sonra felç yapar. Plazma kolinesterazları tarafından metabolize edilir. Plazma kolinesterazı olmayanlarda **uzamış apne** yapar. Etkisi **en hızlı** başlayan ve **en kısa** süren nöromusküler blokördür.
- Sempatik ve parasempatik ganglionlardaki nikotinik ve kalpteki muskarinik reseptörleri aktive ederek negatif inotropik ve negatif kronotropik etki yapar. Yüksek dozda adrenal medulladaki nikotinik reseptörleri uyarak pozitif inotropik etki, pozitif kronotropik etki ve hipertansiyon yapar.
- Kas ağrısı, kreatin kinaz artışı ve hiperkalemiye neden olur. **Hiperkalemiye bağlı aritmi** gelişebilir. Yanık, kapalı kafa travması veya nöromusküler hastalığı olanlarda kullanılmaz.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 86

86. Vazopressin agonistleriyle ilgili hangi ifade yanlıştır?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ

55

AKROMEGALİ TEDAVİSİ

OKTREETİD / LANREETİD / PASİREETİD / REOTİDLER

- Somatostatin analoglarıdır. Büyüme hormonu salgısını azaltarak akromegali tedavisinde kullanılırlar. Akromegali dışında **karsinoid sendrom**, **ACTH-salgilayan tümör** (**Cushing hastalığı**), gastrinoma ve özefagus varis kanamasında subkutan yoldan kullanılırlar.

BROMOKRİPTİN / KABERGOLİN

- Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan sentetik ergot türevi ilaçlardır. Büyüme hormonu ve prolaktin salgısını azaltırlar. **Parkinson hastalığı**, **akromegali** ve **hiperprolaktinemi** tedavisinde kullanılırlar.

PEGVİSOMANT

- Büyüme hormonu reseptör antagonistidir.** Akromegali tedavisinde subkutan kullanılır. **Adenomun büyümesine** neden olur. Büyüme hormonu salgılanmasını azaltmaz, aksine artırabilir.

GnRH AGONİSTLERİ (LÖPROLİD / GOSARELİN / NAFARELİN / RELİNER)

- GnRH reseptörlerine agonist etki yaparak ilk 7-10 gün gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını artırır. 10 günden sonra reseptörlerde duyarlılaşmaya bağlı gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını azaltarak **tıbbi kastrasyon** yaparlar.
- Santral erken puberte**, kontrollü over stimülasyonu, endometriyozis, uterus miyomlarının küçültülmesi, **prostat kanseri** ve **meme kanserinde** parenteral yolla kullanılırlar.

GnRH RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ (GANİRELİKS / SETRORELİKS / DEGARELİKS / ABARELİKS)

- GnRH reseptörlerini bloke ederek kullandıktan andan itibaren gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını baskırlar. Elagoliks endometriyozis ve uterus miyomunun küçültülmesi, relugoliks prostat kanseri tedavisinde oral yoldan kullanılır.
- Ganireliks ile setoreliks erken LH piki olan infertil kadınlarda kontrollü over stimülasyonunda degareliks ve abareliks **ilerlemiş prostat kanserinde** daha fazla tercih edilir.

PROLAKTİN

- JAK/STAT reseptör sistemini kullanan peptit yapılı ön hipofiz hormonudur. Dopamin prolaktin salgısını azaltırken TRH artırır.

HİPERPROLAKTİNEMİ YAPAN ÖNEMLİ İLAÇLAR

İlaç Grubu	İlaç Örnekleri
• Antihipertansif ilaçlar	• Rezerpin / Metildopa / Kalsiyum kanal blokörleri
• Antipsikotik ilaçlar	• Haloperidol / Klorpromazin / Risperidon / Olanzapin
• Antidepresan ilaçlar	• Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri
• Gastrointestinal sistem ilaçları	• Metoklopramid / Domperidon / Proton pompa inhibitörleri
• Diğer ilaçlar	• Östrojenler / Narkotik analjezikler

HİPERPROLAKTİNEMİ TEDAVİSİ

BROMOKRİPTİN / KABERGOLİN

- Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan sentetik ergot türevi ilaçlardır. Büyüme hormonu ve prolaktin salgısını azaltırlar. **Parkinson hastalığı**, **akromegali** ve **hiperprolaktinemi** tedavisinde kullanılırlar.

KİNAGOLİD

- Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan non-ergot ilaçtır. Prolaktin ve ACTH salgısını azaltır. Hiperprolaktinemi ve Cushing hastalığında kullanılır.

ATOSİBAN

Temel Bilimler 86. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 055

VAZOPRESSİN VE ANALOGLARININ KULLANIMI

- Vazopressin ve analogları klinikte düz kaslardaki V_1 , böbrekteki V_2 ve böbrek dışındaki V_2 reseptörlerini uyarmak için kullanılırlar. Vazopressin ve analogları **nefrojenik diabetes insipidus tedavisinde kullanılmazlar**.
- Nefrojenik diabetes insipidus tedavisinde **tiiazidler** tercih edilir. İndometazin ve ibuprofen gibi NSAİ ilaçlar da yararlıdır.

Vazopressin ve Analoglarının Önemli Kullanımları

V_1 Uyarsı	Renal V_2 Uyarsı	Ekstrarenal V_2 Uyarsı
• Özefagus varis kanaması	• Santral diabetes insipidus	• Hemofili A
• Divertiküle bağlı kanama	• Primer enurezis nokturna	• Tip 1 von Willebrand hastalığı
• Septik şok		
• Hemorajik sistit		
• Postoperatif ileus		

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 88

88. Hangi antiepileptik CYP3A4 enzimini indükleyerek oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır?

İLGİLİ NOTLAR

28

FARMAKOLOJİ

Temel Bilimler 88. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 028

BENZODİAZEPİNLER

- GABA_A reseptörleri ile pozitif allosterik etkileşmeye girerler. **Kloridazepoksit antiepileptik amaçlı kullanılmaz.** Kronik kullanımda dozları azaltılarak kesilmelidir.

Antiepileptik Etkili Benzodiazepinler	
Antiepileptik Etkili Benzodiazepin	Özellik
Diazepam	Status epileptikus tedavisinde ilk tercihtir.
Lorazepam	Karaciğer bozukluğu olan veya yağlı hastalarda status epileptikus tedavisinde kullanılır.
Midazolam	Status epileptikus tedavisinde intravenöz, intranasal ve bukkal kullanılır.
Klonazepam	Absans nöbet, atonik nöbet ve miyoklonik nöbet için tercih edilir.

VİGABATRİN

- GABA transaminazı (GABA-T) irreversibl inhibe eder. Tuberosklerozla bağlı **infantil spazm (West sendromu)** tedavisinde kullanılır. Generalize nöbetlere etki yapmaz. **Infantil spazm (West sendromu)** tedavisinde ilk tercih **ACTH'dir (kosintropin)**.
- En önemli yan tesiri **irreversibl retinal disfonksiyon ve bilateral görme alanı defektidir**; görme keskinliği takibi yapılmalıdır.

TIAGABİN

- Selektif GABA-transporter (GAT-1) inhibitörüdür. Parsiyel nöbet tedavisinde kullanılır.

RETİGABİN (EZOGABİN)

- Voltaj bağımlı potasyum kanallarını aktive ederek glutamat salgısını azaltır. Parsiyel nöbet tedavisinde kullanılır.

LEVETİRASETAM

- Sinaptik vezikül integral membran proteine (SV2A) selektif bağlanarak glutamat salgısını azaltır. Spektrumu ve terapötik indeksi geniştir.
- Metabolizması kanda meydana gelir. CYP enzimlerini indükleyen veya inhibe eden ilaçlarla **etkileşmeye girmez**. Gebelerde lamotrijin ve levetirasetam diğer antiepileptiklere göre daha güvenlidir.

TOPIRAMAT

- D-fruktozdan elde edilen bir monosakkarittir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını, AMPA/kainat reseptörlerini ve karbonik anhidrazı inhibe eder. GABA_A reseptörlerini uyarır. Spektrumu geniştir. Migren profilaksisi ve obezite tedavisinde de yararlıdır.

- Akut miyopi ve dar açılı glaukoma hemen kesilmelidir. Böbrek taşı riskinde artış yapar. Yarık damak ve yarık dudak riskinden dolayı gebelerde kullanılmamalıdır.
- CYP3A4 enzimini indükleyerek oral kontraseptiflerin metabolizmasını artırır. Topiramata kullanan kadınlara başka bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmelidir.

STİRİPENTOL

- GABA_A reseptörlerinin pozitif allosterik modülatörü aromatik alkoldür. SCN1A gen mutasyonlu şiddetli miyoklonik nöbet (Dravet sendromu) kullanılır. Dravet sendromunda **valproat, klobazam ve topiramata** da yararlıdır. CYP enzimlerini **inhibe** eder.

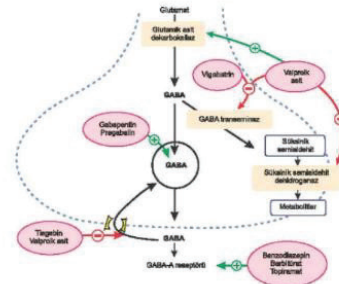
PERAMPANEL

- Glutamat **AMPA** reseptörlerinin non-kompetitif antagonistidir. Yarı ömrü 70-110 saat olduğu için günde 1 defa alınır.

ZONİSAMİD

- Voltaj bağımlı sodyum kanallarını ve karbonik anhidrazı inhibe eder. Spektrumu geniş sulfonamid türüdür. Sulfonamide alerji varsa kullanılmaz. Yarı ömrü 1-3 gün olduğu için günde 1 defa alınmaya uygundur.

Antiepileptik İlaç Seçimi	
Nöbet Tipi	Antiepileptik İlaçlar
Absans nöbet	Bosülsimid, valproik asit, klonazepam, lamotrijin
Miyoklonik nöbet	Valproik asit, levetirasetam, zonisamid, topiramata, lamotrijin
Status epileptikus	Diazepam, lorazepam, midazolam, fenobarbital, valproik asit, fenitoin



Şekil: GABA'erjik Sistemi Etkileyen İlaçlar

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 89

89. Hangisi, 5-HT_{2A} reseptörüne agonist ve 5-HT_{2A} reseptörüne antagonist etki göstererek kadınlarda hipoaktif seksüalite tedavisinde kullanılır?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
 TIBBİ UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ

37

LORKASERİN

- 5-HT_{2C} reseptörlerine agonist etki yaparak santral iştah merkezini baskılar. **Obezite tedavisinde** kullanılır.

PRUKALOPRİD

Temel Bilimler 89. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 037

FLIBANSERİN

- 5-HT_{1A} reseptörlerine agonist ve 5-HT_{2A} reseptörlerine antagonist etki yapar. Kadınlarda seksüel hipoaktivite tedavisinde kullanılır.

METOKLOPRAMİD

- 5-HT₂ ve D₂ reseptörlerine antagonist, 5-HT₄ ve muskarinik reseptörlere agonist etki yapar. Antiemetik ve prokinetik etkisi vardır. Antiemetik ve prokinetik etkisi büyük oranda D₂ reseptörlerini bloke etmesine bağlıdır.

ONDANSETRON / GRANİSETRON / TROPİSETRON / DOLASETRON / PALANOSETRON

- 5-HT₃ reseptörlerini bloke ederek kemoterapiye, radyoterapiye ve gebeliğe bağlı kusma ile postoperatif bulantı-kusma tedavisinde kullanılırlar. Hareket hastalığına bağlı kusmalarda etki yapmazlar. **Palanasetron** yan ömür en uzun 5-HT₃ reseptör blokörüdür.

ALOSETRON

- 5-HT₂ reseptörlerini bloke eder. **Kadın hastada diyare dominant irritabl kolon sendromunda** yararlıdır.

LASMİDİTAN

- 5-HT_{1D} reseptörlerine agonist etki yaparak **migren krizlerinin** tedavisinde oral ve intravenöz yoldan kullanılır. Migren profilaksisinde kullanılmaz.

TRİPTANLAR

- 5-HT_{1B/1D} reseptörlerine agonist etki yaparak **migren krizlerinin** tedavisinde kullanılırlar. Migren profilaksisinde kullanılmazlar. **Fravotriptan** yan ömür en uzun triptandır.
- MAO enzimleri tarafından metabolize edilirler. Son 15 gün içinde MAO inhibitörü kullananlarda ve kontrol altına alınamayan hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmazlar.

MİGREN TEDAVİSİ

- Kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) reseptör antagonisti **ubrogepant, rimegepant, atogepant ve zavegepant** gibi "gepantlar" migren krizi ve/veya profilaksisinde kullanılırlar.
- CGRP reseptör antikorları **erenumab** ile CGRP antikorları **galcanezumab, fremanezumab veya eptinezumab** migren profilaksisinde kullanılır.

Migren Tedavisi	
Akut Tedavi	Profilaksi
• NSAİ ilaçlar	• Amitriptilin
• Triptanlar	• Propranolol
• Lasmiditan	• Verapamil
• Ergotamin	• Valproik asit
• Gepantlar	• Topiramet
• Narkotik analjezikler	• Gepantlar
	• Erenumab
	• Galcanezumab, fremanezumab veya eptinezumab

VAZOAKTİF PEPTİTLER

ENDOTELİNLER

- Damar düz kasını en güçlü kasan maddeler **endotelin-1 ve örotensindir**. Etkilerini G-protein kenetli ET_A ve ET_B reseptörlerini aktive ederek yaparlar. ET_A reseptörleri vazokonstriksiyon ve mitoz artırır, ET_B reseptörleri

Endotelin Antagonistleri		
İlaç	Mekanizma	Endikasyon
• Bosentan / Mavasetan	• ET _A ve ET _B reseptör blokajı	• Pulmoner hipertansiyon
• Ambrisentan	• ET _A reseptör blokajı	• Pulmoner hipertansiyon
• Sparsentan	• ET _A ve AT ₁ reseptör blokajı	• Ig A nefropatisi
• Aprosifenan	• ET _A ve ET _B reseptör blokajı	• Hipertansiyon
• Atrasentan	• ET _A reseptör blokajı	• Ig A nefropatisi
• Daglutril	• Endotelin konverting enzim ve neprilisin inhibitörü	• Kalp yetmezliği ve tip 2 diyabete bağlı nefropati

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 90

90. Hangi ilaç migren profilaksisinde kullanılmaz ?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EGITIM MERKEZI

FA

Temel Bilimler 90. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 037

LORKASERİN

- 5-HT₂ reseptörlerine agonist etki yaparak santral iştah merkezini baskılar. **Obezite tedavisinde** kullanılır.

PRUKALOPRID

- 5-HT₂ reseptörlerini aktive ederek prokinetik etki yapar. İrritabl kolon sendromu ve kronik konstipasyon tedavisinde kullanılır.

FLİBANSERİN

- 5-HT_{1A} reseptörlerine agonist ve 5-HT_{2A} reseptörlerine antagonist etki yapar. Kadınlarda seksüel hipoktivite tedavisinde kullanılır.

METOKLOPRAMİD

- 5-HT₂ ve D₂ reseptörlerine antagonist, 5-HT₃ ve muskarinik reseptörlere agonist etki yapar. Antiemetik ve prokinetik etkisi vardır. Antiemetik ve prokinetik etkisi büyük oranda D₂ reseptörlerini bloke etmesine bağlıdır.

ONDANSETRON / GRANİSETRON / TROPİSETRON / DOLASETRON / PALANOSERON

- 5-HT₃ reseptörlerini bloke ederek kemoterapiye, radyoterapiye ve gebeliğe bağlı kusma ile postoperatif bulantı-kusma tedavisinde kullanılır. Hareket hastalığına bağlı kusmalarda etki yapmaz. **Palanosteron** yan ömrü en uzun 5-HT₃ reseptör blokörüdür.

ALOSETRON

- 5-HT₂ reseptörlerini bloke eder. **Kadın hastada diyare dominant iritabl kolon sendromunda** yararlıdır.

LASMİDİTAN

- 5-HT_{1D} reseptörlerine agonist etki yaparak **migren krizlerinin** tedavisinde oral ve intravenöz yoldan kullanılır. Migren profilaksisinde kullanılmaz.

TRİPTANLAR

- 5-HT_{1D/1B} reseptörlerine agonist etki yaparak **migren krizlerinin** tedavisinde kullanılır. Migren profilaksisinde kullanılmazlar. **Fravotriptan** yan ömrü en uzun triptandır.
- MAO enzimleri tarafından metabolize edilirler. Son 15 gün içinde MAO inhibitörü kullananlarda ve kontrol altına alınamayan hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmazlar.

MİGREN TEDAVİSİ

- Kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) reseptör antagonisti **ubrogepant, rimegepant, atogepant ve zavegepant** gibi "gepantlar" migren krizi ve/veya profilaksisinde kullanılır.
- CGRP reseptör antikorları **erenumab** ile CGRP antikorları **galcanezumab, fremanezumab veya eptinezumab** migren profilaksisinde kullanılır.

Migren Tedavisi	
Akut Tedavi	Profilaksi
• NSAİ ilaçlar	• Amitriptilin
• Triptanlar	• Propranolol
• Lasmiditan	• Verapamil
• Ergotamin	• Valproik asit
• Gepantlar	• Topiramet
• Narkotik analjezikler	• Gepantlar
	• Erenumab
	• Galcanezumab, fremanezumab veya eptinezumab

VAZOAKTİF PEPTİTLER

ENDOTELİNLER

- Damar düz kasını en güçlü kasan maddeler **endotelin-1 ve ürotensindir**. Etkilerini G-protein kenetli ET_A ve ET_B reseptörlerini aktive ederek yaparlar. ET_A reseptörleri vazokonstriksiyon ve mitoz artışı, ET_B reseptörleri

Endotelin Antagonistleri

İlaç	Mekanizma	Endikasyon
• Bosentan / Masintentan	• ETA ve ETB reseptör blokajı	• Pulmoner hipertansiyon
• Ambisentan	• ETA reseptör blokajı	• Pulmoner hipertansiyon
• Sparsentan	• ETA ve AT1 reseptör blokajı	• Ig A nefropatisi
• Aprosintentan	• ETA ve ETB reseptör blokajı	• Hipertansiyon
• Atrasentan	• ETA reseptör blokajı	• Ig A nefropatisi
• Dagliatinil	• Endotelin konverting enzim ve neprilisin inhibitörü	• Kalp yetmezliği ve tip 2 diyabete bağlı nefropati

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 91

91. Hangisi miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastada atriyal fibrilasyon profilaksisinde diğerlerine göre daha uygundur?

İLGİLİ NOTLAR

62

FARMAKOLOJİ

TUSEM®
TIP UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

IVABRADİN

- Sinoatrial nod ve retina bulunan hiperpolarizasyonla aktive $I_{(h)}$ katyonik sodyum kanalını inhibe eder. **Pür bradikardik ajandır (negatif kronotropik etki)**. Kronik stabil anjina, kalp yetmezliği ve sinüs taşikardisinde oral yoldan kullanılır. Parlak ışık uyarısına verilen retinal yanıtı engelleyerek **görme ile ilişkili yan tesirlere** neden olur.

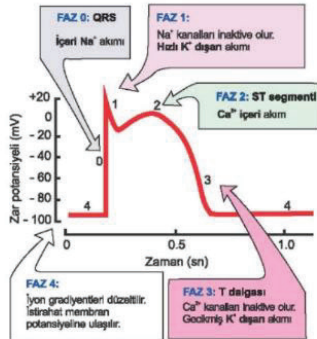
RANOLAZİN

- Geç sodyum kanalını inhibe ederek Na/Ca değişim pompası üzerinden hücrede kalsiyum miktarını azaltır. Negatif inotropik etki ve diyalitik basınca azalma yapar. Kronik stabil anjinada oral yoldan kullanılır.
- Potasyum kanalları bloke ederek QT intervalını uzatır. Uzun QT sendromu olanlarda ve karaciğer sirozunda kullanımı uygun değildir.

TRİMETAZİDİN

- Miyokartta 3-ketoasil CoA tiyolazı inhibe ederek yağ asitlerinin oksidasyon yolağını (pFOX) kısmen önleyen metabolik modülatördür. Glukoz oksidasyonunu artırır. Anti-iskemik etkisi ile stabil anjinada kullanılır.
- İlacın kesilmesi ile düzelen **Parkinson benzeri bulgular, huzursuz bacaklar sendromu** ve ekstrapiramidal yan tesirlere neden olabilir. MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanılması uygun değildir.

ANTIARİTMİK İLAÇLAR



Şekil: Akaiyon Potansiyeli

SINIF I

- Sodyum kanallarını bloke ederek faz 0 depolarizasyonunu yavaşlatır. **IA grubu** aynı zamanda potasyum kanallarını inhibe ederek aksiyon potansiyel süresini uzatır. **QT uzaması ve torsades de pointes yaparlar.**
- IB grubu** yalnızca sodyum kanallarını bloke eder ve kalpte bazı dokularda aksiyon potansiyel süresini kısaltır. QT uzaması ve torsades de pointes yapmazlar. Sodyum kanalını bloke etme süresi Trec en kısa olan gruptur.
- IC grubu** potasyum kanallarını bloke etmelerine karşın QT uzaması yapmaz. Sodyum kanalını bloke etme süresi Trec en uzun olan gruptur.

KİNİDİN

- Sınıf IA antiritmiktir. Sodyum ve potasyum kanallarını bloke eder. QT uzaması ve torsades de pointes yapar.

Temel Bilimler 91. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 062

PROKAINAMİD

- Sınıf IA antiritmiktir. Sodyum ve potasyum kanallarını bloke eder. QT uzaması ve torsades de pointes yapar. Uzun QT sendromu olanlarda kullanılmaz.
- N-asetiltransferaz (NAT-2)** ile metabolize edilir. NAT-2 ile olan metabolizması genetik polimorfizm gösterir. NAT-2 ile oluşan metaboliti potasyum kanallarını bloke ettiği için hızlı hızlı asitleyicilerde torsades de pointes riski artar. NAT-2 enzimini az içerenlerde **lupus benzeri yan tesir** riski artar.

DISOPİRAMİD

- Sınıf IA antiritmiktir. Sodyum ve potasyum kanallarını bloke eder. QT uzaması ve torsades de pointes yapar. Uzun QT sendromu olanlarda kullanılmaz.
- Ağız kuruluğu, üriner retansiyon, konstipasyon, midriyazis, siklopleji ve görme bulanıklığı gibi belirgin antimuskarinik yan tesirlere neden olur. Kalbin kasılma gücünü azaltır. **Dar açılı glom, benign prostat hiperplazisi** veya koroner kalp yetmezliği olanlarda tercih edilmez.

LİDOKAİN

- Sınıf IB antiritmiktir. Sodyum kanallarını inhibe ederek faz 0 depolarizasyonu önler. Aritmi tedavisinde yalnızca intravenöz yoldan kullanılır. **QT uzaması ve torsades de pointes yapmaz.**
- Sinoatrial nod hızını, AV nodda refrakter periyodu ve AV iletimini değiştirmez. Normal sinüs ritmi EKG'sinde belirgin değişiklik yapmaz. Yalnızca ventriküler aritmilerde kullanılır. **Atriyal fibrilasyon ve supraventriküler taşikardiye kullanılmaz.**

MEKSİLETİN

- Sınıf IB antiritmiktir. Sodyum kanallarını inhibe ederek faz 0 depolarizasyonu önler. Aritmi tedavisinde oral yoldan kullanılır. **QT uzaması ve torsades de pointes yapmaz.**

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 91

91. Hangisi miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastada atriyal fibrilasyon profilaksisinde diğerlerine göre daha uygundur?

62

FARMAKOLOJİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

IVABRADİN

- Sinatrial nod ve retina bulunan hiperpolarizasyonla aktive I_f (I_{hyc}) katyonik sodyum kanalını inhibe eder. **Pür bradikardik ajandır (negatif kronotropik etki)**. Kronik stabil anjina, kalp yetmezliği ve sinüs taşikardisinde oral yoldan kullanılır. Parlak ışık uyarısına verilen retinal yanıtı engelleyerek **görme ile ilişkili yan tesirlere** neden olur.

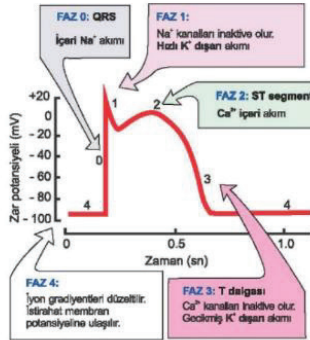
RANOLAZİN

- Geç sodyum kanalını inhibe ederek Na/Ca değişim pompası üzerinden hücrede kalsiyum miktarını azaltır. Negatif inotropik etki ve diyalitik basınçta azalma yapar. Kronik stabil anjina oral yoldan kullanılır.
- Potasyum kanalları bloke ederek QT intervalını uzatır. Uzun QT sendromu olanlarda ve karaciğer sirozunda kullanımı uygun değildir.

TRİMETAZİDİN

- Miyokartta 3-ketoasit CoA tiolazı inhibe ederek yağ asitlerinin oksidasyon yolağını (pFOX) kısmen önleyen metabolik modulatördür. Glukoz oksidasyonunu artırır. Anti-iskemik etkisi ile stabil anjina oral kullanılır.
- İlaç kesilmesi ile düzelen **Parkinson benzeri bulgular**, **huzursuz bacaklar sendromu** ve ekstrapiramidal yan tesirlere neden olabilir. MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanılması uygun değildir.

ANTIARİTMİK İLAÇLAR



Şekil: Aksiyon Potansiyeli

SINIF I

- Sodyum kanalları bloke ederek faz 0 depolarizasyonunu yavaşlatırlar. **IA grubu** aynı zamanda potasyum kanalları inhibe ederek aksiyon potansiyel süresini uzatırlar. **QT uzaması ve torsades de pointes yaparlar**.
- IB grubu** yalnızca sodyum kanalları bloke eder ve kalpte bazı dokularda aksiyon potansiyel süresini kısaltırlar. QT uzaması ve torsades de pointes yapmazlar. Sodyum kanalını bloke etme süresi Trec en kısa olan gruptur.
- IC grubu** potasyum kanalları bloke etmelerine karşın QT uzaması yapmaz. Sodyum kanalını bloke etme süresi **Trec en uzun olan gruptur**.

KİNİDİN

- Sınıf IA antiritmiktir. Sodyum ve potasyum kanalları bloke eder. QT uzaması ve doza bağımlı olmayan torsades de pointes yapar. **Uzun QT sendromu** olanlarda kullanılmaz. **Brugada sendromunda** görülen ventriküler aritmilerin medikal tedavisinde tercih edilir.

PROKAINAMİD

- Sınıf IA antiritmiktir. Sodyum ve potasyum kanalları bloke eder. QT uzaması ve torsades de pointes yapar. Uzun QT sendromu olanlarda kullanılmaz.
- N-asetiltransferaz (NAT-2)** ile metabolize edilir. NAT-2 ile oluşan metaboliti potasyum kanalları bloke ettiği için hızlı hızlı asetilleyicilerde torsades de pointes riski artar. NAT-2 enzimini az içerenlerde **lupus benzeri** yan tesir riski artar.

DISOPİRAMİD

- Sınıf IA antiritmiktir. Sodyum ve potasyum kanalları bloke eder. QT uzaması ve torsades de pointes yapar. Uzun QT sendromu olanlarda kullanılmaz.
- Ağız kuruluğu, üriner retansiyon, konstipasyon, midriyazis, siklopleji ve görme bulanıklığı gibi belirin antimuskarinik yan tesirlere neden olur. Kalbin kasılma gücünü azaltır.

Temel Bilimler 91. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 062

- Sınıf IB antiritmiktir. Sodyum kanalları inhibe ederek faz 0 depolarizasyonu önler. Aritmi tedavisinde yalnızca intravenöz yoldan kullanılır. **QT uzaması ve torsades de pointes yapmaz**.
- Sinatrial nod hızını, AV nodda refrakter periyodu ve AV iletimi değiştirmez. Normal sinüs ritmi EKG'sinde belirgin değişiklik yapmaz. Yalnızca ventriküler aritmilerde kullanılır. **Atrial fibrilasyon ve supraventriküler taşikardide kullanılmaz**.

MEKSİLETİN

- Sınıf IB antiritmiktir. Sodyum kanalları inhibe ederek faz 0 depolarizasyonu önler. Aritmi tedavisinde oral yoldan kullanılır. **QT uzaması ve torsades de pointes yapmaz**.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 92

92. Doğrudan faktör Xa inhibitörü olan edoksaban gibi ilaçlara bağlı kanamaların tedavisinde hangisi en uygundur?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ

65

PCSK9 ANTİKORLARI (ALİROKUMAB / EVELOKUMAB)

- PCSK9'u inhibe ederek karaciğerde LDL reseptörlerinin yıkamını azaltır. Homozigot familial hiperkolesterolemide LDL-kolesterolü düşürmek için subkutan kullanılır.

EVİNAKUMAB

- Anjiyotensin-ilike 3 (ANGPTL-3) antikardur. LDL-kolesterolü %50 civarında düşürür. Homozigot familial hiperkolesterolemide tedavisinde kullanılır.

BEMPEDOİK ASİT

- Karaciğerde kolesterol biyosentezinde rol alan ATP sütrat ilacı inhibe eder. LDL-kolesterolü düşürmek için kullanılır.

VOLANESORSEN / OLEZARSEN

- Apo C-III inhibe eden antisense oligonükleotidlerdir. Trigliserit düzeyini belirgin azaltırlar. Familial hiperlipidemi sendromunda trigliseridi düşürmek için kullanılırlar.

ANTİKOAGULAN İLAÇLAR

HEPARİN

- Antitrombin-3'ün etkinliğini artırarak faktör IIa (trombin) ve faktör Xa'yı indirekt yolla inhibe eden antikoagulan ilaçtır. Antikoagulan etki için antitrombin-3'e gereksinim duyar. Gebelerde ve laktasyonda güvenlidir. Retiküloendotelial sistem tarafından metabolize edilir. Yarı ömrü doza bağlıdır.
- En sık görülen yan tesiri kanamadır. Heparine bağlı yaşamı tehdit eden kanamalar 100 ünite heparine karşı 1 mg intravenöz protamin süfat verilmesiyle düzelir.

HEPARİNE BAĞLI TROMBOSİTOPENİ (HIT)

- Heparin tedavisinden en erken 1 hafta sonra venöz trombüs gibi trombotik olaylarla birlikte olan immün kaynaklı nedenlere bağlı ortaya çıkar. Gebe kadınlarda daha fazla olmak üzere kadınlarda daha sıktır. Heparin kullanımı sırasında trombosit sayısı takip edilmelidir.
- HIT geliştiğinde hastanın antikoagulan gereksinimi devam ediyorsa doğrudan trombin inhibitörünü argatroban (intravenöz) veya antitrombin-3 aracı faktör Xa'yı inhibe eden fondaparinux (subkutan) gibi antikoagulanlara geçilmelidir.

DÜŞÜK MOLEKÜLLÜ HEPARİNLER (ENOKSAPARİN / FRAKSAPARİN / PARİNLER)

- Antitrombin-3'ün etkinliğini artırarak faktör Xa'yı indirekt yolla inhibe ederler. Gebelerde ve laktasyonda güvenlidirler. Düşük moleküllü heparinlere bağlı kanamada protamin süfat kısmen etkilidir. Protamin süfat ile birlikte taze donmuş plazma da verilir.

FONDAPARİNUKS

- Antitrombin-3 aracı faktör Xa'yı indirekt inhibe eder.

Temel Bilimler 92. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 065

RIVAROKSABAN / APIKSABAN / EDOKSABAN / BETRİKSABAN / SABANLAR

- Antitrombin-3' gereksinim duymadan faktör Xa'yı direkt inhibe eden oral antikoagulan ilaçlardır. Etkinliklerini veya yan tesir risklerini izlemek için takibe gerek yoktur.
- Non-valvüler atrial fibrilasyonu olan hastalarda embolinin önlenmesinde oral yoldan kullanılırlar. Sabanlara bağlı kanamalarda rekombinant faktör Xa derivesi andeksanat alfa intravenöz infüzyon yoluyla kullanılır.

HIRUDİN / LEPİRUDİN / BIVALİRUDİN / DESİRUDİN / ARGATROBAN

- Antitrombin-3'e gereksinim duymadan trombinin aktif bölgesine bağlanarak trombinin direkt inhibe ederler. İntravenöz yoldan kullanılırlar. Etkinlikleri aPTT ile takip edilir.

DABİGATRAN

- Antitrombin-3'e gereksinim duymadan trombinin direkt inhibe eden oral antikoagulan ilaçtır. Etkinliğini veya yan tesir riskini izlemek için takibe gerek yoktur.
- Dabigatrana bağlı kanamalarda dabigatranı bağlayarak antikoagulan etkisini önleyen idarusumab adlı antikor kullanılır.

VARFARİN

- Vitamin K epoksit reduktazı (VKOR) inhibe ederek vitamin K'nin rejenerasyonunu önler. Protrombin, faktör VII, IX, X, protein C ile protein S gibi K vitaminiye bağlı ön pıhtılaşma faktörlerinin γ -karboksilasyonunu engeller. VKORC1 ve CYP2C9 polimorfizmine bağlı günlük doz gereksinimi değişir.
- En sık görülen yan tesiri kanamadır. Varfarine bağlı kanamada vitamin K₁ (fitanodion), taze donmuş plazma, protrombin kompleksi veya vitamin K bağımlı faktör II, VII, IX, X kompleksi kullanılır.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 93

93. Hangi sefalosporin *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde diğerlerine göre daha az etkilidir?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ

79

12

ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR

HÜCRE DUVARINA ETKİLİ ANTİBİYOTİKLER

GENEL BİLGİLER

- Bakteri duvarına etki eden antibiyotikler **zamana bağlı bakterisid** etki yaparlar. Birkaç istisna dışında **böbrekler yoluyla** elimine edilirler. Böbrek yetmezliği olanlarda dozlarını ayarlamak gerekir.

PENİSİLİNLER

- Penisilin bağlayan proteine (PBP) kovalent bağlanarak bakteri hücre duvarında **transpeptidaz reaksiyonunu** inhibe ederler. **Zamana bağlı bakterisid** etki yaparlar.
- Amoksisilin** dışındakilerin oral absorpsiyonu besinle tarafından azalır. Nöbetlere neden olabilecekleri için **intratekal** verilmezler.
- Büyük oranda **böbrekler yoluyla** elimine edilirler. **Nafsilin** primer olarak **safra** ile elimine edilir. **Oksasilin**, **kloksasilin** ve **dikloksasilin** hem böbrek hem de safra ile atılır edilir. Böbrek yetmezliğinde bu ilaçların dozlarını ayarlamaya gerek yoktur.

PENİSİLİN G

- Streptokoklara bağlı tonsillofarenjit, pnömoni, kızıl ve erizipoid ile stafil, aktinomikoz, gazlı gangren, difteri, tetanoz, leptospiroz ve deri zarbonunda **öncelikle** tercih edilir.
- Pnömonoklara ve meningokoklara bağlı menenjitte **il** tercih antibiyotiktir. Pnömonokok menenjitte direnç varlığında **vankomisin + seftriksim veya vankomisin + seftotaksim** kullanılır. Meningokok menenjitte direnç varlığında **seftriksim veya seftotaksim** verilir.

AMİNOPENİSİLİNLER (AMPİSİLİN / AMOKSİLİN)

- Streptokok, E.coli, H.influenza, salmonella, şigella ve listeria enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılırlar. Paeruginosa, klebsiella, serratia ve asinetobakter gibi gram(-) aerobik bakterilere bağlı nazokomiyal enfeksiyonlarda **etkisizdirler**.
- Ampisilin + gentamisin** listeria menenjitte öncelikle tercih edilir. Listeria menenjitte penisilinlere alerji varsa **ko-trimoksazol** verilir.
- Amoksisilin** tamsı yakın absorbe edilir ve yalnızca oral yoldan kullanılır. **Ampisilin** yaklaşık %50 absorbe edilir, oral ve parenteral preparatı vardır.

METİSİLİN / NAFİLİN / OKSİLİN / KLOKSİLİN / DİKLOKSİLİN

- Beta-laktamaza dirençli penisilinlerdir.** Beta-laktamaz üreten **stafilokok enfeksiyonlarında** kullanılırlar. Streptokok ve pnömokoka da etkili olmalarına karşın psödomonas enfeksiyonlarında etkinlik göstermezler.
- Metisiline veya nafsiline dirençli **S.aureus (MRSA)** tedavisinde **seftarolin ve seftobiprol** dışında beta-laktam antibiyotikler kullanılmaz.

PİPERASİLİN / AZLOSİLİN / MEZLOSİLİN / KARBENİLİN / TIKARSİLİN

- Psödomonas ve klebsiella** enfeksiyonlarında **parenteral yoldan** kullanılırlar. **Piperasilin ve azlosilin**

Temel Bilimler 93. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 079

SEFALOSPORİNLER

- Beta-laktam antibiyotiklerdir. Bakteri hücre duvarında **transpeptidaz reaksiyonunu** inhibe ederler. Zamana bağlı bakterisid etki yaparlar. Listeriya, mikoplazma, klamidy ve legionella gibi atipik bakterilere, metisiline dirençli **S.aureus** ve enterokoklara (**LAME**) etki yapmazlar.
- Yalnızca 5.kuşakta bulunan **seftarolin ve seftobiprol** MRSA ve enterokoklara yeterli etkinlik gösterir.

Sefalosporinlerin Farmakokinetik Özellikleri

Farmakokinetik Özellik	Sefalosporin
• Primer olarak safra ile elimine edilenler	• Sefaperazon ve seftriksim
• Böbrek yetmezliğinde dozu ayarlanmayanlar	• Sefaperazon ve seftriksim
• Yanı ömrü en uzun olan	• Seftriakson
• 2.kuşakta bulunup kan-beyin bariyerini geçen	• Sefuroksim
• Menenjitte en fazla tercih edilenler	• Seftriakson ve seftotaksim

1.KUŞAK (SEFALOTİN / SEFAZOLİN / SEFALEKSİN / SEFRADİN)

- Streptokok, pnömokok ve stafilokok gibi gram(+) koklara etkinliği fazladır. Psödomonas ve B.fragilis enfeksiyonlarında kullanılmazlar. Menenjit tedavisinde verilmazler. Kemiklere iyi penetre olurlar.
- Sefalotin ve sefazolin** dışında oral yoldan atılırler. **Sefazolin** cerrahi profilaksilerde **en fazla** tercih edilen antibiyotiktir.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 93

93. Hangi sefalosporin *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde diğerlerine göre daha az etkilidir?

Temel Bilimler 93. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 080

2.KUŞAK (SEFUROKSİM / SEFOKSİTİN / SEFOTETAN / SEFMETAZOL)

- Sefuroksim dışında kan-beyin engeli geçemezler ve menenjit tedavisinde kullanılmazlar. **Sefoksitin, sefotetan ve sefmetazol** B.fragilis gibi aneorobik bakterilere en etkili sefalosporinlerdir.

3.KUŞAK (SEFAPERAZON / SEFTAZİDİM / SEFTRİAKSON / SEFOTAKSİM)

- Sefaperazon ve seftriakson primer olarak safra ile elimine edilir. **Seftriakson** en uzun yarı ömre sahip en fazla safra çamuru yapan sefalosporindir. **Seftriakson** yeni doğanda indirekt bilirubini albümininden kovarak kernikterus yapabilir.
- Seftriakson ve sefotaksim pnömokok, meningokok ve H.influenza menenjitinde tercih edilir. Pnömokoklara bağlı menenjitte **vankomisin ile kombine** kullanılırlar. **Listeria menenjitte kullanılmazlar.**
- Sefazidimin antipsödomonal etkinliği yüksektir. Menenjit dahil psödomonasa bağlı birçok enfeksiyonda intravenöz yoldan kullanılır. Non-beta-laktam klas C beta-laktamaz inhibitörü **avibaktam** ile kombine edilir. **Psödomonas pnömönisi için inhale formu da vardır.**
- Sefaperazon parenteral verilmesine karşın kan-beyin bariyerini geçemez. Menenjit tedavisinde kullanılmaz. Antipsödomonal etkinlik gösterir.

4.KUŞAK (SEFEPİM / SEFPIROM)

- **Raeruginosa**, stafilokok, pnömokok, H.influenza ve gonore enfeksiyonlarında parenteral kullanılırlar. Beyin-omurilik sıvısına yeterli düzeyde geçerler.

5.KUŞAK (SEFTAROLİN / SEFTOBİPROL / SEFTOLOZAN / SEFİDEREKOL)

- Sefarolin ve seftobiprol; metisiline dirençli stafilokok aureusa (MRSA) yeterli etkinlik gösterirler.
- Sefolozan; seftazidime dirençli psödomonas ve E.coli'ye bağlı üriner enfeksiyonlar ile toplumdaki kazanılan pnömöni tedavisinde intravenöz kullanılır.
- Sefiderokol; gram(-) bakterilerde demir **lyonuna** bağlanarak demir taşıma sistemini ve hücre duvar sentezini inhibe eden ilk **siderofor antibiyotik**dir. Komplike idrar yolu enfeksiyonlarında intravenöz infüzyon yoluyla kullanılır.

YAN TESİRLERİ

- Metiltiotetrazol türevi **sefoperazon, sefmetazol, sefotetan ve sefomandol** K vitamini ile düzelen kanamaya neden olurlar ve alkolle alındıklarında disülfiram reaksiyonu yaparlar. Varfarin gibi oral antikoagulanların kanama riskini artırır. Bu ilaçlar vitamin K ile alınır.

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Sefalosporinlerin Önemli Özellikleri

Önemli Özellik	Sefalosporin
• B.fragilis gibi aneorob bakterilere en etkili olanlar	• Sefoksitin, sefotetan ve sefmetazol
• Antipsödomonal etkinliği yüksek olanlar	• Sefazidim, sefaperazon, sefepim ve seftolozan
• MRSA tedavisinde etki olanlar	• Sefarolin ve seftobiprol
• Vitamin K ile birlikte alınması gereken ve varfarinin kanama riskini artırır	• Sefoperazon ve sefotetan
• Alkolle disülfiram reaksiyonu yaparlar	• Sefoperazon ve sefotetan

KARBAPENEMLER (İMİPENEM / MEROPENEM DORİPENEM / PANİPENEM / PENEMLER)

- Beta-laktam antibiyotiklerdir. Bakteri hücre duvarında **transpeptidaz reaksiyonunu** inhibe ederler. Zamana bağlı bakterisid etki yaparlar. Spektrumları çok geniş olan parenteral verilen ilaçlardır. Metisiline dirençli **S.aureus** enfeksiyonlarında **kullanılmazlar.**
- Gram(-) basillere, gram(+) ve B.fragilis gibi aneorob bakterilere yeterli etkinlik gösterirler. **Ertapenem** dışında psödomonas ve asinetobakter enfeksiyonlarında kullanılırlar. **Ertapenem** psödomonas ve asinetobaktere **etki yapmaz.**

MONOBAKTAMLAR (AZTREONAM)

- Monobaktam ailesinin tek üyesidir. Kimyasal yapısı seftazidime benzer. Bakteri hücre duvarında transpeptidaz reaksiyonunu inhibe ederek zamana bağlı bakterisid etki yapar. Beta-laktam yapısında olmayan klas C beta-laktamaz inhibitörü **avibaktam** ile kombine preparatı da vardır. **Sefazidim dışındaki beta-laktam antibiyotiklerle çapraz alerji göstermez.**
- Yalnızca psödomonas, E.coli ve H.influenza gibi **gram (-) aerobik bakterilere** etkilidir. **Gram (+) ve aneorob bakterilere etki yapmaz.**
- İntravenöz ve intramusküler yoldan kullanılır. **Kistik fibroziste görülen psödomonas pnömönisi için seftazidim gibi inhale formu da vardır.**

BETA-LAKTAMAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Beta-laktam yapısındaki sulbaktam, tazobaktam ve klavulonik asit klas A beta-laktamaz inhibitörleridir. Nonbeta-laktam klas C beta-laktamaz inhibitörü **avibaktam** seftazidim ve aztreonam ile kombine edilir.

GLİKOPEPTİTLER (VANKOMİSİN / TEİKOPLANİN)

- Bakteri hücre duvarında D-al-D-ala terminaline bağlanarak duvar sentezini inhibe ederler. Zamana bağlı bakterisid etki yaparlar. Böbrekler yoluyla elimine edilirler. **Gram(-) bakterilere etki yapmazlar.**

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 94

94. Hangi antifungal ilaç mantar hücre membranında ergosterole bağlanarak por açar?

İLGİLİ NOTLAR

86

FARMAKOLOJİ

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

GENEL BİLGİLER

- Tüberküloz tedavisinde **izoniazid**, **rifampin**, **pirazinamid** ve **etambutol** 1.sıra ilaçlardır. **izoniazid** ve **rifampine** direnç çoklu ilaç direnci olarak adlandırılır. Çoklu ilaç direncinde 2.sıra ilaçlar kullanılır. Gebelerde en güvenilir ilaçlar izoniazid ve etambutoldür.
- Streptomisin, amikasin, kanamisin, kapreomisin, siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, linezolid, sikloserin, etionamid, PAS ve **tüberküloz basiline ATP sentezi inhibe eden bedakülin** 2.sıra ilaçlardır.

İZONİAZİD (INH)

- Katalaz-peroksidaz (katG) ile aktifleşir. **Mikolik asit sentezini** inhibe eder. Hem hücre içindeki hem hücre dışındaki hem de makrofajlardaki tüberküloz basillerine etkilidir. Tüberküloz profilaksisinde tek başına kullanılabilir. **Lepra ve MAK tedavisinde kullanılmaz.**
- Genetik polimorfizm gösteren **N-asetiltransferaz (NAT-2)** tarafından metabolize edilir. CYP enzimlerini **inhibe ederek** fenitoin, karbamazepin, teofilin ve benzodiazepinlerin plazma düzeyini artırır.
- Lupus benzeri bulgular** gibi immün kaynaklı yan tesirlere neden olur. En ciddi yan tesiri **hepatit**tir. Yavaş asitileyicilerde daha fazla olmak üzere **piridoksin eksikliğine bağlı periferik nöropatiye** neden olur. Piridoksin ile birlikte kullanılır.
- Konvülsiyon**, nübet, psikoz, **anemi**, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemolitik anemi yapar. Periferik nöropati, anemi, psikoz ve konvülsiyon yan tesirlerini **piridoksin önler.**

RİFAMPİN

- DNA bağımlı RNA polimerazın** (β) alt birimini inhibe eder. Konsantrasyona bağlı bakterisid etki yapar. Hem hücre içindeki hem hücre dışındaki hem de makrofajlardaki tüberküloz basillerine etkilidir. Lepra tedavisinde **dapson** ve **klofazimin** ile kombine edilerek kullanılır.
- CYP enzimlerini **indükleyerek** birçok ilacın etkinliğini azaltır. AIDS'li hastalarda rifampin yerine daha az enzim indüksiyonu yapan **rifabutin** tercih edilir.
- İdrarda, terde ve gözlerde turuncu renk değişikliği yapar. **Kolestatik sarılık**, **hepatit** ve sıklıkla hafif zincir proteinüriye neden olur. İnfluenza A benzeri bulgular (flu-like) ortaya çıkabilir.

ETAMBUTOL

- Mikobakterilerin hücre duvar sentezi için gerekli olan arabinosil transferazı inhibe eder. **Tüberküloz ve MAK** tedavisinde kullanılır. En sık görülen ciddi yan tesirleri tek veya çift taraflı **retrobulber nörit**, **görme kaybı** ve **yeşil-kırmızı diskromatopsidir**. Görme alan testleri takibi yapılmalıdır.

PIRAZİNAMİD

- Mikobakteri hücre membranı metabolizmasını ve transport fonksiyonlarını bozar. Nötr pH'da inaktif, **asit pH'da (pH 5.5)** etkilidir. **Yalnızca tüberküloz tedavisinde kullanılır.** Primer yan tesirleri **hepatotoksiste** ve **hiperürisemidir**. Hiperürisemiye bağlı **gut artriti**ni provoke eder.

MİKOBAKTERİYUM AVIUM KOMPLEKS (MAK) TEDAVİSİ

- Klaritromisin veya azitromisin gibi **makrolidler** ile **etambutol** ve **rifabutin** kombine kullanılır. Rifabutin yerine **klofazimin** de kullanılabilir. MAK tedavisinde ayrıca amikasin ve moksifloksasin de verilir. **izoniazid ve pirazinamid MAK tedavisinde kullanılmaz.**

LEPRA TEDAVİSİ

- Dapson**, **rifampin** ve **klofazimin** kombinasyonu 6 ay kullanılır. Dirençli olgularda kombinasyona florokinolonlar, **minosiklin** veya **klaritromisin** eklenebilir. **izoniazid ve pirazinamid lepra tedavisinde kullanılmaz.**

DAPSON

- Dihidropteroat sentezi inhibe eder. Lepra tedavisinde rifampin ve klofazimin ile kombine edilerek kullanılır.
- Antiinflamatuar etkisinden dolayı dermatitis herpetiformis, pemfigoid ve akne tedavisinde lokal de kullanılır. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde **hemolitik anemi** ve **methemoglobinemi** yapar.

KLOFAZİMİN

- Bakteri DNA'sında **guanine** bağlanarak DNA

Temel Bilimler 94. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 086

ANTİFUNGAL İLAÇLAR

AMFOTERİSİN B

- Mantar hücre membranında **ergosterole bağlanarak por açar**. Sistemik etki için yalnızca intravenöz infüzyonla verilir. Beyin-omurilik sıvısına %2-3 geçtiği için mantar menenjitinde intratekal kullanılır.
- Fungal pnömoni, **C.neoformans menenjit**i, C.immitis enfeksiyonlarında öncelikle tercih edilir. C.neoformans menenjitinde çoğunlukla **flusitozin** ile kombine kullanılır.
- Mukormikoz ve zigomikozda **ilk tercihtir**. Mukormikoz ve zigomikozda alternatif ilaç olarak **posakonazol** veya **isavuconazol** verilir. Kandida albicans ve invaziv aspergilloz tedavisinde de kullanılır. İnvaziv aspergillosta ilk tercih **vorikonazoldur**.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 95

95. Hangisi BRAF V600E mutasyonu taşıyan melanomun tedavisinde kullanılan bir BRAF kinaz inhibitörüdür?

İLGİLİ NOTLAR

74

FARMAKOLOJİ

Temel Bilimler 95. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 074

BLINATUMOMAB

- T-lenfositlerde **CD3'e** ve B-lenfositlerde **CD19'a** bağlanan bifazik antikorudur. Philadelphia kromozomu (-) akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde kullanılır.

TRASTUZUMAB / PERTUZUMAB

- HER-2 antikorlarıdır.** HER-2/neu(+) meme kanserinin tedavisinde kullanılırlar. Trastuzumab HER-2(+) metastatik mide adenokanserinin tedavisinde de verilebilir. **Kardiyomopati ve konjestif kalp yetmezliği** yapabilirler.

LAPATİNİB / NERATİNİB

- HER-2 (ErbB2) ve EGFR (ErbB1)** tirozin kinaz inhibitörleridir. HER-2/neu(+) metastatik meme kanserinin tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

PALBOSİKLİB / RİBOSİKLİB / ABEMASİKLİB / SİKLİBLER

- Siklin bağımlı kinaz **CDK4** ve **CDK6'yı** inhibe ederler. Östrojen reseptörü pozitif ve HER-2 negatif meme kanserinde oral yoldan kullanılırlar.

OLAPARİB / NİRAPARİB / RUKAPARİB / TALAZOPARİB

- Poli ADP riboz polimeraz (**PARP**) inhibitörleridir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlu bazı over, meme ve prostat kanserinin tedavisinde kullanılırlar.

İmmün Checkpoint Antikorları

Antikor	Molekül	Endikasyon Örnekleri
• Ipilimumab	• CTLA-4	• Melanom
• Tremelimumab	• CTLA-4	• Hepatoselüler kanser
• Pembrolizumab	• PD-1	• Melanom, akciğer kanseri
• Nivolumab	• PD-1	• Melanom, renal kanser
• Dostarlimab	• PD-1	• Endometrium kanseri
• Toripalimab	• PD-1	• Nazofarenks kanseri
• Atezolizumab	• PDL-1	• Üretelyal kanser, melanom, akciğer kanseri
• Avelumab	• PDL-1	• Merkezi hücreli kanser
• Durvalumab	• PDL-1	• Üretelyal kanser, akciğer kanseri

VEMURAFENİB / DABRAFENİB / ENKORAFENİB

- BRAF kinaz inhibitörleridir.** BRAF V600E mutasyonlu metastatik malign melanom tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

TRAMETİNİB / KOBİMETİNİB / BINİMETİNİB

- Mitojen-aktivite ekstraselüler sinyal-regüle kinaz (MEK1 ve MEK2) inhibitörleridir. BRAFV 600E veya V600K mutasyonlu metastatik malign melanom tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

BORTEZOMİB / KARFİLZOMİB / İKSZOMİB

- 26S proteozomu inhibe ederler.** Tekrarlayan veya refrakter multipl myelom tedavisinde kullanılırlar. Mantle hücreli kanserde de yararlıdır. İksazomib oral yoldan aktiftir.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 96

96. Hangisi prostat kanseri tedavisinde GnRH agonistleriyle kombine kullanılabilen nonsteroid yapılı bir androjen reseptör blokörüdür?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ

53

ABIRATERON

- 17 α -hidroksilaz ve 17-20 liyazı inhibe ederek kortizol ile adrenal ve gonadal testosteron sentezini azaltan ön ilaçtır. **Refrakter prostat kanserinde** oral yoldan kullanılır.

FINASTERİD

- Tip 2 5 α -redüktazı inhibe ederek testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü engeller. **Benign prostat hipertrofinde** oral yoldan kullanılır. **Erkek tipi saç dökülmesine karşı** da daha düşük dozda oral yoldan verilir.

DUTASTERİD

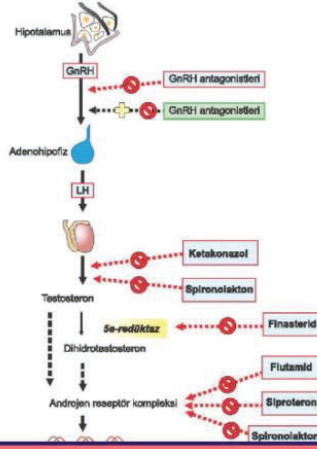
- Tip 1 ve tip 2 5 α -redüktazı inhibe ederek testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü engeller. **Benign prostat hipertrofinde** oral yoldan kullanılır.

SİPROTERON

- Progesteron benzeri etkiye sahip steroid yapılı androjen reseptör blokörüdür. Kadınlarda polikistik over sendromu ve **hirsütizm tedavisinde** kullanılır.

SPIRONOLAKTON

- Aldosteron ve androjen reseptör blokörü steroid yapılı ajandır. Kadınlarda polikistik over sendromu ve **hirsütizm tedavisinde** kullanılır.



Temel Bilimler 96. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 053

Temel Bilimler 96. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 053

FLUTAMİD / NILUTAMİD / BİKALUTAMİD / ENZALUTAMİD / TAMİDLER

- Flutamid, nilutamid, bikalutamid, enzalutamid, apalutamid ve darolutamid nonsteroidal androjen reseptör blokörleridir. **Prostat kanseri, polikistik over sendromu ve hirsütizm tedavisinde** kullanılırlar.

Prostat Kanserinde Anti-Androjenik Tedavi

İlaç	Mekanizma
• Lörpolid / Gosarelin / Nafarelin / Relinler	• GnRH reseptörlerine agonist etki yapma
• Degarelix / Aborelix	• GnRH reseptörlerine antagonist etki yapma
• Abirateron	• 17 α -hidroksilaz ve 17-20 liyazı inhibe etme
• Flutamid / Nilutamid / Tamidler	• Androjen reseptörlerini bloke etme

Erkeklerde Erektile Disfonksiyon / Infertilite Yapan İlaçlar

İlaç Grubu	İlaç Örnekleri
• Antihipertansifler	• Tiazidler / Beta blokörler / Reserpin / Metildopa
• Antidepresanlar	• SSRI / Venlafaksin / Trisiklik antidepresanlar
• Antipsikotikler	• Haloperidol / Klorpromazin / Risperidon / Olanzapin
• Antiemetikler	• Metoklopramid / Domperidon
• Antiandrojenikler	• Ketokonazol / Abirateron / Siprateron / Flutamid
• Diğerleri	• Testosteron / Kolşisin

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 98

98. Hangisi postkoital korunmada diğerlerine göre daha uygundur?

İLGİLİ NOTLAR

54

FARMAKOLOJİ

TUSEM®
TIP TALEPİ İÇİN

ÖSTROJEN VE PROGESTERON

TAMOKSİFEN

- Kemik, karaciğer ve endometriumda östrojen reseptör agonisti, memede östrojen reseptör antagonist etkiye sahip nonsteroidal yapılı SERM'dir.
- Östrojen reseptörü pozitif meme kanserinin tedavisinde 2-5 yıl süreyle oral yoldan kullanılır. Meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda meme kanserinin profilaksisinde de verilir.
- Endometrium hiperplazisi ve endometrium kanseri riskinde artış yapar. Bulantı-kusma, sıcak basması yapar ve tromboemboli riskini artırır.

FULVESTRANT

- Saf östrojen reseptör blokörüdür. Agonist etkisi yoktur. Tamoksifene dirençli östrojen reseptör pozitif meme kanserinin tedavisinde parenteral yoldan kullanılır. Meme kanseri profilaksisinde verilmez.

ELASESTRANT

- Östrojen reseptörü-alfayı (ER α) bloke eder. Postmenopozal kadınlarda ve yetişkin erkeklerde östrojen reseptör pozitif HER-2 negatif meme kanserinin tedavisinde oral yoldan kullanılır.

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ (EKSEMESTAN / ANASTRAZOL / LETROZOL)

- Tamoksifene dirençli östrojen reseptör pozitif meme kanseri tedavisinde ve meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda meme kanserinin profilaksisinde oral yoldan kullanılırlar.
- Formestan ve eksemestan steroid yapılı irreversible aromataz inhibitörüdür. anastrozol, letrozol, vorozol ve fadrazol nonsteroidal reversibl aromataz inhibitörleridir.

KLOMİFEN

- Östrojen reseptörlerine parsiyel agonist/antagonist etki yaparak östrojenin negatif feedback etkisini önler. FSH ile LH salgısını artırır. Polikistik over sendromuna bağlı ovülasyonu olmayan infertil kadınlarda ovülasyonu indüklemek için ilk tercihtir.

Meme Kanserinde Anti-Östrojenik İlaçlar	
İlaç	Etki Mekanizması
• Tamoksifen	• Selektif östrojen reseptör modulatorü
• Fulvestrant	• Saf östrojen reseptör blokörü
• Elasestrant	• Östrojen reseptörü-alfa (ER α) blokörü
• Eksemestan	• Steroid yapılı irreversible aromataz inhibitörü
• Anastrozol / Letrozol	• Nonsteroid yapılı reversibl aromataz inhibitörü
• Gosarelin / Nafarelin / Relinler	• GnRH reseptör agonisti

DROSPİRENON

Temel Bilimler 98. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 054

MIFEPRİSTON

- Normal dozlarda progesteron yüksek dozlarda glukokortikoid reseptörlerini bloke eder. Gebelikleri sonlandırmak için PGE $_2$ analogu gemeprost veya mizoprostol ile birlikte kullanılır.
- Yüksek dozda adrenal kanser veya ektoptik ACTH salgılanmasına bağlı gelişen Cushing sendromunda oral yoldan kullanılır.

ULİPRİSTAL

- Progesteron reseptörlerine hem antagonist hem de parsiyel agonist etki yapan selektif progesteron reseptör modulatorüdür (SPRM). Acil postkoital kontrasepsiyon için cinsel ilişikten sonra oral yoldan kullanılır.

HIPOFİZ VE HİPOTALAMUS HORMONLARI

BÜYÜME HORMONU

- JAK/STAT reseptör sistemini kullanan etkilerini IGF-1 (somatomedin C) aracılığı ile yapan peptid yapılı ön hipofiz hormonudur.

TESAMORELİN

- GHRH preparatıdır. Hem büyüme hormonu hem de IGF-1 düzeyini artırır. Büyüme hormonunu dipeptidil peptidaz-4 ile yıkama dirençli hale getirir. HIV-ilişkili lipodistrofi tedavisinde kullanılır. Büyüme hormonu eksikliğinde kullanılmaz.

BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ TEDAVİSİ

SOMATOTROPİN / SOMATROGON / SOMAPASİTAN

- Büyüme hormonu preparatıdır. Noonan sendromu ve Laron sendromu gibi büyüme hormonu tedavisine gereksinim duyulan durumlarda subkutan yoldan kullanılırlar.

MEKASERİMİN

- IGF-1 preparatıdır. Büyüme hormonu reseptörlerinde mutasyona veya IGF-1 eksikliğine bağlı büyüme hormonuna yanıt vermeyen büyüme hormonu eksikliğinde subkutan kullanılır.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 99

99. Hangisi böbrek yoluyla elimine olmadığı için idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde kullanılmaz?

İLGİLİ NOTLAR

84

FARMAKOLOJİ

Temel Bilimler 99. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 084

- **Böbrekler yoluyla** elimine edilirler. Eliminasyon hızları doğrudan **kreatinin klerensine** bağlıdır. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda dozları **mutlaka azaltılmalıdır**.

STREPTOMİSİN

- Tüberküloz tedavisinde ikinci sıra ilaçlardır. **Veba ve tularemide** tek başına veya doksisislin ile kombine edilerek ilk tercih antibiyotiktir. **Brusella tedavisinde** streptomisin+doksisislin kombinasyonu yararlıdır. Bebeğe VIII.kraniyal sinir defektine bağlı **sağırlık** yaptığı için gebelerde kullanılmaz.

TOBRAMİSİN

- Antipödemonal etkinliği yüksektir. **Klasik fibrozisli hastalarda** P. aeruginosaya bağlı pnömoni tedavisinde **inhalasyonla** kullanılır.

NEOMİSİN

- Kolorektal cerrahilerde veya hepatik komada aerobik bakteri florasını azaltmak için **oral** yoldan tercih edilir.

YAN TESİRLERİ

- Tüm aminoglikozidler **nefrotoksik, ototoksik ve yüksek dozda nörotoksiktir**. Alerjik reaksiyonlara neden olabilirler. Bebeğe sağırlık yaptığı için gebelerde kullanılmazlar. **Hepatotoksikite ve psödomembranöz enterokolit** yapmazlar.
- Yüksek dozda nöromusküler kavşakta asetilkolin salgısını azaltarak **nörotoksik** yan tesir yaparlar. **Myastenia gravis** olan hastalarda tercih edilmezler. Nörotoksik yan tesirlerinin tedavisinde kalsiyum glukonat veya neostigmin kullanılır.

Antibiyotikler	
Özellik	Antibiyotik
• İntratekal veya intraventriküler verilebilen	• Aminoglikozidler / Vancomisin / Teikoplanin / Kuinopristin / Dalfoipristin / Daptomisin / Aztreonam / Polimiksin B / Kolistin / Amfoterisin B
• Diyaliz ile elimine edilmeyen	• Entromisin / Azitromisin / Klindamisin / Kloramfenikol / Doksisislin / Minoxiklin / Nafsilin / Seftriakson / Kuinopristin / Dalfoipristin / Rifampisin / Klorokin / Meflokin

FLOROKİNOLONLAR / NİTROİMİDAZOLLER / SULFONAMİDLER

FLOROKİNOLONLAR

- **Topoizomera II'yi (DNA giraz)** ve topoizomera IV'ü inhibe ederek DNA sentezini engellerler. **Konsantrasyona bağlı bakterisid** etki yaparlar.

- İlk geliştirilen **nalidiksik asit ile norfloksasin** sistemik kan düzeyine ulaşamadıkları için **yalnızca alt üriner sistem enfeksiyonlarında** kullanılır.
- **Siprofloksasin, lomefloksasin, pefloksasin, ofloksasin ve levofloksasin** gibi ikinci grupta bulunanlar gram(-) bakterilere gram(+) bakterilerden daha güçlü etkinlik gösterir.
- **Gatifloksasin, gemifloksasin ve moksifloksasin** gibi üçüncü grupta bulunanlar gram(+) bakterilere gram(-) bakterilerden daha güçlü etkinlik gösterir.

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

- Kalsiyum, magnezyum ve alüminyum i⁺ +2 ve +3

Temel Bilimler 99. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 084

- **Moksifloksasin dışında** tubüler sekresyon veya glomerüler filtrasyonla elimine edilirler. **Moksifloksasin dışında** kreatinin klerensi 50mL/dakikanın altında olan hastalarda dozları ayarlanmalıdır.

- **Moksifloksasinin** tamamı karaciğerde metabolize edilir. **Moksifloksasin** karaciğer yetmezliği olan hastalarda

Temel Bilimler 99. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 084

- **Moksifloksasin dışında** E.coli ve psedomonas gibi gram(-) bakterilere bağlı idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılır.

- **Siprofloksasin ve levofloksasin** **inhalat** **antibiyotik** **profilaksisinde** tercih edilir. Inhalat antraks profilaksisinde tetrasiklin, **rakalbacumab** ve oblitoksasimab da verilebilir.

- **Siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin** **çoklu ilaç dirençli tüberküloz ve MAK** tedavisinde kullanılır.
- **Levofloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasin** gibi **respiratuvar kinolonlar** gram(+) bakterilere, legionellaya, mikoplazmaya ve klamidyaya bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarında sık kullanılan ilaçlardır.

YAN TESİRLERİ

- **Hipoglisemi veya hiperglisemi** yapabilirler. **QT uzaması ve torsades de pointes** yapabilirler. **Artropati, kondropati ve tendinit** yaparlar. **Aşıl tendon rüptürü** en spesifik yan tesirleridir.
- İlaçı kestikten aylar-yıllar sonra devam eden ve bazen geri dönmeyen **periferik nöropatiye** neden olabilirler.
- GABA'nın GABA_A reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek **konvülsiyon, tremor, halüsinasyon, psikoz, anksiyete ve insomnia** yaparlar. Benzodiazepin yoksunluk krizine neden olurlar.
- **Epilepsi, uzun QT sendromu ve myastenia gravis** olanlarda kullanılmazlar. 18 yaşın altındaki hastalara, gebelere ve emziren kadınlara verilmemelidir.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 100

100. Eroin ve morfin gibi narkotik madde zehirlenmelerinin tedavisinde hangi ilaç en uygundur?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ

33

- Bağımlılık ve solunum depresyonu riskini azaltmak için **butorfanol ve nalbuprin** gibi kappagonistleri geliştirilmiştir. **Butorfanol ve nalbuprin** daha az analjezik etki yapar ve **disforik yan tesirlere** neden olur.
- Morfin gibi narkotik ilaçların **miyozis, konstipasyon ve konvülsan** etkilerine tolerans gelişmez.

SANTRAL ETKİLERİ

- Analjezik etkilerine μ , δ ve κ reseptörlerinin katkısı vardır. Sıklıkla **öfori** yapmalarına karşın bazen **disforiye** neden olurlar. **Halüsinasyon yapmazlar**.
- Amnezi yapmadan **sedasyon** yaparlar. μ reseptör uyarısına bağlı **solunum merkezini deprese** ederler. Santral öksürük merkezini **inhibe** ederek **antitussif etki** yaparlar.
- Santral etki ile **bilateral miyozis** neden olurlar. Göze damlatıldıklarında **miyozis** oluşturmazlar. Miyozis yapıcı etkilerine **tolerans gelişmez**. Zehirlenmelerinde **en spesifik bulgu** toplu iğne başı pupildir. GABA düzeyini azaltarak **konvülsiyon** yaparlar. Konvülsiyon yapıcı etkilerine **tolerans gelişmez**.

PERİFERİK ETKİLERİ

- Histamin salgısını artırarak **hipotansiyon, bronkokonstriksiyon, flushing ve kasıntı** yaparlar. Kappa reseptörlerine agonist μ reseptörlerine antagonist etki yapan **nalbuprin** bazı ülkelerde kaşıntının önlenmesinde ve tedavisinde kullanılır. Astımı olanlarda kullanılmazlar.
- Kalp hızını azaltırlar. **Meperidin** antimuskarinik etkisine bağlı **taşikardi** yapar. **Akut miyokart enfalidüsünde bradikardi varlığında morfin yerine meperidin tercih edilir**.
- Barsaktaki μ reseptörlerini uyararak **konstipasyon** yaparlar. Konstipasyon yapıcı etkilerine **tolerans gelişmez**.
- Uterus düz kasını gevşeterek doğum eylemini geciktirirler. **Meperidin** uterus düz kaslarını belirgin gevşetmediği için doğum ağrılarında kullanılır.

NARKOTİK BAĞIMLILIĞI VE YOKSUNLUĞU

- Opiyat yoksunluk krizinde**: pilomotor ereksiyon, rinore, lakrimasyon, esneme, hiperventilasyon, hipertermi, hipertansiyon, taşikardi, midriyazis, diyare ve anksiyete gibi bulgu ve semptomlar görülür.
- Bağımlılık ve yoksunluk tedavisi **naltrekson** dışındadır. Opiyat reseptör blokörü **naltrekson** tam temizlenmeden sonra bağımlılık tedavisinde yararlı olmasına karşın yoksunluk krizlerinde kullanılmaz.

Opiyat Bağımlılığında Kullanılan İlaçlar

İlaç	Mekanizma
• Metadon	• μ reseptörlerini aktive eder.
• Buprenorfin	• μ reseptörlerine parsiyel agonist δ ve κ reseptörlerine antagonist etki yapar.
• Naltrekson	• μ , δ ve κ reseptörlerine antagonist etki yapar.

Temel Bilimler 100. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 033

NARKOTİK ZEHİRLENMESİ

- En spesifik bulgu ileri derecede bilateral miyozistir (**toplu iğne başı pupil**). Bulantı-kusma, sedasyon, hipotansiyon, bradikardi, bronkokonstriksiyon, konstipasyon, üriner retansiyon, ürtiker, konvülsiyon, hiperaktivite ve koma gibi semptom ve bulgular görülür. Ölüm nedeni solunum depresyonudur.
- Tedavide μ , δ ve κ reseptörlerine antagonist etki yapan **naloksan veya nalmeftin** intravenöz yoldan kullanılır. Naloksan nazal sprey olarak da verilebilir.

KONTRENDİKASYONLARI VE DİKKATLİ KULLANIMLARI

- Morfin ve eroin gibi tam agonistler **pentazosin, buprenorfin, nalorfin veya butorfanol** gibi parsiyel agonistlerle birlikte verildiklerinde analjezik etkileri azalır; anksiyete, iştah azalması, taşikardi, hipertermi ve kanında kramp gibi **yoksunluk krizi bulgularına** neden olurlar.
- Meperidin, tramadol ve tapendataol gibi narkotik ilaçların** MAO inhibitörleri ile birlikte verilmeleri hiperpreksik koma ve hipertansiyon riskinden dolayı nispi kontrendikedir.

METADON

- Opioid μ reseptörlerine agonist etki yapan fenilheptilamin türevidir. Glutamat NMDA reseptörlerini ve monoaminlerin geri alımını inhibe eder. Kronik ağrı, **opiyat yoksunluk krizi ve eroin bağımlılarının detoksifikasyonunda** kullanılır. Diğer opiyatlardan daha fazla QT uzaması ve torsades de pointes yapabilir.

FENTANİL / ALFENTANİL / SUFENTANİL / REMIFENTANİL

- Analjezik etki güçleri **yüksek** analjezik etki süreleri **kısa**dır. Eşit analjezik etki için **en düşük dozda** kullanılan ilaçlardır. **Sufentanil** μ , δ ve κ reseptörlerine agonist etki yapar.
- Remifentanil** doku ve plazma esterazları tarafından metabolize edilir ve yalnızca intravenöz infüzyonla kullanılır. **Analjezik etki süresi en kısa opiyat remifentanil daha sonra alfentanil**dir.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 21

21. Mesane düz kasında kalsiyumu bağlayan protein hangisidir?

Kalmodulin

İLGİLİ NOTLAR

10

FARMAKOLOJİ

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

RESEPTÖRLER VE İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

HÜCRE İÇİ RESEPTÖRLER

- Bu maddeler ikinci haberciye gereksinim duymadan doğrudan nükleusta gen transkripsiyonu yaparlar. Reseptörü hücre içinde olan maddelerin etkileri yeni protein sentezine gereksinim duydukları için latent bir periyottan sonra başlar. Etkilerine aracılık eden proteinlerin tumörleri yavaş okluğu için plazma derişimleri sıfır olduğu zaman bile etkileri devam eder.
- Glikokortikoidler, aldosteron, östrojen, progesteron, testosteron, tiroid hormonları, A ve D vitamini reseptörü hücre içinde olan maddelere örnek gösterilebilir.

G_s KENETLİ RESEPTÖRLER

- Adenilat siklazı aktive ederek ATP'den cAMP oluşumunu artırır. cAMP protein kinaz A'yı aktive eder. Beta reseptörler, dopamin-1 reseptörü, 5-HT₁ reseptörleri, TSH, FSH, LH, glukagon ve parathormon reseptörleri örnek gösterilebilir.

G_i KENETLİ RESEPTÖRLER

- Adenilat siklazı inhibe ederek ATP'den cAMP oluşumunu azaltır. cAMP azalması, protein kinaz A enzimini inhibe eder. Alfa₁ reseptör, muskarinik-2-4 reseptörleri, dopamin-2 reseptörü, 5-HT₂ reseptörleri, GABA_A reseptörleri örnek gösterilebilir.

Temel Bilimler 21. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 010

- Fosfolipaz C'yi aktive ederek fosfatidil inositol 4-5-bisfosfatı parçalar. İnositol-3-fosfat (IP₃) ve diasilgliserol (DAG) artar. DAG membranda kalsiyum duyarlı protein kinazı C'yi aktive eder. IP₃ endoplazmik retikulumdaki reseptörlerini uyatarak kalsiyum salgılanmasını artırır. Alfa-1 reseptörü, muskarinik-1-3-5 reseptörleri ve 5-HT₂ reseptörü örnek gösterilebilir.

GUANİLAT SIKLAZ RESEPTÖRLERİ

- ANP ve BNP hücre membranında guanilat siklazı uyatarak hücrede cGMP miktarını artırır. cGMP de protein kinaz G'yi aktive eder.
- Nitrik oksit (NO) sitoplazma bulunan solubl guanilat siklazı aktive ederek hücrede cGMP miktarını artırır. cGMP protein kinaz G'yi aktive eder.

TİROZİN KİNAZ RESEPTÖRLERİ

- Reseptör ve enzimatik aktivite aynı yerde gerçekleşir. İnsülin, IGF-1, EGF, VEGF ve PDGF tirozin kinaz reseptör sistemini kullanan maddelere örnek gösterilebilir.

SİTOKİN RESEPTÖRLERİ (JAK/STAT)

- Sitokinler, interferonlar, büyüme hormonu, prolaktin, eritropoietin, leptin ve G-CSF JAK/STAT (janus kinaz) reseptör sistemini kullanan önemli endojen maddelerdir.

LİGAND BAĞIMLI İYON KANALI RESEPTÖRLERİ

- Etkinin en hızlı başladığı reseptörlerdir. GABA_A ve glisin reseptörleri hücreye klor (anyon) girişini artırır. Nikotinik, 5-HT₃, N-metil-D-aspartat (NMDA), AMPA ve KA reseptörleri katyonik iyon kanalı ile kenetlidir.

KADEMELİ DOZ-YANIT GRAFİĞİ

- Artan konsantrasyonlarda ilaç verilerek agonistin etkisi in vitro olarak ölçülür. Agonist ilaçların E_{max} ve EC₅₀ değerleri kademeli doz-yanıt grafiklerinden bulunur.

KUVANTAL DOZ-YANIT GRAFİĞİ

- Popülasyonda "ya hep ya hiç" şeklindeki ilaç etkileri için in vivo yapılır. İlaçların popülasyonda oluşturdıkları etkilere, yandaki varyasyonları, median terapötik etki (ED₅₀), median toksik etki (TD₅₀), median öldürücü etki (LD₅₀), terapötik indeksleri (LD₅₀/ED₅₀) ve selektivitelerinin frekansını belirlemek için kullanılır. Kuantal doz yanıt grafikleri ile E_{max} belirlenemez.

FULL (TAM) AGONİST

Reseptörlerin yapısal (bazal) aktivitesini artırarak %100 etki oluşturan ilaçlardır.

PARSİYEL AGONİST

- Reseptörlerin yapısal aktivitesini artırarak %100'den daha az etki oluşturlar. Full agonist ile birlikte verildiklerinde full agonistle kompetitif antagonizmaya girerek antagonist etki yaparlar ve full agonistin etkisini azaltırlar.

NÖTRAL (FARMAKOLOJİK) ANTAGONİST

- Reseptörlerin yapısal aktivitesini değiştirmedikleri için tek başlarına etki oluşturmazlar.

İNVERS (TERS) AGONİST

- Reseptörlerin yapısal (bazal) aktivitesini azaltarak agonistin yaptığı etkinin tersini yaparlar. Parsiyel agonist, nötral antagonist ve invers (ters) agonistin ortak özelliği full (tam) agonistlerin etkilerini azaltmalarıdır.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 26

26. Nöron aksiyon potansiyelinin basamakları ile ilgili hangisi doğrudur?

Hiperpolarizasyonda bir kısım potasyum kanalları hâlâ açıktır ve sodyum kanalları dinlenim durumundadır.

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 26. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 014

MUSKARİNİK RESEPTÖRLER

- **M₁ reseptörleri:** Bellek ve öğrenme fonksiyonlarını artırır. Area postremadaki M₁ reseptör uyarısına bağlı özellikle vestibüler kaynaklı bulantı-kusma olur.
- **M₂ reseptörleri:** Kalpteki M₂ reseptör aktivasyonu ile adenilat siklaz inhibisyonuna bağlı cAMP azalır. Bradikardi ve AV iletimde yavaşlama ortaya çıkar.
- **M₃ reseptörleri:** Bronş, barsak, silyer ve sirküler kas gibi düz kasları kasar. Salgıları artırır. Göz içi basıncını azaltır. M₃ reseptörlerini aktive eden ilaçlar damar endotelinden nitrik oksit salgılanmasını artırır ve cGMP-bağımlı indirekt etki ile vazodilatasyon yaparlar.

NORADRENALİN ETKİSİNİN SONLANMASI

- Noradrenalinin etkisinin sonlandırılmasında **primer mekanizma** noradrenalin transporter (NET) ile salındığı nörona presinaptik geri alımdır (**re-uptake 1**). **Kokain**, bazı **antidepresanlar** ve **amfetaminler** re-uptake 1'i inhibe ederler.
- Noradrenalinin küçük bir kısmı sinaptik aralıktan gevreye dokulara pasif difüzyonla alınır. Bu olaya ekstrasöneral re-uptake veya re-uptake 2 adı verilir. Glukokortikoidler re-uptake-2'yi inhibe eder. Fenoksibenzamin re-uptake-1 ve re-uptake-2'yi inhibe eder.

Noradrenalin Re-uptake İnhibitörleri

Re-uptake-1	Re-uptake-2
• Kokain	• Glukokortikoidler
• Amfetamin	• Fenoksibenzamin
• Antidepresanlar	
• Fenoksibenzamin	

Katekolamin Reseptörleri

Reseptör	Mekanizma
• α ₁	• Fosfolipaz C aktivasyonuna bağlı IP ₃ , DAG ve kalsiyum artışı
• α ₂	• Adenilat siklaz inhibisyonuna bağlı cAMP azalması
• β ₁ , β ₂ ve β ₃	• Adenilat siklaz aktivasyonuna bağlı cAMP artışı

PARASEMPATOMİMETİK (KOLİNERJİK) İLAÇLAR

GENEL BİLGİLER

- Muskarinik ve/veya nikotinik reseptörleri kendisi uyarıcı ilaçlara **direkt etkili** asetilkolinesterazı inhibe eden ilaçlara **indirekt etkili** kolinerjik ilaç adı verilir.
- İndirekt ilaçlar hem nikotinik hem de muskarinik etki yaparlar. İndirekt ilacın antimuskarinik etkili atropin ile verilmesi sonucu **yalnızca nikotinik etki** elde edilir. Örneğin önceden atropin verilen hastaya neostigmin verildiğinde **saf nikotinik etki** olur.

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

- Asetilkolin çıkışı olmayan denerve dokularda indirekt ilaçlar etki yapmaz. **Neostigmin** ve **pridostigmin** asetilkolinesterazı inhibe etmelerinin yanında **nikotinik reseptörleri** doğrudan da aktive ettikleri için **denerve dokularda** bu iki ilaç etki yapmaya devam eder.

Parasempatik Sistem ve Kolinerjik İlaçların Etkileri		
Organ veya doku	Etki	Reseptör
• Göz	• Sirküler kasın kasılmasına bağlı miyozis • Silyer kasın kasılmasına bağlı akomodasyon spazmı • Aköz humor drenajındaki artmaya bağlı göz içi basıncında azalma	• M ₃
• Kalp	• Bradikardi ve AV iletimde yavaşlama	• M ₂
• Akciğer	• Bronkokonstriksiyon • Trakeobronşiyal salgı artma • NO aracılı pulmoner vazodilatasyon	• M ₃
• Gastrointestinal sistem	• Mide-barsak hareketlerinde artma • Ter-tükürük salgısında artma	• M ₃
• Genitouriner sistem	• İdrar çıkışında artma	• M ₃
• Penis	• Ereksiyon	• M

DİREKT ETKİLİ KOLİNERJİK İLAÇLAR

BETANEKOL

- Yalnızca muskarinik reseptörleri aktive eden **asetilkolinesteraza dirençli** kolin esteridir. Santral sinir sistemine geçmez. **Nörojenik mesane**, **paralitik ileus** ve diyabetik gastroparazi tedavisinde oral yoldan kullanılır.

KARBAKOL

- Muskarinik ve nikotinik reseptörleri aktive eden **asetilkolinesteraza dirençli** kolin esteridir. **Glokom** tedavisinde lokal kullanılır.

PİLOKARPİN

- Yalnızca muskarinik reseptörleri aktive eden asetilkolinesteraza dirençli alkaloiddir. Santral sinir sistemine geçer. Nikotinik reseptörleri uyarır. Tükürük bezleri üzerinde belirgin etki yapar. Aköz humor drenajını artırır. Sjögren sendromu ile radyoterapiye bağlı **ağız kuruluğunda** (ksero stomi) oral ve **glokom** tedavisinde ve presbiyopide lokal kullanılır.

SEVİMELİN

- Asetilkolinesteraza dirençli santral sinir sistemine geçen selektif **M₂ reseptör agonistidir**. Sjögren sendromu ile radyoterapiye bağlı **ağız kuruluğunda** (ksero stomi) oral yoldan kullanılır.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 33

33. 5-Florourasil hangi enzimi inhibe eder?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ

71

10

ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

KLASİK ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

ALKİLLEYİCİ İLAÇLAR

- Siklofosamid, klorambusil, busulfan, mekloremin, karmustin, lomustin, temozolomid, prokarbazin ve dakarbazin N7 pozisyonundaki guanin en fazla olmak üzere DNA bazlarına kovalent bağlanırlar. Hücre bölünmesinin dönemlerine spesifik etki yapmazlar.
- Meme ve over kanseri gibi solid tümörler ile lösemi gibi hematolojik kanserlerin tedavisinde kullanılırlar. Karmustin, lomustin, temozolomid ve prokarbazin beyin tümörlerinin tedavisinde de verilir.
- Siklofosamid ve klorambusil daha düşük dozlarda romatoid artrit, lupus, Wegener, vaskülit, hemolitik anemi, nefrotik sendrom ve Behçet hastalığında immünsupresan etki için de kullanılır.
- Geç dönemde en önemli yan tesirleri kemik iliği depresyonudur. AML en fazla olmak üzere sekonder kanser gelişimine neden olurlar.
- Siklofosamid akut hemorajik sistite neden olur. Hemorajik sistiti önlemek için bol hidrasyon ve mesna adlı antidot ile birlikte kullanılır.

SISPLATİN / KARBOPLATİN / OKSALİPLATİN

- Alkilleyici ilaçlar gibi DNA üzerinde N7 pozisyonundaki guanine kovalent bağlanırlar. Hücre bölünmesinin dönemlerine spesifik etki yapmazlar. Solid tümör tedavisinde tercih edilirler. Böbrek yetmezliğinde dozları ayarlanmalıdır.
- Sisplatin bulantı-kusma yapıcı etkisi en fazla olan anti-kanser ilaçtır. Doz kısıtlayan yan tesiri nefrotoksistidir. Nefrotoksisteyi önlemek için bol hidrasyon, furosemid veya mannitol ile birlikte amifostin kullanılır.
- Sisplatinin ototoksik ve nörotoksik yan tesirleri de vardır. Ototoksik yan tesirlerini önlemek için sodyum tiosülfat kullanılır.

ANTİMETABOLİTLER

- Folik asit, pürin veya pirimidin sentezini inhibe ederek DNA biyosentezinde spesifik basamakları baskırlar. Hücre bölünmesinde S fazına selektif etki yaparlar. Kemik iliği depresyonuna neden olurlar.

Antimetabolit Antineoplastik İlaçlar

Folik Asit Antimetaboliti	Pürin Antimetaboliti	Pirimidin Antimetaboliti
• Metotreksat	• 6-merkaptopürin	• 5-florourasil
• Pemetreksat	• 6-tioguanin	• Kapesitabin
• Pralatreksat	• Fludarabin	• Sitarabin
• Raltitrekstat	• Kladrabin	• Gemtabin

METOTREKSAT

- Dihidrofolat reduktazı inhibe ederek etki yapan folik asit anti-metabolitidir. Hücre bölünmesinde S fazına selektif etki yapar.
- Oral, parenteral ve intratekal kullanılır. Direnç gelişiminde p-glikoprotein pompasının rolü minimaldir. Nörolojik ve nefrotoksiste dışındaki yan tesirleri lökopeni (kalsiyum folinat) tarafından önlenir.

6-MERKAPTOPÜRİN / 6-TİOGUANİN

- Pürin antimetabolitleridir. S fazına selektif etki yaparlar. Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) ile aktifleşen ön ilaçlardır. Lesch-Nyhan sendromunda aktifleşmelerini sağlayan HGPRT enziminin eksikliğine bağlı etkinlikleri azalır.
- Tiopürin metiltransferaz enzimi (TPMT) genetik olarak kemi veya tam eksik olanlarda kemik iliği depresyonu ve gastrointestinal yan tesir riskleri artar.

FLUDARABİN / KLADRİBİN

Temel Bilimler 33. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 071

5-FLOROURASIL (5-FU)

- Pirimidin anti-metabolitidir. S fazına selektif etki yapar. Timidilat sentezi inhibe ederek timinsiz ölüme neden olur. Yan ömrü 10-15 dakika olduğu için intravenöz yoldan kullanılır. Bazal deri kanseri için lokal formu da vardır.
- Solid tümörlere etkinliği yüksektir. Dihidropirimidin dehidrogenazı (DPYD) eksik olanlarda daha fazla olmak üzere kemik iliği depresyonu ve koroner damarlarda vazospazm yapar.

KAPESİTABİN

- Pirimidin anti-metabolitidir. S fazına selektif etki yapar. 5-florourasile dönüşen ön ilaçtır. Oral yoldan kullanılır. Timidilat sentezi inhibe ederek timinsiz ölüm yapar. Solid tümörlere etkinliği yüksektir.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 58

58. Kan şekeri 475 mg/dL olarak saptanan hastada Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde etmoid sinüslerde opasite gözlenmesi mikroskopik incelemesinde, septasız hif yapıları gözleniyor. Tedavide tercih edilmesi gereken antifungal hangisidir?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ

87

FLUSİTOZİN

- Sitozin permeaz enzimi ile mantar hücresine girerek 5-florourasile dönüşür. Oral ve intravenöz yoldan kullanılır. **Nükleusta timidilat sentezi**ni inhibe eder. Amfoterisin B'nin açtığı porlardan hücre içine girişi kolaylaştırır.
- C.neofomans menenjitinde amfoterisin B ile kombine

Temel Bilimler 58. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 087

TRIAZOLLER (ITRAKONAZOL / FLUKONAZOL / VORİKONAZOL / POSAKONAZOL)

- Hücre membranında **14- α -sterol demetilazı** inhibe ederek **ergosterol sentezini** önlerler. Oral ve intravenöz yoldan kullanılırlar. Santral sinir sistemine en fazla geçen flukonazol daha sonra vorikonazoldur.

Triazolollerin Önemli Özellikleri

Özellik	Triazol
• İnvasif aspergillus tedavisinde ilk tercih	• Vorikonazol
• İnvasif aspergillota etkili olmayan	• Flukonazol
• Mukormikoz tedavisinde kullanılanlar	• Posakonazol ve isavuconazol
• İmmünesuprese hastalarda C.neofomans menenjit profilaksisinde en fazla kullanılan	• Flukonazol

ERİNOKANDİNLER (KASPOFUNGİN / MIKAFUNGİN / ANİDULAFUNGİN / REZAFUNGİN)

- β (1-3) glukoz sentezini inhibe ederek mantar hücre **duvar sentezini** bloke eden peptidlerdir. **Yalnızca invaziv aspergillus ve kandida enfeksiyonlarında intravenöz yoldan kullanılırlar.**

GRİSEOFULVİN

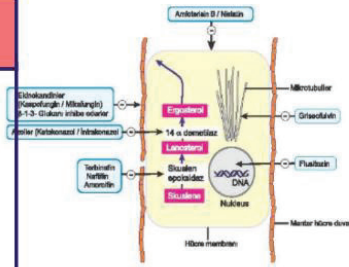
- Beta-tubuline bağlanarak **mitozu inhibe eder**. Yalnızca dermatofitoz tedavisinde **oral yoldan** kullanılır. Keratinden zengin dokulara sekestre olarak sağlam deride mantar enfeksiyonu oluşmasını önler. Sistemik mantarlara ve kandidaya etkinlik göstermez.

ALİLAMİNLER (TERBİNAFİN)

- Hücre membranında **skualen epoksidazı** inhibe ederek **ergosterol sentezinin** erken basamağını bloke eder ve skualen birikimine eden olur. Dermatofitoz tedavisinde oral veya lokal kullanılır. Sistemik mantarlara ve kandidaya etkinlik göstermez.

NISTATİN

- Mantar hücre membranında **ergosterole bağlanarak por açar**. Orofaringeal ve vajinal kandida gibi lokalize kandida enfeksiyonlarında **yalnızca lokal** kullanılır. Dermatofitoz ve sistemik mantarlara etki yapmaz. Gebelerde uygundur.



Şekil: Antifungal ilağın Etki Mekanizması

ANTİPROTOZOAL İLAÇLAR

ANTİMALARYAL İLAÇLAR

- Sıtma tedavisinde kullanılan ilaçlar karaciğerde hipnozoid forma etkili olan **doku şizontosidler**i, eritrositlerdeki parazitlere etkili olan **kan şizontosidler**i ve seksüel formlarını öldürerek bulaşmayı önleyen **gametositler** olarak sınıflandırılabilir.
- Primakin dışında** antimalaryal ilaçlar kan şizontosididir. **Primakin** P.vivax ve P.ovale'nin **karaciğerdeki hipnozoid formlarına** etkili tek antimalaryal ilaçtır. Gametositlere etkili ilaçlar artemisinin, atovakuon ve primakindir.

KLOROKİN

- Antimalaryal, antiemibik ve antiinflamatuvar etkili bir ilaçtır. Kan şizontosididir. Karaciğerdeki hipnozoid formlara ve gametositlere etki yapmaz. **Hemoglobin (hem) metabolizmasını inhibe eder.**
- Retina gibi **melaninden zengin dokulara** sekestre olur. P.vivax ve P.ovale tedavisinde radikal tedavi için karaciğerdeki hipnozoid forma etkili **primakin ile kombine** kullanılır.
- Karaciğerdeki amip apsesinde, romatoid artrit, SLE ve Sjögren sendromunda da yararlıdır. Tam ve hızla emildiği için **kolonik amibiyazis tedavisinde kullanılmaz**. **Pigmenter retinopati** yapar; görme keskinliği takip edilmelidir.

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 101

101. Topikal permetrin uygulanamayan uyuz hastasında en uygun tedavi seçeneği hangisidir?
İvermektin

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®

FARMAKOLOJİ

77

GENETİK POLİMORFİZM

PLAZMA KOLİNESTERAZ POLİMORFİZMİ

- Eksikliğinde **süksinilkolinin** **uzamış apne** ve miyoküyumun paralizisi yapıcı etkisinde artış olur.

CYP2D6 POLİMORFİZMİ

- Genetik olarak olmayanlarda veya eksik olanlarda **kodein** morfine dönüşemeyeceği için analjezik etkisi azalır. CYP2D6 enzimi fazla olanlarda daha fazla morfine dönüşeceği için solunum depresyonu riski artar.

CYP2C19 POLİMORFİZMİ

- Genetik olarak olmayanlarda veya eksik olanlarda **klodidogrel** aktif ilaç haline gelemeyeceği için etkinliği azalır.

DİHİDROPRİMİDİN DEHİDROGENAZ (DPYD) POLİMORFİZMİ

- Genetik olarak olmayanlarda veya eksik olanlarda **5-fluorourasilin** metabolizması azalacağı için miyelosupresyon, nörotoksikite, el-ayak sendromu ve koroner damarlarda vazospazm gibi yan tesirleri artar.

TIYOPÜRİN METİLTRANSFERAZ POLİMORFİZMİ (TPMT)

- **Azatioprin**, **6-merkaptopürin** ve **6-tioguaninin** faz II metabolizmasında rol alır. Tiyopürin metiltransferaz enzimi genetik olarak eksik olanlarda bu ilaçların yan tesirleri artar.

URİDİN 5'-DİFOSFOGLUKURONİZLİ TRANSFERAZ-1 (UGT1A1) POLİMORFİZMİ

- UGT1A1 eksikliğinin olduğu **Gilbert sendromunda** **irinotekanin** nötropeni ve diyare riski artar.

GLUKOZ 6-FOSFAT DEHİDROGENAZ POLİMORFİZMİ

- Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda **kloroldin**, **primakin**, **kinin**, **rasburikaz**, **dapson**, **sulfonamid**, **ko-trimoksazol**, **kloramfenikol**, **nitrofurantlin** ve **nalidiksik asit** gibi bazı ilaçlar hemolitik anemi yapar.

POLİGENİK POLİMORFİZM (CYP2C9 VE VKORC1)

- **Varfarin** doz gereksinimi VKORC1 ve CYP2C9 enzimlerindeki genetik farklılığa bağlı olarak bireyler arasında 20 kattan fazla farklılık gösterebilir. Varfarin dozu VKORC1 ve CYP2C9 enzim düzeyine göre ayarlanmalıdır.

ORGANİK KATYON TRANSPORTER (OCT1) POLİMORFİZMİ

- OCT1 polimorfizminde **metforminin** laktik asitidoz riski artar.

RYANODİN (RYA) RESEPTÖRLERİNDE MUTASYON

- **Malotan** ve **süksinilkolin** ryanodin reseptörlerinde mutasyon varlığında ateş ve konvülsiyon bulguları ile karakterize malign hipertermi yapar. Tedavide ryanodin reseptörlerini bloke eden **dantrolen** kullanılır.

POTASYUM KANALLARINDA POLİMORFİZM

- **Makrolidler**, florokinolonlar ile sınıf IA ve sınıf III antiaritmik ilaçların QT uzaması (torsades de pointes) yapma riski daha da artar.

GENETİK İLÜSKİLİ HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARI

- HLA-B (15:02) polimorfizminde **karbamazepin**, HLA-B (58:01) polimorfizminde **allopurinol**, HLA-B (57:01) polimorfizminde **abakavirin** deri reaksiyonu ve Stevens Johnson sendromu riski artar.

Klinik Bilimler 101. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 077

EKTOPARAZİTLERE KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR

- **Permetrin** bitlenme ve uyuz tedavisinde lokal kullanılır. **İvermektin** GABA ve glutamat aracı klörür kanallarını aktive eder. **Uyuz tedavisinde oral, bitlenme ve akne rosacea tedavisinde lokal** kullanılır.

İMMUNMODÜLATÖRLER

İMİKÜİMOD

- **İmmunomodülatör** etkili anti-viral ilaçtır. Human papillom virüse bağlı **kondiloma aküminata tedavisinde** lokal kullanılır.

TAKROLİMUS / PİMEKROLİMUS

- Kalsinörin fosfatı inhibe ederler. Atopik dermatit ve psöriyazis tedavisinde lokal kullanılırlar.

AKNE TEDAVİSİ

- **Benzoil peroksit** ve **azelaik asit**, retinoik asit derivesi **adapalen** ve **tazaroten** akne tedavisinde lokal kullanılır. İzotretinoin kistik akne tedavisinde **oral** ve **lokal** yoldan kullanılan vitamin A analogudur.

ORAL İZOTRETİNOİN

- Cilt kuruluğu, kaşıntı, korneal opasite, psödotümör serabri, alopesi, inflamatuvar barsak hastalığı ve anoreksi gibi yan tesirlere neden olur. Karaciğer transaminazlarını, LDL-kolesterolü ve trigliseridi artırır. Gebelik kategorisi X'dir. İlaç bırakıldıktan sonra **en az 1 ay** hamile kalınmamalıdır.

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 111

111. Kilo kaybı ve BT'de ince bağırsakta kitle saptanan, kitlede GA-68 Dota tutulumu görülen hastada en uygun tedavi nedir ?

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 055

AKROMEGALİ TEDAVİSİ

OKTREETİD / LANREETİD / PASİREETİD / REOTİDLER

- Somatostatin analoglarıdır. Büyüme hormonu salgısını azaltarak akromegali tedavisinde kullanılırlar. Akromegali dışında **karsinoid sendrom**, **ACTH-salgilayan tümör** (Cushing hastalığı), gastrinoma ve özefagus varis kanamasında subkutan yoldan kullanılırlar.

BROMOKRİPTİN / KABERGOLİN

- Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan sentetik ergot türevi ilaçlardır. Büyüme hormonu ve prolaktin salgısını azaltırlar. **Parkinson hastalığı**, **akromegali** ve **hiperprolaktinemi** tedavisinde kullanılırlar.

PEGVİSOMANT

- Büyüme hormonu reseptör antagonistidir. Akromegali tedavisinde subkutan kullanılır. **Adenomun büyümesine** neden olur. Büyüme hormonu salgılanmasını azaltmaz, aksine artırabilir.

GnRH AGONİSTLERİ (LÖPROLİD / GOSARELİN / NAFARELİN / RELİNLER)

- GnRH reseptörlerine agonist etki yaparak 1-7-10 gün gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını artırır. 10 günden sonra reseptörlerde duyarısızlaşmaya bağlı gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını azaltarak **tıbbi kastrasyon** yaparlar.
- Santral erken puberte**, kontrollü over stimülasyonu, endometriyozis, uterus miyomlarının küçültülmesi, **prostat kanseri** ve **meme kanserinde** parenteral yolla kullanılırlar.

GnRH RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ (GANİRELİKS / SETRORELİKS / DEGARELİKS / ABARELİKS)

- GnRH reseptörlerini bloke ederek kullandıktan sonra androgen gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını baskırlar. Elagoliks endometriyozis ve uterus miyomunun küçültülmesi, relugoliks prostat kanseri tedavisinde oral yoldan kullanılır.
- Ganireliks ile setoreliks erken LH piki olan infertil kadınlarda kontrollü over stimülasyonunda degareliks ve abareliks **ilerlemiş prostat kanserinde** daha fazla tercih edilir.

PROLAKTİN

- JAK/STAT reseptör sistemini kullanan peptid yapıları ön hipofiz hormonudur. Dopamin prolaktin salgısını azaltırken TRH artırır.

MAKOLOJİ

55

Hiperprolaktinemi Yapan Önemli İlaçlar

İlaç Grubu	İlaç Örnekleri
• Antihipertansif ilaçlar	• Reserpin / Metildopa / Kalsiyum kanal blokörleri
• Antipsikotik ilaçlar	• Haloperidol / Klorpromazin / Risperidon / Olanzapin
• Antidepresan ilaçlar	• Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri
• Gastrointestinal sistem ilaçları	• Metoklopramid / Domperidon / Proton pompa inhibitörleri
• Diğer ilaçlar	• Östrojenler / Narkotik analjezikler

HİPERPROLAKTİNEMİ TEDAVİSİ

BROMOKRİPTİN / KABERGOLİN

- Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan sentetik ergot türevi ilaçlardır. Büyüme hormonu ve prolaktin salgısını azaltırlar. **Parkinson hastalığı**, **akromegali** ve **hiperprolaktinemi** tedavisinde kullanılırlar.

KİNAGOLİD

- Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan non-ergot ilaçtır. Prolaktin ve ACTH salgısını azaltır. Hiperprolaktinemi ve Cushing hastalığında kullanılır.

ATOSİBAN

- Oksitosin reseptörlerini bloke eder. Erken doğum eylemini önlemek (tokolitik etki) için intravenöz infüzyon yoluyla kullanılır.

VAZOPRESİN VE ANALOGLARININ KULLANIMI

- Vazopresin ve analogları klinikte düz kaslardaki V_1 , böbrekteki V_2 ve böbrek dışındaki V_2 reseptörlerini uyarmak için kullanılırlar. Vazopresin ve analogları **nefrojenik diabetes insipidus tedavisinde kullanılmazlar**.
- Nefrojenik diabetes insipidus tedavisinde **flazidiler** tercih edilir. Indometazin ve ibuprofen gibi NSAİ ilaçlar da yararlıdır.

Vazopresin ve Analoglarının Önemli Kullanımları		
V_1 Uyarsı	Renal V_2 Uyarsı	Ekstrarenal V_2 Uyarsı
• Özefagus varis kanaması	• Santral diabetes insipidus	• Hemofili A
• Divertiküle bağlı kanama	• Primer enurezis nokturna	• Tip 1 von Willebrand hastalığı
• Septik şok		
• Hemorajik şok		
• Postoperatif ileus		

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 118

118. Tekrarlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve eklem ağrısı ile gelen ve FMF tanısı konulan hastaya kolşisin başlanıyor. Maksimum doz düzenli kolşisin altında atakları devam eden hastaya verilmesi gereken tedavi hangisidir?

İLGİLİ NOTLAR

42

FARMAKOLOJİ



SELEKTİF COX-2 İNHİBİTÖRLERİ

- COX-2 selektivitesi arasında selekoksib = diklofenak = meloksikam = etodolak < valdekoksisib < rofekoksib < lumarikoksib = etorikoksib ilgisizidir.
- Gastrik yan tesirleri çok düşüktür. Prostaglandin sentezini azaltarak kalp yelmezliği, miyokart enfarktüsü ve tromboz riskini azaltır.

PROBENESİD / SULFINPİRAZON / BENZBROMARON / LESİNURAD

- Böbreklere ürik asidin geri alımını inhibe ederek **ürükozürlük** etki yaparlar. Antiinflamatuar etkileri yoktur. Akut ataktan 2-3 hafta sonra başlanırlar.
- Lesinurad** ürik asit transporter-1 (URAT-1) ve organik anyonik transporter-4'ü (OAT-4) inhibe ederek idrar ile ürik asit atılımını artıran **ürükozürlük** bir ilaçtır.

ALLOPURİNOL / FEBUKSOSTAT

- Ksantin oksidazı inhibe ederek **ürük asit** sentezini azaltırlar. Allopurinol pürin yapısı, feboksostat non-pürin yapısıdır. Gut profilaksisinde kullanılırlar. Gut ataklarında verilmeyiz. HLA-B polimorfizmi olanlarda daha fazla olmak üzere Steven Johnson sendromu yapabilirler.

RASBURİKAZ / PEGLOTİKAZ

- Ürik asidi allantoina parçalayan plazma **ürat oksidaz enziminin** rekombinant formundadır. Ürik asit düzeyi yüksek kronik gutta olan ve klasik gut ilaçlarına dirençli akut gut ataklarında kullanılır.

KOLŞİSİN

- Bütisel bir ilaçtır. **Kan ürik asit düzeyini düşürmez**. Tubüline bağlanarak **mikrotübüllerin polimerizasyonunu**, mitozu, lökosit migresyonunu ve fagositozu inhibe eder.
- Gutun hem akut ataklarında hem de profilaksisinde kullanılır. Familial Akdeniz ateşi (FMF), Behçet hastalığı, perikardit ve miyokart enfarktüsü, stroke ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için de verilir.

Klinik Bilimler 118. soru

Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 042

- Anakina IL-1 reseptörünü inhibe eder. Kanakinumab IL-1β antikorudur. Rilonasept IL-1β füzyon proteinidir. Ürik asit metabolizmasını doğrudan etkilemezler. Kan ürik asit düzeyini azaltmazlar.
- IL-1 yolunu inhibe eden ilaçlar, nonsteroidal antiinflamatuar ve kolşisin kombinasyonuna **dirençli akut gut ataklarında** kullanılırlar. Gut profilaksisinde de yararlı olabilirler. Romatoid artrit, FMF ve psöriyatik artrit tedavisinde kullanılırlar.

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 119

119. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ajanlardan hangisinin etki mekanizması farklıdır?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ

69

TERİFLUNOMİD

- Dihidroorotat dehidrogenazı inhibe eden primidin anti-metabolitidir. Multipl skleroz tedavisinde oral yoldan kullanılır.

Multipl Skleroz Tedavisinde Antikorlar

Antikor	Inhibe Edilen Molekül
• Natalizumab	• Alfa ₄ -integrin
• Rituksimab / Ocrelizumab /	• CD20

Klinik Bilimler 119. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 069

ETANERSEPT / INFILIKSİMAB / ADALİMUMAB / SERTOLİZUMAB / GOLİMUMAB

- Etanersept **TNF_α** füzyon proteini diğerleri TNF_α antikordur. Romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, psöriyazis, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde kullanılır. Chron hastalığında fistül varlığında ilk tercih ilaçlardır.
- Tüberküloz reaktivasyonu yapabilirler. Multipl sklerozda kullanılan uygun değildir.

TOSİLİZUMAB / SARİLUMAB

- IL-6 reseptör (IL-6R) antikordur.** Primer endikasyonları romatoid artrit.

SİLTUKSİMAB

- IL-6 antikordur. HIV ve HHV-8 negatif idiopatik Castleman hastalığında kullanılır.

RİTUKSİMAB

- B-lenfosit yüzeyinde bulunan **CD20 proteinine** bağlanan antikordur. Romatoid artrit, SLE, multipl skleroz, CD20 pozitif KLL ve non-Hodgkin lenfoma tedavisinde parenteral kullanılır. **Hepatit B reaktivasyonuna** en sık neden olan biyolojik moleküllerdendir.

OCRELİZUMAB

- B-lenfosit yüzeyinde bulunan **CD20 proteinine** bağlanan antikordur. Multipl skleroz tedavisinde kullanılır. Aktif hepatit B geçirenlerde kullanılmaz.

ABATASEPT / BELATASEPT

- Endojen ligand CTLA-4 içeren T lenfositte **CD80 ve CD86'ya** bağlanan füzyon proteinleridir. Abatasept romatoid artrit tedavisinde, belatasept böbrek transplantasyonunda reddi engellemek için kullanılır.

BELİMUMAB

- B-lenfosit stimülatör (**BlyS**) antikordur. **SLE tedavisinde** intravenöz infüzyonla kullanılır.

USTEKİNUMAB

- IL-12 ve IL-23 antikordur.** Psöriyazis, üseratif kolit ve Chron hastalığında kullanılır.

BİMEKİZUMAB

- IL-17A ve IL-17F antikordur. Plak psöriyazis, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde kullanılır.

APREMİLAST

- Fosfodiesteraz-4 enzimini selektif inhibe eder. Psöriyazis, psöriyatik artrit ve atopik dermatit tedavisinde oral veya lokal yoldan kullanılır.

Psöriyazis Tedavisinde Kullanılan Antikorlar

Antikor	Bağlandığı Molekül
• İnfiliksımab, adalimumab, sertolizumab ve golimumab	• TNF _α
• Ustekinumab	• IL-12 ve IL-23
• Sekukinumab, bimekizumab ve iksekizumab	• IL-17A
• Brodalumab	• IL-17AR
• Guselkumab, risankizumab ve ilıdrakizumab	• IL-23
• Spescolimab	• IL-36R

Inflamatuvar Barsak Hastalıklarında Antikorlar

Antikorlar	Mekanizma
• İnfiliksımab / Adalimumab / Sertolizumab / Golimumab	• TNF _α antikori
• Natalizumab	• Alfa ₄ -integrin antikori
• Vedolizumab	• Alfa ₄ -beta ₂ -integrin antikori
• Ustekinumab	• IL-12 ve IL-23 antikori
• Risankizumab / Mirikizumab	• IL-23 antikori

BEVACİZUMAB / RANİBİZUMAB / BROLUCİZUMAB / AFLİBERSEPT

Aflibersept VEGF füzyon proteini diğerleri VEGF-A antikordur. Yaşlanmaya bağlı maküler dejenerasyon, diyabetik retinopati ve makula ödeminde **intravitreal** verilirler. **Bevacizumab ve aflibersept** aynı zamanda kolorektal kanser gibi birçok kanser tedavisinde sistemik kullanılır.

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 132

132.Yüksekten düşme sonrası iki kostada kırık olan hastaya bupivakain sonrası kardiyak arrest geliyor. Bu hastada sonraki en uygun yaklaşım hangisidir?

İLGİLİ NOTLAR

32

FARMAKOLOJİ

DEKSEMETOMİDİN

- Santral sinir sisteminde klonidin gibi adrenerjik α_2 -reseptörlere **agonist** etki yapar. Hipnosedatif ve analjezik etkisinden dolayı preanestezik medikasyonda parenteral kullanılır. Yüksek dozda bile tam bir narkoz hali oluşturmaz. Sedatif ve analjezik etkisini α_2 -reseptör antagonisti yohimbine önler.

LİDOKAİN

- Orta etkili süreli amid yapılı lokal anestetiktir. İnfiltrasyon anestezisi, intravenöz regional anestezisi (RIVA) ve yüzeysel anestezisi gibi lokal anestezinin hemen hemen **tüm tiplerinde** kullanılır.

PRİLOKAİN

Klinik Bilimler 132. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 032

BUPIVAKAİN

- Uzun etkili duyuşal sinirlere daha selektif amid yapılı lokal anestetiktir. Aritmi ve kardiyak arrest gibi **kardiyotoksik yan tesirleri** en fazla yapan lokal anestetiktir. Kardiyotoksik ve nörolojik yan tesirlerini geri çevirmek için **intravenöz lipit infüzyonu** kullanılır.

ETİDOKAİN

- Diğer lokal anesteziklerden farklı olarak motor sinirlere duyuşal sinirlere göre daha güçlü bloke eder (**ters diferansiyel blok**).

MEPIVAKAİN

- Fetus tarafından yavaş metabolize edildiği için **obstetrik için yapılan epidural anestezide tercih edilmez**.

PROKAİN

- Etki süresi en kısa, etki gücü en zayıf ve en fazla alerji** yapan ester yapılı lokal anestetiktir.

Lokal Anesteziklerin Önemli Özellikleri	
Önemli özellik	Lokal Anestezikler
Yarı ömrü en uzun olanlar	Levobupivakain, ropivakain, bupivakain, tetrakain
Intravenöz regional anestezide (RIVA) en fazla tercih edilenler	Prilokain, lidokain

KOKAİN

- Vazokonstriktör özelliğinden dolayı içerisine **adrenalin katılmadan** topikal kullanılan orta etkili ve potansi düşük ester yapılı lokal anestetiktir.

NARKOTİK (OPIOİD) ANALJEZİKLER

BENZOKAİN

- Asit yapılı** yalnızca **yüzeysel anestezide** kullanılan ester yapılı lokal anestetiktir.

GENEL BİLGİLER

- Etkilerini mü, delta, kappa, sigma ve epsilon reseptörleri üzerinden yaparlar. Opiyat ilaçlar μ (mü), δ (delta) ve κ (kappa) reseptörlerine agonist, parsiyel agonist, antagonist veya karma etki yapabilirler.

TETRAKAİN

- Ester yapılı olmasına karşın güçlü ve uzun etkili lokal anestetiktir.

FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

- Opiyat ilaçların μ (mü), δ (delta) ve κ (kappa) reseptörlerine bağlı **ortak etkileri** analjezidir. Öfori, bağımlılık, konstipasyon ve solunum depresyonu **mü reseptör uyarısına** bağlı önemli etkilerdir.

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 142

142. Dışkıısında *Strongyloides stercoralis* ve *Giardia intestinalis* saptanan hastada en uygun tedavi hangisidir?

İLGİLİ NOTLAR

88

FARMAKOLOJİ

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

ARTEMİSİNİN / ARTESUNAT

- Yarı ömürleri 30 dakika ile 2-3 saat arasında değişir. Bu yüzden **sıtma profilaksisinde tercih edilmezler**. Kandaki şizontosid ve gametositlere etki yapmalarına karşın karaciğerdeki hipnozoid formlara etkisizdirler. Komplike olmayan *Pfalciparum* tedavisinde öncelikle tercih edilirler.

KİNİN / KİNİDİN

- Kan şizontosidler. Karaciğerdeki hipnozoid formlara etkisizdirler. Şiddetli *Pfalciparum* tedavisinde kullanılırlar. Profilaktik amaçlı verilmezler.

MEFLOKİN

- Kan şizontosididir. Karaciğerdeki hipnozoid formlara etkisizdir. Yarı ömrü yaklaşık 20 gün olduğu için klorokine dirençli *Pfalciparum* profilaksisinde sık kullanılan ilaçlardan biridir.

PRİMAKİN

- Karaciğerdeki **hipnozoid forma etkili tek ilaçtır**. Kanda şizontosid formlara etkili değildir ama gametositlere etki yapar. Primer olarak *Evivax* ve *Evalemin* **radikal tedavisinde** kullanılır. **Klorokine dirençli *Pfalciparum* tedavisinde kullanılmaz.**

ATOVAKUON

- Mitokondriyal **elektron transportunu** inhibe eden ubikinin benzeri etkiye sahip bir ilaçtır. Kan şizontosididir. Karaciğerdeki hipnozoid forma etkili değildir. Atovaquon + proguanil klorokine dirençli *Pfalciparum* profilaksisinde kullanılır.

FOLAT ANTAGONİSTLERİ (PROGUANİL / PRİMETAMİN / SULFADOKSİN)

- Primetamin** ile ön ilaç olan **proguanil dihidrofolat reduktazı** ve **sulfadoksın dihidropteroat sentetazı** inhibe ederek folik asit sentezini baskılar. Kandaki şizontosid formlara etkili olmalarına karşın karaciğerdeki hipnozoid formlara etki yapmazlar.

DOKSİSİKLIN

- Kan şizontositidir. Klorokine dirençli şiddetli *Pfalciparum* sıtma tedavisinde ve profilaksisinde kullanılır. Gebelerde ve 8 yaşın altındaki hastalarda kullanılmaz.

AMİBİYASIS TEDAVİSİ

- Metronidazol, ornidazol ve tinidazol** E. Histolytica'ya bağlı hem amibik kolit hem de amibik karaciğer apsesinde kullanılmalarına karşın amibik kolitte etkileri sınırlıdır. Amibik kolite kolona (lümene) etkili ilaçla kombine kullanılırlar.

- Diloksanid furoat, iyodokinol, paramomisin, dakarbidia veya edinetimida** **ulcerosa kolonda etki**

Klinik Bilimler 142. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 088

GIARDİYASIS TEDAVİSİ

- İlk tercih **metronidazol, ornidazol veya tinidazol**dur. Hasta gebeyse **oral paramomisin** verilir. Metronidazole dirençli olgularda **nitazoksanid** tercih edilir. **Nitazoksanid** aynı zamanda AIDS'li hastalarda görülen **C.parvum** tedavisinde de **ilk tercih** ilaçtır.

AKUT TOKSOPLAZMA TEDAVİSİ

- Primetamin + sulfadiazin + folinik asit veya primetamin + klindamisin + folinik asit kombinasyonu ilk tercihtir. Hasta gebeyse spiramisin, AIDS'li ise ko-trimoksazol + klindamisin verilir. Toksooplazma profilaksisinde ko-trimoksazol kullanılır.

PNÖMOSİSİS JİROVECI PNÖMONİSİ

- CD4+ 200/mm³'nin altındaki AIDS'li hastalarda pnömösisis jiroveci profilaksisinde ve tedavisinde ilk tercih **ko-trimoksazol'dur**.

LAYŞMANİYASIS TEDAVİSİ

- Viseral veya kutanöz layşmaniyasıs tedavisinde ilk tercih **sodyum stiboglukonat ve meglümün antimonyat** gibi 5 değerli antimon bileşikleridir. Beş değerli antimonlara dirençli kutanöz ve visceral layşmaniyasıs tedavisinde **oral kullanılan tek ilaç miltefosindir**.
- Viseral layşmaniyasıs tedavisinde 5 değerli antimonlara direnç varlığında veya bu ilaçların yan tesir yapması durumunda **lipozomal amfoterisin B, paramomisin veya pentamidin** kullanılabilir.

BATİ AFRIKA UYKU HASTALIĞI (TRİPANOSOMİYASIS)

- T.brucei gambiense bağlı Batı Afrika uyku hastalığının **erken dönemlerinde pentamidin veya suramin** kullanılır.
- Ornitin dekarboksilazı** inhibe eden **eflornitin** T.brucei gambiense bağlı Batı Afrika uyku hastalığının **hem erken hem de santral sinir sistemi tutulumu olan geç döneminde** etkilidir. Eflornitin aynı zamanda **fasiyal hirsütizm** tedavisinde lokal kullanılır.
- Batı Afrika uyku hastalığının geç döneminde **melaarsapol ve nifurtimoks** da kullanılır. **Feksidinidazol** Batı Afrika uyku hastalığının hem erken hem de santral sinir sistemi tutulumu olan geç döneminde etkili olan oral yoldan kullanılan ilk ilaçtır.

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 142

142. Dışkıında *Strongyloides stercoralis* ve *Giardia intestinalis* saptanan hastada en uygun tedavi hangisidir?

TUSEM®

FARMAKOLOJİ

89

- **Melarsaprol** aynı zamanda *T.brucei* rhodense bağlı **Doğu Afrika uyku hastalığının** santral sinir sistemi tutulumu olan **geç döneminde** de kullanılır.

DOĞU AFRIKA UYKU HASTALIĞI (TRİPANOSOMİYASİS)

- *T.brucei* rhodense bağlı Doğu Afrika uyku hastalığının **erken dönemlerinde** pentamidin veya suramin kullanılır.
- Doğu Afrika uyku hastalığının santral sinir sistemi tutulumu olan geç dönemlerinde **melarsaprol** tercih edilir. Melarsaprol aynı zamanda Batı Afrika uyku hastalığının geç döneminde de verilir.

AMERİKAN TRİPANOSOMİYASİSİ (CHAGAS HASTALIĞI)

- *T.cruzi*'nin neden olduğu Chagas hastalığında en sık kullanılan ilaçlar **benzidazol** ve **nifurtimoks**dur. Nifurtimoks aynı zamanda geç dönem Batı Afrika uyku hastalığında da kullanılır.

Protozoa Hastalıklarının Tedavisi		
Etken / Hastalık	İlk Sıra İlaçlar	Alternatif İlaçlar
• B.microti	• Klindamisin + kinin	• Azitromisin + atovaquon
• B.coli	• Tetrasiklin	• Metronidazol
• C.parvum	• Paramomisin	• Azitromisin
	• Nitazolanid	

ANTİHELMİNTİK İLAÇLAR

MEBENDAZOL

- Beta-tubuline bağlanarak **mikrotübül sentezini** inhibe eder. Askaris, *T.trichiura*, *A.duodenale*, *N.americanus*, *T.spiralis* ve *E.vermicularis* gibi nematotların tedavisinde **ilk tercih ilaçlar mebendazol veya albendazoldur.**

ALBENDAZOL

- Beta-tubuline bağlanarak **mikrotübül sentezini** inhibe eder. Askaris, *T.trichiura*, *A.duodenale*, *N.americanus*, *T.spiralis* ve *E.vermicularis* gibi nematotların tedavisinde **ilk tercih ilaçlar mebendazol veya albendazoldur.**
- Kist hidatik ve *T.soliuma* bağlı sistiserkozis tedavisinde **ilk tercihtir.** *T.soliuma* bağlı sistiserkozis ve kist hidatik tedavisinde alternatif **prazikuanteldir.**

TRİKLABENDAZOL

- Mikrotübül sentezini inhibe eder. **E.hepatika tedavisinde ilk tercihtir.** Ehepatika tedavisinde alternatif ilaç **bithinoldur.**

PİRANTEL PAMOAT

- Asetilkolin salgısını artırır ve asetilkolinesterazı inhibe eder. Artan asetilkolin, kolinerjik reseptörleri aktive ederek **depolarizasyona bağlı spastik felç yapar.** Asetilkolin reseptörlerini bloke ederek felç yapan **piperezin ile birlikte kullanılmaz.**

Klinik Bilimler 142. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 089

IVERMEKTİN

- GABA ve glutamat-aracılı klor kanallarını aktive eder. Nematot, filarya ve uyuz tedavisinde **oral** bitlenme tedavisinde lokal kullanılır.
- **O.volvulus** ve **S.stercoralis** tedavisinde **ilk tercihtir.** *W.bancrofti*, *loa loa*, *B.malayi* ve tropikal eozinofili tedavisinde **dietilkarbamazinin alternatiftir.**
- **Uyuz tedavisinde oral verilen tek ilaçtır.** Bitlenme ve akne *rosacea* tedavisi için lokal kullanılır.

NİKLOZAMİD

- Oksidatif fosforilasyonu inhibe ve ATP'az aktivitesini stimüle eder. Helminthin glukoz alımını da engeller. *T.saginata*, *T.solium*, *D.latum* ve *H.nana* gibi **sestotların** tedavisinde **ilk tercih ilaçlar niklozamid ve prazikuanteldir.**

PRAZİKUANTELE

- Helminth membranının **kalsiyuma geçirgenliğini artırır.** Kalsiyum girişinde artmaya bağlı paraliz yapar. *T.saginata*, *T.solium*, *D.latum* ve *H.nana* gibi **sestotların** tedavisinde **ilk tercih ilaçlar niklozamid ve prazikuanteldir.**
- **Şistozomiyosisin** tüm tiplerinin tedavisinde **ilk tercihtir.** *C.sinensis* ve *P.westermani* gibi trematotlara karşı öncelikle tercih edilir. Ehepatika ve nematotlara etki yapmaz.

DİETİLKARBAMAZİN

- Filaryalarda araşidonik asit metabolizmasını inhibe ederek paraziti immün ataklara duyarlı duruma getirir. **W.bancrofti**, **Loa loa**, **Brugia malayi** ve tropikal eozinofili tedavisinde **ilk tercihtir.**

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 182

182. Depolarizan etkili nöromusküler blokör hangisidir?

İLGİLİ NOTLAR

22

FARMAKOLOJİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

RAMELTEON / TASİLMELTEON

- Melatonin MT₁ ve MT₂ reseptörlerine agonist etki yaparlar. Uykuya dalma sorunu olan hastalarda **insomnia** tedavisinde kullanılırlar.

SUVOREKSANT / LEMBOREKSANT / DARİDOREKSANT

- Oreksinin OX₁ ve OX₂ reseptörlerini inhibe ederler. Uykunun başlatılması ve sürdürülmesi sorunu olanlarda **insomnia** tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

BARBİÜRATLAR

- GABA_A reseptörleri ile pozitif allosterik etkileşmeye girerek Cl⁻ iyon kanallarının açık kalma süresini uzatırlar. Ortamda GABA olmasa da GABA_A reseptörlerini aktive ederler. GABA_A reseptörlerini uyarmazlar. Doz-yanıt eğrileri dik, güvenlik indeksleri dar, **bağımlılık ve yoksunluk krizi riskleri yüksektir. Porfiriyada kontrendikedirler.**
- Yarı ömrü en kısa metoheksital daha sonra tiyopentaldir. Yarı ömrü en uzun barbitürat **fenobarbitaldir. Fenobarbital zehirlenmesinde idrarın alkali yapmak için sodyum bikarbonat** kullanılır.

İSKELET KASLARINI GEVŞETEN İLAÇLAR

NÖROMÜSKÜLER BLOKÖR İLAÇLAR

- İskelet kaslarındaki nikotinik reseptörleri kompetitif (non-depolarizan) veya depolarizan bloke ederler. Genel anesteziye çözümlü felç etmek için intravenöz yoldan kullanılırlar.

KOMPETİTİF (NON-DEPOLARİZAN) NÖROMÜSKÜLER BLOKÖRLER

- İskelet kaslarındaki nikotinik reseptörleri bloke ederek **periferik etki** ile iskelet kaslarını gevşetirler. **Panküronyum, veküronyum, roküronyum** ve pipéküronyum aminosteroid yapıdadır. Aminosteroid yapı olanlar **histamin salgılanmasına neden olmaz.** Aminosteroid yapı ilaçların yaptığı felci **sugammadeks** selasyonla geri çevirir.

KOMPETİTİF NÖROMÜSKÜLER BLOKÖRLERİN ETKİLERİNİN GERİ ÇEVİRLMESİ

- Yaptıkları iskelet kası gevşemesini **neostigmin** ve **edrofonyum** gibi beyne geçmeyen antikolinesterazlar geri çevirir.
- Gantaküryumun** yaptığı iskelet kası felcini neostigmin dışında **L-sistein uygulaması** da geri çevirir.

SUGAMMEDEKS

- Roküronyum ve veküronyum gibi **aminosteroid yapı** nöromusküler blokör ilaçlarla selasyon yaparak kimyasal antagonizmaya girer. Otonomik yan tesir yapmadan steroid yapı ilaçların etkisini geri çevirir.

ATRAKÜRYUM

- Kan pH'sında **Hoffman reaksiyonu** ile uzun etkili ladanazin metabolitine spontan metabolize olur. Metaboliti laudanazin santral sinir sistemine geçerek konvülsiyon yapar.

MİVAKÜRYUM

- Plazma kolinesterazları tarafından metabolize edilir. Kolinesterazı olmayanlarda uzamış apne yapar. **Etki süresi kısadır.**

PANKÜRONYUM / ROKÜRONYUM / VEKÜRONYUM

- Histamin salgılanmasına **neden olmayan** aminosteroid yapı ilaçlardır. **Roküronyumun etkisi çok hızlı başlar. Panküronyum** uzun etkili olup kalpteki M₂ reseptörleri **bloke ederek** (vagolitik etki) taşikardi yapar.

GANTAKÜRYUM

- Non-enzimatik sistein aminoasidine metabolize olur. Ultra-kısa etki başlangıcı ve çok kısa etki süresine

SURSTİNLKOLİN

- İskelet kaslarındaki nikotinik reseptörleri uyarır. Hücreye sodyum girişini artırarak **depolarizan blok** yapar. **Neostigmin etkisini geri çeviremez.** Kaslarda önce fasikülasyon sonra felç yapar. Plazma kolinesterazları tarafından metabolize edilir. Plazma kolinesterazı olmayanlarda **uzamış apne** yapar. Etkisi **en hızlı** başlayan ve **en kısa** süren nöromusküler blokördür. **Sempatik ve parasempatik ganglionlardaki nikotinik** ve kalpteki muskarinik reseptörleri aktive ederek negatif inotropik ve negatif kronotropik etki yapar. Yüksek dozda adrenal medulla'daki nikotinik reseptörleri uyatarak pozitif inotropik etki, pozitif kronotropik etki ve hipertansiyon yapar.
- Kas ağrısı, kreatin kinaz artışı ve hiperkalemiye neden olur. **Hiperkalemiye bağlı aritmi** gelişebilir. Yanık, kapalı kafa travması veya nöromusküler hastalığı olanlarda kullanılmaz.

Klinik Bilimler 182. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 022

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 188

188. Kırk yedi yaşındaki kadın hastada ani idrar yapma hissi, sık idrara çıkma ve kafeinle artan şikâyetler olup, enfeksiyon veya başka organik neden saptanmamaktadır. Bu hastada en olası tanı ve ilk basamak medikal tedavi aşağıdakilerden hangisidir?

İLGİLİ NOTLAR

16

FARMAKOLOJİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

SAVAŞ GAZI PROFİLAKSİSİ

- Kolinesteraz inhibitörü kimyasal savaş gazları ile profilaksiste **pridostigmin** kullanılır. Pridostigmin asetilkolinesterazı reversibl inhibe ettiği için savaş gazının irreversibl inhibisyonunu geciktirir.

ANTİMUSKARİNİK İLAÇLAR

GENEL BİLGİLER

- Atropin ve skopolamin gibi tersiyer amin yapısında olanların oral veya transdermal verildiğinde emilimleri ve santral sinir sistemine geçişleri yüksektir. Kuvaterner amin yapısında olanlar santral sinir sistemine geçmezler.

Antimuskarinik İlaçların Etkileri	
Doku / Organ	Etki
Göz	Midriyazis, siklopleji, görme bulanıklığı, fotofobi ve göz kuruluğu
Kalp	Taşikardi ve AV iletide hızlanma
Solunum sistemi	Bronkiodilatasyon, trakeobronşial salgılarda azalma ve mukosilyer hareketlerde azalma
Gastrointestinal sistem	Barsak hareketlerinde azalma ve mide asit salgısında azalma
Üriner sistem	İdrar retansiyonu
Salgı bezleri	Ağız kuruluğu, ekrin salgılarda azalma, hipertermi ve sıcak-kuru deri
Santral sinir sistemi	Sedasyon, halüsinasyon, konvülsiyon ve deliryum

ATROPİN

- Düşük dozda (0,5 mg) vagusa gelen presinaptik M₂ reseptörleri bloke ederek asetilkolin salgısını artırır ve bradikardiye neden olur. Normal dozlarda taşikardi ve AV iletide hızlanma yapar.
- Midriyazis yapıcı etkisi 1-2 gün ve sikloplejik etkisi 5-6 gün sürdüğü için retina muayenesinde fazla tercih edilmez.
- Sinüs bradikardisi, AV blok, akut miyokart enfarktüsü, preanestezik medikasyon, diyare, organofosfat, savaş gazı ve akut başlangıçlı monitir zehirlenmesinde kullanılır.

SKOPOLAMİN (HYOZİN)

- Atropinden farklı olarak belirgin sedasyon ve amneziye neden olur. Sedatif ve antiemetik etkisinden dolayı **taşıt tutmasının önlenmesinde** transdermal kullanılır.

TROPİKAMİD / SIKLOPENTOLAT / HOMATROPİN

- Gözde sirküler kastaki muskarinik reseptörleri bloke ederek **midriyazis**, siliyer kastaki muskarinik reseptörleri bloke ederek **siklopleji** (yakın görme bozukluğu) yaparlar. **Tropikamid** en kısa olmak üzere gözdeki etkileri kasadır. Siklopleji ve midriyazis istenen durumlarda **retina muayenesinde** kullanılırlar.

Antimuskariniklerin Gözdeki Etki Süreleri

Antimuskarinik İlaç	Gözdeki Etki Süresi
Atropin	• 5-6 gün
Skopolamin	• 3-7 gün
Tropikamid	• 15-60 dakika
Siklopentolat	• 3-6 saat
Homatropin	• 12-24 saat

IPRATROPIUM / TIOTROPIUM / AKLIDINYUM / GLIKOPİRONYUM / UMEKLIDINYUM

- Beyne geçmeyen antimuskarinik ilaçlardır. Atropinden farklı olarak **mukosilyer hareketleri** basılamazlar. **Bronşlardaki M₂ reseptörlerini bloke ederek**

Klinik Bilimler 188. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 016

OKSİBUTİNİN / DARİFENASİN / SOLİFENASİN / TROSPİUM / PROPANTELİN

- Muskarinik-3 reseptörü en fazla olmak üzere muskarinik reseptörleri bloke ederek idrar çıkışı azaltırlar. **Aşırı aktif mesane**, idrar inkontinansı ve enurezis nokturna tedavisinde kullanılırlar. **Trospium ve propanTELİN** hidrofilik olup santral sinir sistemine geçmez; bu ilaçlar **demanslı hastalarda** aşırı aktif mesanede tercih edilirler.

HYOZİN N-BUTİLBROMÜR

- Kuvaterner amin yapısında hidrofilik beyne geçmeyen antimuskarinik ilaçlardır. Gastrointestinal ve üriner spazm tedavisinde yararlıdır.

BENZTROPİN / BİPERİDEN / TRIHEKSİFENİDİL

- Santral etkili antimuskarinik ilaçlardır. Parkinson hastalığında görülen **tremor ve hipersalivasyon** ile ilaçlara bağlı Parkinson'da **öncelikte** tercih edilirler. İlaçlara bağlı Parkinson hastalığında antimuskarinik etkisi olan **amantadin** de kullanılabilir.
- Santral yan tesiri yüksek olan antimuskarinik ilaçlardır.** Ağız kuruluğu, sıcak-kuru deri, hipertermi, midriyazis, siklopleji, işeme zorluğu, halüsinasyon ve konvülsiyon gibi **atropin benzeri yan tesirlere** neden olurlar. Halüsinojen olarak kötüye kullanılabilirler.

ANKARA	Ziya Gökalp Cad. No: 3 (Sosyal İşhanı) Kat: 5 Kızılay/ANKARA 0 (312) 435 05 00
İSTANBUL	Beyazıtğa Mah. Topkapı Cad. No: 1 Kat: 3-4-5 Topkapı/İSTANBUL 0 (212) 523 10 00
ADANA	Yeni Baraj Mah. 68053 Sok. Aydın 6 Apt. No: 8/B Seyhan/ADANA 0 (322) 224 63 23
ANTALYA	Güllük cad. (Soytaş Ulukut İş Merkezi) Kat: 7 No: 10/27 Muratpaşa/ANTALYA 0 (242) 243 88 22
BURSA	Asimbey Cad. No: 12 Görükle Mah. B blok Daire: 2 Nilüfer/BURSA 0 (224) 441 74 14
EDİRNE	İstasyon Mahallesi Atatürk Bulvarı Libra Teras Evleri A blok Kat:2 No:193 D:16 MERKEZ /EDİRNE
ERZURUM	Lala Paşa Mah. İzzet Paşa Cad. Ömer Erturan İş Merkezi Kat: 1 No: 3 Yakutiye/ERZURUM 0 (442) 233 35 85
KOCAELİ	28 Haziran Mah. Turan Güneş Cad. No: 273 Kat: 1 İzmit/KOCAELİ 0 (553) 144 08 55
KONYA	Sahibi Ata Mahallesi Mimar Muzaffer Cad. Zafer Alanı Abide İş Merkezi: Kat: 4 Meram/KONYA 0 (332) 351 95 23
SAMSUN	Cumhuriyet Mah. 65. Sokak No: 3 Kat: 1 Atakum/SAMSUN 0 (362) 431 93 39



@tusemegitim



@tusemegitim



@tusemegitim



@tusemegitim



@tusemegitim



www.tusem.com.tr

