

TUSEM®

TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

2026 TUS 1. DÖNEM

Temel Bilimler 94 soru • Klinik Bilimler 97 soru



FARMAKOLOJİ

200/31

Farmakoloji Konu kitabımız toplamda
31 soruya referans vermiştir.



18/18

18 Farmakoloji sorusunun 18'ine referans vermiştir.



www.tusem.com.tr • www.tusemportal.com

     /tusemegitim

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

Temel Bilimler 83. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 011

FARMAKOLOJİ / GENEL FARMAKOLOJİ

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

ENZİM İNHİBİSYONU

İlaçların metabolize eden enzimlerin miktarının ve etkinliğinin azalmasına enzim inhibisyonu adı verilir. Bu durumda indüksiyon ile oluşan sonuçların tersi sonuçlar ortaya çıkar.
Etilinil östradiol, klomafenikol ve sekobarbital CYP enzimi ile reaktif ara ürüne oksitlendikten sonra metabolit kendini yıkan enzimi irreversibil inhibe eder; bu duruma suicide inhibisyon denir.

Enzim İndüksiyonu ve İnhibisyonu

İndüksiyon	İnhibisyon
• Fenobarbital gibi barbitüratlar	• Makrolidler
• Fenitoin	• Siprofloksasin
• Karbamazepin	• Metronidazol
• Primidon	• Azol antifungal ilaçlar
• Rifampin / Rifapentin / Rifabutin	• Simetidin
• Griseofulvin	• Fluoksetin ve paroksetin
• Glukokortikoidler	• Disüliram
• Rosiglitazon ve pioglitazon	• Omeprazol (bazı CYP enzimlerini indükle)
• Aminoglutetimid	• İzoniazid (bazı CYP enzimlerini indükle)
• Omeprazol (CYP2C19'u inhibe eder)	• Fenilbutazon (bazı CYP enzimlerini indükle)
• İzoniazid (bazı CYP enzimlerini inhibe eder)	• Valproik asit
• Fenilbutazon (bazı CYP enzimlerini inhibe eder)	• Allopurinol
• Kronik alkol kullanımı ve san kantaron (st john's wort)	• Ritonavir

Faz II Reaksiyonları

Transferaz enzimleri tarafından ilaç veya metabolitine bir radikalin veya endojen bir molekülün kovalent bağ ile bağlanmasıyla meydana gelir. Konjugatlar genellikle daha kolay atılabilen asidik polar maddelerdir.

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 asetitleyicilerde **izoniazidin** periferik nöropati, **hidralazinin** ve prokainamidin lupus benzeri yan tesir riski artar.

Glutasyon S-transferaz parasetamolun CYP enzimleri ile oluşan toksik metabolitinin konjugasyonunda rol alır. Parasetamol zehirlenmesinde glutasyon depoları boşalır. Tedavide **glutasyon ile konjugasyon reaksiyonunu hızlandıran** glutasyon donörü **N-asetilsistein** kullanılır.

Faz II Reaksiyonları

Faz II reaksiyonu	Enzim	Yerleşim yeri
Glukuronidasyon	Glukuronil transferaz	Mikrozom
Asetilasyon	N-asetiltransferaz	Sitoplazma
Glutasyonilasyon	Glutasyon S-transferaz	Sitoplazma ve mikrozom
Glisin konjugasyonu	Glisin transferaz	Mitokondri
Sülfasyon	Süfotransferaz	Sitoplazma
Metilasyon	Transmetilaz	Sitoplazma

İTRAH

Akciğer dışındaki itrah organları polar (hidrofilik) ilacı veya metabolitlerini daha kolay atar. Akciğerlerle lipofilik ilaçlar daha kolay itrah edilir. Mide-barsak kanalından absorbe edilmeyen ilaçlar feçes yolu ile atılır.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 84

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

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 84. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 167

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	• Nebivolol	• Propranolol	• Sotalol	• Labetalol
• Bisoprolol	• Seliprolol	• Nadolol	• Pindolol	• Karvedilol
• Atenolol	• Esmolol	• Timolol	• Penbutolol	
• Asebutolol	• Landiolol			

PARSİYEL AGONİST ETKİ

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

Bradikardisi veya periferik damar hastalığı olan hastalara başka bir endikasyon için beta blokör kullanılması gerekirse parsiyel agonist beta blokörler verilebilir.

MEMBRAN STABİLİZAN ETKİ

Propranolol, **pindolol**, **asebutolol**, **labetalol** ve **metoprolol** sodyum kanallarını bloke ederek membran stabilizan etki veya lokal anestetik etki yaparlar. Metoprolol yüksek dozda sodyum kanallarını bloke eder.

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Oral biyoyararlanımı en yüksek olanlar **pindolol**, **sotalol**, **penbutolol**, **betaksolol**dur. Santral sinir sistemine en fazla geçen **propranolol** ve **penbutolol**dur. Depresyon ve korkulu rüya gibi santral yan tesirlere en fazla bu iki beta blokör neden olur.

Metoprolol ve karvedilol başta olmak üzere metabolizmalarında genetik polimorfizm gösteren **CYP2D6 enzim**inin rolü fazladır. CYP2D6 eksikliğinde daha fazla bradikardi yaparlar. CYP2D6 enzimini inhibe eden fluoksetin veya kinidin ile alındıktan zaman yan tesirleri artar.

Yarı ömrü en kısa olan **landiolol** daha sonra **esmolol**dur. Yanı ömrü en uzun beta blokörler **nadolol** ve **nebivolol**dur.

Landiolol plazma psödokolinesteraz ve karboksilesteraz ile metabolize edilir; yanı ömrü 3-4 dakikadır. Supraventriküler taşikardi tedavisinde yalnızca intravenöz kullanılır.

Esmolol eritrosit esterazları tarafından metabolize edilir; yanı ömrü 9-10 dakikadır. Acil durumlarda yalnızca intravenöz kullanılır.

Atenolol, **nadolol** ve **sotalol** gibi bazı beta blokörler böbrekler yoluyla değişmeden elimine olur. Böbrek yetmezliği olanlarda bu beta blokörlerin dozlarını azaltmak gerekir.

Beta Blokörlerin Farmakokinetik Özellikleri			
Farmakokinetik Özellik		Beta Blokör	
• Yanı ömrü en kısa	• Yanı ömrü en uzun	• Landiolol ve esmolol	• Nebivolol ve nadolol
• Plazma psödokolinesteraz ve karboksilesteraz ile metabolize edilen	• Oral biyoyararlanımı en yüksek	• Landiolol	• Pindolol ve sotalol
• Eritrosit esterazları tarafından metabolize edilen	• Böbrek ile itrah edilen	• Esmolol	• Atenolol, nadolol ve sotalol

167

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 85

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

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ / SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

KOMPETİTİF NÖROMÜSKÜLER BLOKÖRLERİN ETKİLERİNİN GERİ ÇEVİRLMESİ

Yaptıkları iskelet kası gevşemesini **neostigmin** ve **edrofonyum** gibi beyne geçmeyen antikolinesterazlar geri çevirir. Antikolinesteraz verilmesiyle muskarinik aktivite artışına bağlı yan tesirleri engellemek için atropin kullanılır. Muskarinik reseptörleri güçlü bloke ettiği için panküronyum verilen hastalarda atropin verilmeyebilir.

Gantaküryumun yaptığı iskelet kası felcini neostigmin dışında **L-sistein uygulaması** da geri çevirir.

SUGAMMEDEKS

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

En ciddi yan tesiri anafilaktik şoktur. Oral kontraseptifler ve toremifen gibi steroid yapılı ilaçlarla da şelasyon yapabilir. Sugammeleks kullanımından sonraki 7 gün boyunca nonhormonal kontrasepsiyon önerilmektedir.

D-TUBOKÜRARİN

En fazla sistemik histamin salgılanmasına yol açan doğal alkaloid nöromusküler blokördür. Histamin artışına bağlı yaptığı hipotansiyon, bronkokonstriksiyon ve hipersalivasyon gibi yan tesirleri antihistaminik ilaçlar önler. Astımı veya hipotansiyonu olan hastalarda kullanılmaz. Otonomik gangliyonları bloke eder.

ATRAKÜRYUM

Kan pH'sında **Hoffman reaksiyonu** ile uzun etkili ladanazın metabolitine spontan metabolize olan izoquinoline türevidir. Metaboliti laudanazın santral sinir sistemine geçerek konvülsiyon yapar. Sistemik histamin salgılanmasına bağlı bronkokonstriksiyona neden olur. Kardiyak muskarinik ve gangliyonlardaki nikotinik reseptörleri etkilemez.

Sis-atraküryum atraküryuma göre daha az metabolize olması ve histamin salgısını artırmaması nedeniyle rutinde daha fazla tercih edilir.

MİVAKÜRYUM

Plazma kolinesterazları tarafından metabolize edilen izoquinoline türevi non-depolarizan nöromusküler blokördür. Kolinesterazi olmayanlarda uzamış apne yapar. **Etki süresi kısadır.**

Böbrek yetmezliği olanlarda plazma kolinesteraz aktivitesi azaldığı için yan ömrü uzar. Histamin salgısını artırarak flushing, hipotansiyon ve bronkokonstriksiyona neden olur. Neostigmin hem etkinliğini hem de metabolizmasını azaltır.

PANKÜRONYUM / ROKÜRONYUM / VEKÜRONYUM

Histamin salgılanmasına **neden olmayan** aminosteroid yapılı ilaçlardır. **Veküronyum** kardiyak muskarinik ve gangliyonlardaki nikotinik reseptörleri etkilemez. **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 sahip nöromusküler blokör ilaçlardandır. İskelet kaslarını felc edici etkisini neostigmin veya **L-sistein uygulaması** ortadan

Temel Bilimler 85. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 056

SÜKSİNİLKOLİN

Sinapslarda metabolize edilmeyen diasetilkolindir. İskelet kaslarındaki nikotinik reseptörleri uyarır. Hücreye sodyum girişini artırarak **depolarizan blok** yapar (faz I blok). Süksinilkolin verilmeye devam ettiğinde hücre desensitize olur (faz II blok). **Neostigmin etkisini geri çeviremez.**

Kaslarda önce fasikülasyon sonra felç yapar. Plazma kolinesterazları tarafından metabolize edilir. Plazma kolinesterazi olmayanlarda **uzamış apne** ortaya çıkar. Etkisi **en hızlı** başlayan ve **en kısa** süren nöromusküler blokördür. Trakeostomi gibi kısa süreli cerrahi işlemlerde tercih edilir.

Sempatik ve parasempatik gangliyonlardaki nikotinik ve kalpteki muskarinik reseptörleri aktive ederek negatif inotropik ve negatif kronotropik etki yapar. Bradikardiyi önlemek için atropin ve glikopirolat gibi **antikolinergik** kullanılır. Yüksek

56

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 85

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

FARMAKOLOJİ - SORULAR - ÇİZGİLİ KAS - SORULAR - ÇİZGİLİ

TUSEM

Temel Bilimler 85. soru

Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 057

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. Yanıklı, kapalı kafa travması veya nöromusküler hastalığı olanlarda kullanılmaz.

Göz içi ve intragastrik basıncı artırır glokoma olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Histamin salgısını stimüle eder. Malotan ile birlikte verildiğinde daha fazla olmak üzere malign hipertermi yapar. Malign hipertermi tedavisinde **dantrolen** kullanılır.

Nöromusküler Blokörler

İlaç	Başlama Süresi (Dak)	Etki Süresi (Dak)	Majör Eliminasyon
• Süksinilkolin	• 0.8-1.4	• 6-11	• Plazma kolinesterazı
• Kürar	• 6	• 80	• Böbrek
• Atraküryum	• 3	• 45	• Hofmann reaksiyonu
• Sis-atraküryum	• 2-8	• 45-90	• Hofmann reaksiyonu
• Mivaküryum	• 2-3	• 15-21	• Plazma kolinesterazı
• Panküronyum	• 3-4	• 85-100	• Böbrek
• Roküronyum	• 0.9-1.7	• 36-73	• Karaciğer
• Veküronyum	• 2-3	• 40-45	• Karaciğer
• Gantaküryum	• 1-2	• 5-10	• Sisteme spontan dönüştür

Nöromusküler Blokörlerin Etkileri

İlaç	Gangliyonlara Etki	Kardiyak Musküler Reseptörlere Etki	Histamin Salgılanması
• Süksinilkolin	• Stimülasyon	• Stimülasyon	• Hafif
• Atraküryum	• Yok	• Yok	• Hafif
• Sis-atraküryum	• Yok	• Yok	• Yok
• Tuboküarin	• Zayıf blok	• Yok	• Orta
• Panküronyum	• Yok	• Orta blok	• Yok
• Roküronyum	• Yok	• Hafif blok	• Yok
• Veküronyum	• Yok	• Yok	• Yok
• Gallamin	• Yok	• Güçlü blok	• Yok

Nöromusküler Blokörlerin Önemli Özellikleri

Önemli Özellik	Nöromusküler Blokör Örnekleri
• Etkisi en hızlı başlayanlar	• Süksinilkolin, roküronyum, gantaküryum
• Etkisi en kısa sürenler	• Süksinilkolin, gantaküryum, mivaküryum
• Etkisi en uzun sürenler	• Doksaküryum, metakürin, panküronyum, tuboküarin
• Histamin salgılatmayanlar	• Panküronyum, roküronyum, veküronyum
• Nikotinik ve muskarinik reseptörleri aktive eden	• Süksinilkolin
• Kalpteki M2 reseptörleri bloke eden	• Panküronyum
• Sugammadex tarafından şelasyonla etkileri geri çevirilenler	• Roküronyum ve veküronyum gibi aminosteroid yapılar

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 86

86. Vazopressin agonistleriyle ilgili hangi ifade yanlıştır?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ / ENDOKRİN SİSTEM

OKSİTOSİN

Hipotalamusta paraventricüler nükleusta sentezlenen ve nörofizin I ile posterior hipofize taşınan arka hipofiz hormonudur. G-protein kenetli reseptörlerini uyarak fosfolipaz C aktivasyonu ile IP_3 , DAG ve kalsiyum artışı yapar.

Uterus düz kasını ve memede myoepitelial hücreleri kasar. Uterus kasılmasına neden olan prostaglandin ve lökotrien sentezini artırır. Sütün boşaltılmasını sağlar. Gebeliğin ikinci yansından itibaren uterus oksitosine duyarlılık artar.

Geciken doğumun indüklenmesi, postpartum kanama tedavisi ve sütün boşaltılması için kullanılır. Yüksek dozda vazopressin reseptörlerini uyarak hipertansiyon, antidiüretik etki, su zehirlenmesi ve kalp yetmezliği yapar. Fetal distres, prematürite ve anormal fetal prezentasyonda kontrendikedir.

ATOSİBAN

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

Oksitosik ilaçlar

İlaç	Farmakolojik Özellik
• Oksitosin	• Geciken doğumun indüklenmesi ve postpartum kanama tedavisinde kullanılır.
• Metil ergonovin	• Postpartum hemoraji tedavisinde kullanılır.
• Dinoproston	• Tıbbi abortus oluşturmak ve doğumda serviks açıklığını sürdürmek için kullanılan PGE_2 analogudur.
• Karboprost	• Tıbbi abortus oluşturmak ve postpartum hemorajiyi kontrol etmek için kullanılan $PGE_{1\alpha}$ analogudur.
• Gemeprost	• Tıbbi abortus oluşturmak kullanılan PGE_1 analogudur.
• Mizoprostol	• Tıbbi abortus oluşturmak kullanılan PGE_1 analogudur.

Tokolitik ilaçlar

İlaç	Farmakolojik Özellik
• Ritodrin	• β_2 reseptörlere agonist etki yapar.
• Atosiban	• Oksitosin reseptörlerini bloke eder.
• Nifedipin	• L-tipi kalsiyum kanalları bloke eder.
• Magnezyum sülfat	• Uterus düz kasına kalsiyum girişini inhibe eder.
• Nitroglicerine	• Sitoplazmada solubl guanilat siklaz aktive eder.

Temel Bilimler 86. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 160

VAZOPRESSİN

Hipotalamusta supraoptik nükleusta sentezlendikten sonra nörofizin II ile posterior hipofize taşınır. Vazopressin ve oksitosin granüllerini içeren aksan sonlanmaları (Herring cisimcikleri) pars nervosa da bulunur.

V_1 ve V_2 reseptörleri fosfolipaz C aktivasyonu ve hücrede IP_3 , DAG ve kalsiyum artışı yapar. V_2 damar düz kaslarını kasar, V_1 ön hipofizden ACTH salgısını artırır.

Böbreklerde bulunan V_2 reseptörlerinin uyarılması ile adenilat siklaz aktivasyonu sonucu hücrede cAMP miktarı artar; aquaporin-2 artışına bağlı su itrafi azalır.

Böbrek dışındaki V_2 reseptörlerinin uyarılması ile faktör VIII ve trombositlerde agregasyon artar. **Desmopressin** ekstrarenal V_2 reseptörlerini uyarak **hemofili A ve tip 1 von Willebrand hastalığında** kullanılır.

Klorotiazid, klorpropamid, klorfibrat ve karbamazepin ADH salgılanmasını veya reseptör duyarlılığını artırır.

Lityum, demeklosidin, tolaptan ve konivaptan gibi ADH etkinliğini azaltan ilaçlar nefrojenik diabetes insipidus ve böbrek yetmezliği yapabilirler.

SSRI, trisiklik antidepresanlar, haloperidol, sulfonilüreler, vinkristin, vinblastin, siklofosamid uygunsuz ADH sendromu yapan önemli ilaçlardır.

160

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 86

86. Vazopressin agonistleriyle ilgili hangi ifade yanlıştır?

Temel Bilimler 86. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 161

VAZOPRESSİN VE ANALOGLARININ KULLANIMI

Vazopressin ve analogları klinikte düz kaslardaki V_1 , böbrekteki V_2 ve böbrek dışındaki V_2 reseptörlerini uyumak 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 Uyarısı	Renal V_2 Uyarısı	Ekstrarenal V_2 Uyarısı
• Özefagus varis kanaması	• Santral diabetes insipidus	• Hemofili A
• Divertiküle bağlı kanama	• Primer enurezis nokturna	• Tip 1 von Willebrand hastalığı
• Septik şok		
• Hemorajik şifit		
• Postoperatif ileus		

Vazopressin Analogları

Vazopressin Analogu	Farmakolojik Özellik
• Desmopressin	• Vazokonstriksiyon yapıcı etkisi düşüktür • Hemofili A ve tip 1 von Willebrand hastalığında kullanılır
• Terlipressin	• Vazokonstriksiyon yapıcı etkisi oldukça fazla uzun etkili preparattır
• Lipresin	• Vazokonstriksiyon yapıcı etkisi vazopressinden yüksektir
• Felipresin	• Vazokonstriksiyon yapıcı etkisi vazopressinden yüksektir

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 87

87. Hangisi potasyum kanallarını bloke ederek asetilkolin salıverilmesini artırır ?

İLGİLİ NOTLAR

FARMAKOLOJİ / SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

İskelet Kası Gevşetici İlaçlar

Periferik Etkili	Santral Etkili
• Sülsinilkinolin	• Diazepam
• Karbonatlı nöromusküler blokör ilaçlar	• Gabapentin
	• Baklofen
	• Tizakolizimid

Temel Bilimler 87. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 059

Spesifik Hastalıklarda Kullanılan Bazı İlaçlar

İlaç	Özellik
• Riluzol	• Sodyum kanalları ile glutamat NMDA ve kainat reseptörlerini bloke eder. • Amyotrofik lateral sklerozda (ALS) nöron hasarını azaltmak için oral yoldan kullanılır.
• Edaravon	• Serbest radikalleri azaltan antioksidan etkili bir ilaçtır. • Amyotrofik lateral sklerozda (ALS) nöron hasarını önlemek için kullanılır.
• Nusinensin	• SMN (survival motor neuron) protein üretimini artıran antisense oligonükleotittir. • Spinal kas atrofisi (SMA) tedavisinde intratekal kullanılan orphan (yetim) ilaçtır.
• Dalfampridin ve fampiridin	• Potasyum kanallarını bloke eden pridin izomeri organik bileşiklerdir. • Multiple sklerozda yürüme hızını artırır.
• Tofenani	• Süperoksit dismutaz-1 pozitif ALS tedavisinde kullanılan antisense ajandır.

ETİL ALKOL (ETANOL)

GENEL BİLGİLER

Karaciğerde alkol dehidrogenaz ile asetaldehit metabolize olur. Asetaldehitten aldehit dehidrogenaz ile asetik asit (asetat) oluşur. Alkolün bulantı-kusma ve flushing gibi istenmeyen etkilerinden asetaldehit metaboliti sorumludur.

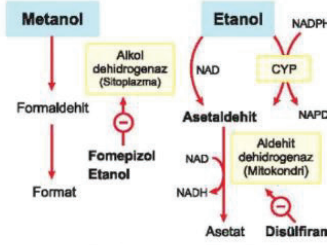
Aşırı miktarda alkol alanlarda mikrozomal etanol-oksitleyici enzim sistemi (MEOS) etil alkolün yıkımına katkı yapar. Alkolün metabolizmasında rol alan MEOS enzimleri CYP2E1 en fazla olmak üzere CYP2E1, CYP1A2 ve CYP3A4 enzimleridir.

Alkoliklerde görülen Wernicke-Korsakoff sendromunda tiamin kullanılır. Dekstroz infüzyonu yapılan hastalara ve hiperemesis gravidarumu olan gebelere Wernicke-Korsakoff gelişimini önlemek için mutlaka tiamin verilmelidir.

ALKOL YOKSUNLUK KRİZİ

Alkolün bırakılması ile ajitasyon, anksiyete, insomnia, nöbet, aritmi ve deliryum gibi bulgularla yoksunluk krizi ortaya çıkar. Tedavide mutlaka tiamin verilir.

Diazepam ve klordiazepoksit ile insomnia, anksiyete ve konvülsiyon bulguları düzeltilir. Aktif karaciğer bozukluğu olanlarda lorazepam veya oksazepam tercih edilir.



Şekil: Alkol Metabolizması ve Bunu İnhibe Eden İlaçlar

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 88

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

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ / SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

VİGABATRİN

GABA transaminazı (GABA-T) irreversibl inhibe eder. Beyinde artan GABA konsantrasyonuna bağlı GABA aracılı inhibisyonu güçlendirir. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve metabolize edilmez. İlaç etkileşmesine girmez.

Parsiyel nöbet ve özellikle tuberoskleroza 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. Generalize başlangıçlı nöbetlerde kontrendikedir.

RETİGABİN (EZOGABİN)

Voltaj bağımlı potasyum kanallarını aktive ederek glutamat salgısını azaltır. Parsiyel nöbet tedavisinde kullanılır. Retina ve deride renk değişikliği yapar.

LEVETİRASETAM

Sinaptik vezikül integral membran proteine (SV2A) selektif bağlanarak glutamat salgısını azaltır. Spektrumu ve terapötik indeksi geniştir. Parsiyel nöbet, generalize tonik-klonik nöbet ve myoklonik nöbette kullanılır. Oral ve parenteral formu vardır.

Üçte ikisi metabolize olmadan böbrekler yoluyla elimine edilir. Kalan kısmı kanda deaminasyona uğrar. Metabolizması kanda meydana gelir. CYP enzimlerini indükleyen veya inhibe eden ilaçlarla **etkileşmeye girmez**.

Gebelerde lamotrijin ve levetirasetam diğer antiepileptiklere göre daha güvenlidir (gebelik kategorileri C).

Brivarasetam endikasyonları levetirasetama benzer sinaptik vezikül integral membran proteine (**SV2A**) bağlanarak glutamat salgısını azaltan levetirasetam analogudur.

RUFİNAMİD

Voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe eder. Lennox-Gestaut sendromuna bağlı atonik nöbet ve parsiyel nöbette kullanılır. CYP enzim sistemine bağlı olmayan karboksil esteraz enzimleri tarafından metabolize edilir.

FELBAMAT

NMDA reseptörlerini inhibe eder. GABA reseptörlerini aktive eder. Lennox-Gestaut sendromuna bağlı atonik nöbet ve parsiyel

Temel Bilimler 88. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 072

TOPİRAMAT

D-fruktozdan elde edilen bir monosakkarittir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını, AMPA/kainat reseptörlerini ve karbonik anhidrazı inhibe eder. GABA_A reseptörlerini uyarır.

Spektrumu geniştir. Parsiyel nöbet, generalize nöbet, infantlarda myoklonik nöbet (Dravet sendromu), infantil spazm ve Lennox-Gestaut sendromuna bağlı atonik nöbette kullanılır. Migren profilaksisi ve obezite tedavisinde de yararlıdır.

Karbonik anhidrazı inhibe etmesine bağlı kanda bikarbonat azalır; iştahsızlık, bulantı-kusma ve kilo kaybına neden olur. Hastaların büyük kısmında vücut ağırlığını ortalama %5 azaltır.

İlaç kesmeyi gerektiren en sık yan tesiri sözel hafızanın ve konuşma fonksiyonlarının bozulmasıdır. Akut miyopi ve dar açılı glokomda hemen kesilmelidir. Böbrek taşı riskinde artış yapar.

Asetazolamid gibi karbonik anhidrazı inhibe eden ilaçlarla etkileşmeye girer. İntihar riskinde artış yapabilir. Yarak damak ve yarak dudak riskinden dolayı gebelerde kullanılmamalıdır.

CYP3A4 enzimini indükleyerek oral kontraseptiflerin metabolizmasını artırır. Topiramet kullanan kadınlara başka bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmelidir. CYP2C19 enzimini zayıf inhibe eder.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 89

89. Hangisi, 5-HT_{1A} reseptörüne agonist ve 5-HT_{2A} reseptörüne antagonist etki göstererek kadınlarda hipoaktif seksüalite tedavisinde kullanılır?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®

FARMAKOLOJİ / OTAKOİDLER

PRUKALOPRID

5-HT₄ reseptörlerini aktive ederek prokinetik etki yapar. İrritabl kolon sendromu ve kronik konstipasyon tedavisinde kullanılır.

Temel Bilimler 89. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 100

FLIBANSERİN

5-HT_{1A} reseptörlerine agonist ve 5-HT_{2A} reseptörlerine antagonist etki yapar. Kadınlarda seksüel hipoaktivite tedavisinde kullanılır. Melanokortin reseptörlerine agonist etki yapan bremelanotid de kadınlarda seksüel hipoaktivite tedavisinde yararlıdır.

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.

Akut distoni, Parkinsonizm ve tardif diskinezi gibi **ekstrapiramidal yan tesirlere** neden olur. Hiperprolaktinemi, amenore-galaktore, infertilite, menstrüel bozukluk, impotans, jinekomasti ve methemoglobinemi yapabilir.

ONDANSETRON / GRANİSETRON / TROPİSETRON / DOLASETRON / PALANOSETRON

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

ALOSETRON

5-HT₃ reseptörlerini bloke eder. **Kadın hastada diyare dominat iritabl kolon sendromunda** yararlıdır.

5-HT₂ RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Ketanserin ve **ritanserin** 5-HT₂ reseptörlerini bloke ederek antihipertansif ve antiagregan etki yapar. Ketanserinin alfa₁ reseptörleri de inhibe eder. Hipertansiyon, protamin sülfata bağlı pulmoner hipertansiyon ve kardiyak cerrahide antiagregan etki için verilirler.

Siproheptadin 5-HT₂ ve H₁ reseptörlerini bloke eder. Karsinoid tümör ve soğukun indüklediği örtiker tedavisinde kullanılır.

Olanzapin ve **klozapin** gibi atipik antipsikotikler ile **trazodon** gibi antidepresanlar da 5-HT₂ reseptörlerini bloke ederler.

5-HT_{2A} reseptörlerine parsiyel agonist etki yapan **metizerjil** ve **pizotifen** migren profilaksisinde kullanılır. Metizerjil retroperitoneal fibrozis yaptığı için kullanımı kısıtlanmıştır.

LASMİDİTAN

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

TRİPTANLAR

5-HT_{1B/1D} reseptörlerine agonist etki yaparlar. **Migren krizlerinin tedavisinde** kullanılırlar. Migren profilaksisinde kullanılmazlar. Ergotamin veya dihidroergotamin ile 24 saat geçmeden ardışık verilmezler. **Fravotriptan** yani ömrü en uzun triptandır.

MAO enzimleri tarafından metabolize edilirler. Son 15 gün içinde MAO inhibitörü kullananlarda ve kontrol altına alınamayan hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmazlar. Koroner arter hastalığı olanlarda ve anjina geçirenlerde kontrendikedirler.

100

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 90

90. Hangi ilaç migren profilaksisinde kullanılmaz ?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ / OTAKOİDLER

PRUKALOPRİD

5-HT₄ reseptörlerini aktive ederek prokinetik etki yapar. **İrritabl kolon sendromu ve kronik konstipasyon tedavisinde kullanılır.** Kadın hastalarda daha etkilidir. 5-HT₄ reseptörlerine agonist etki yapan tegaserod ve sisapridin kullanımı kardiyak yan tesirlerinden dolayı kısıtlanmıştır.

FLİBANSERİN

5-HT_{1A} reseptörlerine agonist ve 5-HT_{2A} reseptörlerine antagonist etki yapar. Kadınlarda seksüel hipoaktivite tedavisinde kullanılır. Melanokortin reseptörlerine agonist etki yapan bremelanotid de kadınlarda seksüel hipoaktivite tedavisinde yararlıdır.

METOKLOPRAMİD

5-HT₂ ve D₂ reseptörlerine antagonist, 5-HT₁ ve muskarinik reseptörlere agonist etki yapar. Antiemetik ve prokinetik etkisi vardır. Antiemetik ve prokinetik etkisi büyük oranda D₂ reseptörlerini bloke etmesine bağlıdır. Akut distoni, Parkinsonizm ve tardif diskinezi gibi **ekstrapiramidal yan tesirlere** neden olur. Hiperprolaktinemi, amenore-galaktore, infertilite, menstrüel bozukluk, impotans, jinekomasti ve metemoglobinemi yapabilir.

ONDANSETRON / GRANİSETRON / TROPİSETRON / DOLASETRON / PALANOSETRON

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

ALOSETRON

5-HT₃ reseptörlerini bloke eder. **Kadın hastada diyare dominat iritabl kolon sendromunda** yararlıdır.

5-HT₂ RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Ketanserlin ve ritanserlin 5-HT₂ reseptörlerini bloke ederek antihipertansif ve antiagregan etki yapar. Ketanserlin alfa₁ reseptörleri de inhibe eder. Hipertansiyon, protamin sülfata bağlı pulmoner hipertansiyon ve kardiyak cerrahide antiagregan etki için verilirler.

Siproheptadin 5-HT₂ ve H₁ reseptörlerini bloke eder. Karsinoid tümör ve soğukun indüklediği ürtiker tedavisinde kullanılır.

Olanzapin ve klozapin gibi atipik antipsikotikler ile **trazodon** gibi antidepresanlar da 5-HT₂ reseptörlerini bloke ederler.

5-HT_{2A} reseptörlerine parsiyel agonist etki yapan **metizerjid** ve **pizotifen** migren profilaksisinde kullanılır. Metizerjid retroperitoneal fibrozis yaptığı için kullanımı kısıtlanmıştır.

LASMİDİTAN

5-HT_{1B} reseptörlerine agonist etki yapar. **Migren krizlerinin tedavisinde** oral ve intravenöz yoldan kullanılır. Migren

Temel Bilimler 90. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 100

5-HT_{1B/1D} reseptörlerine agonist etki yaparlar. **Migren krizlerinin tedavisinde** kullanılırlar. Migren profilaksisinde kullanılmazlar. Ergotamin veya dihidroergotamin ile 24 saat geçmeden ardışık verilmezler. **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. Koroner arter hastalığı olanlarda ve anjina geçirenlerde kontrendikedirler.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 90

90. Hangi ilaç migren profilaksisinde kullanılmaz ?

Temel Bilimler 90. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 101

Triptanlar

Triptan	Uygulama Yolu	Yarı Ömür (Saat)
• Sumatriptan	• Oral, nazal, subkutan, rektal	• 2
• Zolmitriptan	• Oral, nazal	• 2.8
• Naratriptan	• Oral	• 5.5
• Elatriptan	• Oral	• 4
• Almotriptan	• Oral	• 3.3
• Rizatriptan	• Oral	• 2
• Frovatriptan	• Oral	• 27

MİGREN TEDAVİSİ

Kalsiyonin 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.

T-tipi kalsiyum kanal blokörü flunarizin migren krizi ve migren profilaksisinde yararlıdır. Flunarizin aynı zamanda periferik damar hastalığında ve vertigoda da kullanılır.

Migren Tedavisi

Akut Tedavi	Profilaksi
• NSAİ ilaçlar	• Amitriptilin
• Triptanlar	• Propranolol
• Lasmiditan	• Verapamil
• Ergotamin	• Valproik asit
• Gepantlar	• Topiramet
• Flunarizin	
• Narkotik analjezikler	

VAZOAKTİF PEPTİTLER

ENDOTELİNLER

Endotelin konverting enzim tarafından primer olarak endotelden sentezlenen direkt etkisi ile vazokonstriksiyon yapan endojen maddelerdir. Damar düz kasını en güçlü kasan maddeler **endotelin-1** ve **ürotensindir**. Fosforamidon endotelin konverting enzimi inhibe ederek endotelinlerin sentezini azaltır.

Etkilerini G-protein kenetli ET_A ve ET_B reseptörlerini aktive ederek yaparlar. ET_A reseptörleri vazokonstriksiyon ve mitoz artırır, ET_B reseptörleri vazodilatasyon ve antimitotik etki yapar.

ENDOTELİN ANTAGONİSTLERİ

BOSENTAN / MASİTENTAN

ET_A ve ET_B reseptörlerini nonselektif bloke ederler. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisinde oral yoldan kullanılırlar. Masitentanın fosfodiesteraz-5 inhibitörü tadakafil ile kombine preparatı da vardır.

Sistemik hipotansiyon, refleks taşikardi, flushing, baş ağrısı ve doza bağlı hepatotoksisite gibi yan tesirleri vardır. Gebelerde kullanılmazlar. Bosentan ciddi karaciğer yan tesiri yapabildiği için aylık karaciğer fonksiyon testi takibi yapılmalıdır.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 91

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

İLGİLİ NOTLAR

FARMAKOLOJİ / DOLAŞIM SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ



IC grubu potasyum kanallarını bloke etmelerine karşın QT uzaması yapmaz. Sodyum kanalını bloke etme süresi **Trec en uzun** olan gruptur.

KİNİDİN

Sınıf IA antiaritmiktir. Sodyum ve potasyum kanallarını 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.

Temel Bilimler 91. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 183

PROKAINAMİD

Sınıf IA antiaritmiktir. Sodyum ve potasyum kanallarını bloke eder. QT uzaması ve torsades de pointes yapar. Uzun QT sendromu olanlarda kullanılmaz. Oral, intramusküler ve intravenöz yoldan kullanılır.

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 asetilleyicilerde torsades de pointes riski artar. NAT-2 enzimini az içerenlerde **lupus benzeri yan tesir** riski artar.

Atrial ve ventriküler aritmilerin birçoğunda etkilidir. Akut miyokart enfarktüsüne bağlı ventriküler aritmilerde lidokain ve amiodaron sonra ikinci sıra ilaçtır.

Uzun süreli kullanımında artralji ve artriti gibi **lupus benzeri bulgulara** neden olur. Kronik artriti olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hastaların tamamına yakınında antinükleer antikor düzeyini artırır. Lupus bulguları olmaksızın antinükleer antikor pozitif hastalarda ilacın kesilmesine gerek yoktur.

DİSOPİRAMİD

Sınıf IA antiaritmiktir. Sodyum ve potasyum kanallarını bloke eder. QT uzaması ve torsades de pointes yapar. Uzun QT sendromu olanlarda kullanılmaz. Supraventriküler taşikardide etkili olmasına karşın rutinde ventriküler aritmilerde yalnızca oral yoldan kullanılır.

Ağzı kuruluğu, üriner retansiyon, konstipasyon, midriyazis, siklopleji ve görme bulanıklığı gibi belirgin antimuskarinik yan tesirlere neden olur. Kalbin kasılma gücünü azaltır. **Dar açılı glaukom, benign prostat hiperτροφasi** veya konjestif kalp yetmezliği olanlarda tercih edilmez.

LİDOKAİN

Sınıf IB antiaritmiktir. Sodyum kanallarını inhibe ederek faz 0 depolarizasyonu önler. Aritmi tedavisinde yalnızca intravenöz yoldan kullanılır. Kalpte bazı yapılarda aksiyon potansiyel süresini kısaltır. Trec süresi en kısa sodyum kanal blokörüdür. **QT uzaması ve torsades de pointes yapmaz.**

Sinoatrial nod hızını, AV nodda refrakter periyodu ve AV iletimi değiştirmez. Normal sinüs ritmi EKG'sinde belirgin değişiklik yapmaz.

Akut miyokart enfarktüsünde akut faz reaktanı olan α_1 asit glikoprotein artar bu yüzden yükleme dozunda verilmesi gerekir.

Yalnızca ventriküler aritmilerde kullanılır. **Atrial fibrilasyon ve supraventriküler taşikardide kullanılmaz.** Akut miyokart enfarktüsünde gelişen ventriküler taşikardide ilk tercih lidokain veya amiodaron olur.

Kardiyak ve otonomik yan tesir riski en düşük sınıf I antiaritmik ilaçtır. Yüksek dozda hipotansiyona neden olabilir. Parastezi, tremor, işitme kaybı, ışığa hassasiyet ve konvülsiyon gibi nörolojik yan tesirler en sık görülen yan tesirleridir.

MEKSİLETİN

Sınıf IB antiaritmiktir. Sodyum kanallarını inhibe ederek faz 0 depolarizasyonu önler. Aritmi tedavisinde oral yoldan kullanılır. Kalpte bazı yapılarda aksiyon potansiyel süresini kısaltır. **QT uzaması ve torsades de pointes yapmaz.**

Sinoatrial 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.** Diyabetik nöropatiye bağlı ağrı tedavisinde de kullanılır.

Tokainid etki mekanizması ve etkileri lidokaine benzeyen ventriküler aritmilerin tedavisinde oral yoldan kullanılan sınıf IB antiaritmiktir.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 91

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

FARMAKOLOJİ / DOLAŞIM SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

IC grubu potasyum kanalları blok etmelerine karşın QT uzaması yapmaz. Sodyum kanalı blok etme süresi Trec en uzun olan gruptur.

KİNİDİN

Sınıf IA antiaritmidir. Sodyum ve potasyum kanalları blok 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.

Baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması ve konvülsiyonla birlikte olan çinkonizm bulgularına neden olur. İdiopatik ve immün kaynaklı trombositopeni, hepatit ve anjiödem yapabilir. Diyaresi olanlarda kullanılmaz.

PROKAINAMİD

Sınıf IA antiaritmidir. Sodyum ve potasyum kanalları blok eder. QT uzaması ve torsades de pointes yapar. Uzun QT sendromu olanlarda kullanılmaz. Oral, intramusküler ve intravenöz yoldan kullanılır.

N-asetiltransferaz (NAT-2) ile metabolize edilir. NAT-2 ile olan metabolizması genetik polimorfizm gösterir. NAT-2 ile oluşan metaboliti potasyum kanalları blok ettiği için hızlı hızlı asetilleyicilerde torsades de pointes riski artar. NAT-2 enzimini az içerenlerde **lupus benzeri yan tesir** riski artar.

Atrial ve ventriküler aritmilerin birçoğunda etkilidir. Akut miyokart enfarktüsüne bağlı ventriküler aritmilerde lidokain ve amiodaron sonra ikinci sıra ilaçtır.

Uzun süreli kullanımında artralji ve artrit gibi **lupus benzeri bulgulara** neden olur. Kronik aritri olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hastaların tamamına yakınında antinükleer antikor düzeyini artırır. Lupus bulguları olmaksızın antinükleer antikor pozitif hastalarda ilacın kesilmesine gerek yoktur.

DİSOPİRAMİD

Sınıf IA antiaritmidir. Sodyum ve potasyum kanalları blok eder. QT uzaması ve torsades de pointes yapar. Uzun QT sendromu olanlarda kullanılmaz. Supraventriküler taşikardide etkili olmasına karşın rutinde ventriküler aritmilerde yalnızca oral yoldan kullanılır.

Ağz kuruluğu, üriner retansiyon, konstipasyon, midriyazis, siklopleji ve görme bulanıklığı gibi belirgin antimuskarinik yan tesirlere neden olur. Kalbin kasılma gücünü azaltır. **Dar açılı glaukom, benign prostat hipertrofisi** veya konjestif

Temel Bilimler 91. soru

Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 183

Sınıf IB antiaritmidir. Sodyum kanalları inhibe ederek faz 0 depolarizasyonu önler. Aritmi tedavisinde yalnızca intravenöz yoldan kullanılır. Kalpte bazı yapılar da aksiyon potansiyel süresini kısaltır. Trec süresi en kısa sodyum kanal blokörüdür. **QT uzaması ve torsades de pointes yapmaz.**

Sinoatrial nod hızını, AV nodda refrakter periyodu ve AV iletimi değiştirmez. Normal sinüs ritmi EKG'sinde belirgin değişiklik yapmaz.

Akut miyokart enfarktüsünde akut faz reaksiyonu olan α_1 asit glikoprotein artar bu yüzden yüklem dozunda verilmesi gerekir.

Yalnızca ventriküler aritmilerde kullanılır. **Atrial fibrilasyon ve supraventriküler taşikardide kullanılmaz.** Akut miyokart enfarktüsünde gelişen ventriküler taşikardide ilk tercih lidokain veya amiodaronur.

Kardiyak ve otonomik yan tesir riski en düşük sınıf I antiaritmik ilaçtır. Yüksek dozda hipotansiyona neden olabilir. Parastezi, tremor, işitme kaybı, ışığa hassasiyet ve konvülsiyon gibi nörolojik yan tesirler en sık görülen yan tesirleridir.

MEKSİLETİN

Sınıf IB antiaritmidir. Sodyum kanalları inhibe ederek faz 0 depolarizasyonu önler. Aritmi tedavisinde oral yoldan kullanılır. Kalpte bazı yapılar da aksiyon potansiyel süresini kısaltır. **QT uzaması ve torsades de pointes yapmaz.**

Sinoatrial 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.** Diyabetik nöropatiye bağlı ağrı tedavisinde de kullanılır.

Tokainid etki mekanizması ve etkileri lidokaine benzeyen ventriküler aritmilerin tedavisinde oral yoldan kullanılan sınıf IB antiaritmiktir.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 91

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

TUSEM®

FARMAKOLOJİ / DOLAŞIM SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

FLEKAINİD

Sınıf IC antiaritmiktir. Sodyum ve potasyum kanallarını bloke etmesine rağmen QT uzaması ve torsades de pointes yapmaz. Trec süresi **en uzun** sodyum kanal blokörleri **flekainid ve propafenon**dur. Antimuskarinik etkisi yoktur.

Özellikle Wolff-Parkinson White sendromlu hastalarda supraventriküler taşikardi tedavisinde oral yoldan kullanılır.

Miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda görülen ventriküler taşikardide kullanıldığında mortaliteyi artırır. **Miyokart enfarktüsü öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.**

PROPAFENON

Sınıf IC antiaritmiktir. Sodyum ve potasyum kanallarını bloke etmesine rağmen QT uzaması ve torsades de pointes yapmaz. Kimyasal yapısı propranolole benzer.

Birincil olarak supraventriküler taşikardi tedavisinde kullanılır. Kanisizlerde anestetik salisilatlar, ağızdan CYP2D6

Temel Bilimler 91. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 184

SINIF II

Propranolol, metoprolol, atenolol, esmolol ve landiolol gibi **beta blokörler** aksiyon potansiyelinde faz 4'ü inhibe ederek antiaritmik etki yaparlar. Kalp hızını azaltırlar ve AV iletimi yavaşlatırlar. PR süresini uzatırlar. QT uzaması, torsades de pointes ve QRS değişikliği yapmazlar.

Sinüs taşikardisi, supraventriküler taşikardi, atrial flutterde ventrikül hız kontrolü ve uzun QT durumlarında kullanılırlar. Kongenital QT sendromunda ilk tercihler. Ventriküler aritmilere verilmelerine rağmen etkinlikleri düşüktür.

Miyokart enfarktüsü ile birlikte sinüs taşikardisi varsa **ilk tercih** ilaçlardır. En kısa etkili beta blokör olan **landiolol ve esmolol** akut aritmilere yalnızca intravenöz yoldan kullanılır.

Asmı, periferik damar hastalığı, Raynaud sendromu, bradikardi, AV blok, varfan anjini ve hipotansiyon gibi durumlarda kullanılmazlar.

Potasyum kanallarını bloke ederek QT uzaması ve torsades de pointes yapan **sotalol** beta blokör olmasına rağmen **sınıf III antiaritmik** ilaçlar arasındadır.

SINIF III

Amiodaron, dronadron, dofetilid, ibutilid ve sotalol potasyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyel süresini uzatırlar. **QT uzaması ve torsades de pointes** yaparlar. **Dofetilid** yalnızca potasyum kanallarını bloke eden **saf sınıf III antiaritmik** ilaçtır.

AMİODARON

Sınıf III antiaritmiktir. Kimyasal yapısında iyot vardır. Potasyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyel süresini uzatır. QT uzaması yapar. Sodyum kanallarını da güçlü bloke eder. Zayıf kalsiyum kanal blokörü ve beta blokör özelliği de vardır (çoklu iyon kanal blokörü). Spektrumu **en geniş** antiaritmiktir.

Atrial fibrilasyonun normal sinüs ritmine getirilmesinde, rekürens ventriküler taşikardinin önlenmesinde ve supraventriküler taşikardide kullanılır. Ejeksiyon fraksiyonu **%40'ın altındaki hastalarda** güvenle verilir.

Oral ve intravenöz yoldan kullanılır. Akciğer, karaciğer, deri ve göz gibi birçok dokuda birikir. Kalpteki konsantrasyonu plazma konsantrasyonundan 5-50 kat fazladır. Sanal dağılım hacmi 5000 litredir.

Hızla yıkılan kısmının yarı ömrü 3-10 gün yavaş yıkılan kısmının yarı ömrü 60 gündür. Yarı ömrü **en uzun** antiaritmiktir. Başlangıçta yüklem dozunda verilmesi gerekebilir. İlaç bırakıldıktan sonra etkisi 1-3 ay devam eder ve 1 yıl boyunca kan düzeyi ölçülebilir düzeydedir.

Doz ilişkili en ciddi yan tesiri **pulmoner fibrozistir**. PA akciğer grafisi takibi gerekir. Akciğer hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır. Karaciğer fonksiyon testlerini bozar. Karaciğer fonksiyon testleri takip edilmelidir.

T₄ → T₃ dönüşümünü inhibe eder. **Hipotiroidi veya hipertirodi ve guvatra** neden olabilir. Tiroid fonksiyonları takip edilmelidir. Tiroid hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Fotodermatit, deride renk değişikliği, korneal mikrodpozitler, görme alanı defektleri, fototoksik ışık reaksiyonları ve jinekomastiye neden olabilir. CYP3A4 enzimlerini inhibe ederek dijitalle bağlı aritmi, varfarine bağlı kanama ve statinlere bağlı miyopati riskini artırır.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 91

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

FARMAKOLOJİ / DOLAŞIM SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

DRONADERON

Sınıf III antiaritmidir. Kimyasal yapısında iyot bulunmaz. Potasyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyel süresini uzatır. QT uzaması ve torsades de pointes yapar. Sodyum kanallarını da güçlü bloke eder. Zayıf kalsiyum kanal blokörü ve beta blokör özelliği de vardır (çoklu iyon kanal blokörü). Atrial fibrilasyon tedavisinde kullanılır.

Pulmoner ve tiroid toksisitesi yapmaz ama transplantasyona gereksinim duyulabilen şiddetli karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Kalp yetmezliği olan hastalarda ölüm ve stroke riskini artırır. Akut dekompanse veya **evre 4 kalp yetmezliği olanlarda kullanılmaz.**

SOTALOL

Sınıf III antiaritmidir. Potasyum kanallarını bloke ederek **QT uzaması ve torsades de pointes** yapan beta blokördür. Beta blokör olmasına karşın potasyum kanallarını bloke ettiği için sınıf III antiaritmik olarak sınıflandırılır. Hem PR hem de QT uzaması yapan tek beta blokördür.

Ventriküler aritmi, atrial fibrilasyonda sinüs ritminin sürdürülmesi ve özellikle pediatrik yaş grubunda daha fazla olmak üzere supraventriküler taşikardi tedavisinde kullanılır.

DOFETİLİD

Yalnızca düzeltici potasyum kanallarının hızlı komponentini bloke eden aksiyon potansiyel süresini uzatan QT uzaması ve torsades de pointes yapan **saf sınıf III antiaritmiktir**. Kalbin pacemakerini değiştirmez. Kronik atrial fibrilasyonda

Temel Bilimler 91. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 185

Sınıf III antiaritmidir. Düzeltici potasyum kanallarının hızlı komponentini bloke eder, içe yönelik yavaş sodyum kanallarını açar. Aksiyon potansiyel süresini uzatarak QT uzaması ve torsades de pointes yapar. Kalbin pacemakerini değiştirmez. İntravenöz ibutilid atrial flutter ve atrial fibrilasyonu akut dönemde sinüs ritmine getirmede en etkili ilaçlardan birisidir.

SINIF IV

Verapamil ve diltiazem sinoatrial ve atriyoventriküler nodda L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederler. Atriyoventriküler iletimi ve sinoatrial nod hızını yavaşlatırlar. PR süresini uzatırlar, QT ve QRS değişikliği yapmazlar. Oral ve intravenöz formları vardır.

Supraventriküler taşikardinin hem akut tedavisinde hem de profilaksisinde sıkça kullanılan ilaçlardır. Atrial fibrilasyon ventriküler hızı kontrol etmek için de kullanılırlar.

Bradikardi, 2.derece AV blok, konjestif kalp yetmezliği, Wolf-Parkinson White sendromu ve digoksinle bağlı aritmide kullanılmazlar.

ADENOZİN

Adenozin reseptörlerine agonist etki yaparak içe dönük potasyum kanallarını aktive kalsiyum kanallarını inhibe eder. Kalsiyum bağımlı aksiyon potansiyelini inhibe ederek hiperpolarizasyona neden olur. **Kalbin pacemakerini baskılamaz.**

PR süresini **en fazla uzatan** antiaritmidir. QT uzaması ve torsades de pointes yapmaz. **Yarı ömrü 10 saniyedir.** Supraventriküler taşikardiyi sinüs ritmine getirmede **intravenöz bolus infüzyonla** verilen adenozin **en etkili** ilaçtır. Yan ömrü kısa olduğu için supraventriküler taşikardi profilaksisinde kullanılmaz.

Adenozin reseptörlerini bloke eden teofilin ve kafein gibi **metilksantinler** antiaritmik etkisini azaltır. Adenozin re-uptake inhibitörü dipiridamol antiaritmik etkisini artırır. Dipiridamol kullanan hastalara verilmemelidir.

Astımı olan veya kalp nakli yapılan hastalarda kullanılmamalı veya kullanılması gerekiyorsa dikkatli olunmalıdır. Adenozine bağlı bradikardide metilksantinler kullanılır.

VERNAKALANT

Atrial fibrilasyonunun hızla sonlandırılması için intravenöz yoldan kullanılan çoklu iyon kanal blokördür. Sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarını inhibe eder. Kalbin pacemakerini baskılamaz. Hafif düzeyde QT uzaması yapmasına rağmen torsades de pointese neden olmaz.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 92

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

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 92. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 192

RİVAROKSABAN / 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 önlenmesi, kalça ve diz cerrahilerinden sonra venöz tromboembolinin tedavisi ve önlenmesinde **oral yoldan** kullanılırlar. HIT gelişen hastalarda uygun ilaçlardır.

CYP3A4 enzimini ve p-glikoprotein pompayı inhibe eden ilaçlar rivaroksaban ve edoksabanın plazma konsantrasyonunu artırır. Edoksabanın plazma konsantrasyonu p-glikoprotein pompayı inhibe eden ilaçlarla alındığında değişmez.

Sabanlara bağlı kanamalarda rekombinant faktör Xa derivesi **andeksanat alfa** intravenöz infüzyon yoluyla kullanılır.

HİRUDİN / LEPİRUDİN / BİVALİRUDİN / DESİRUDİN / ARGATROBAN

Antitrombin-3'e gereksinim duymadan trombinin aktif bölgesine bağlanarak **trombini direkt inhibe ederler**. İntravenöz yoldan kullanılırlar. Etkinlikleri aPTT ile takip edilir. HIT gelişen hastalarda uygun ilaçlardır.

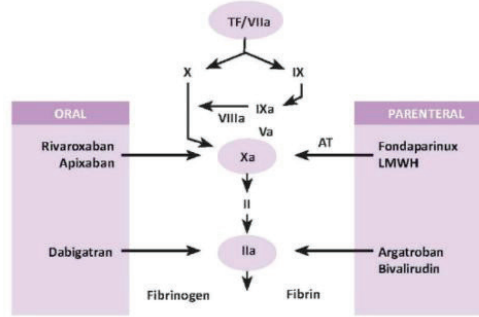
DABİGATRAN

Antitrombin-3'e gereksinim duymadan **trombini direkt inhibe eden oral antikoagulan ilaçtır**. Etkinliğini veya yan tesir riskini izlemek için **takibe gerek yoktur**.

Kalça ve diz cerrahilerinden sonra venöz tromboemboli profilaksisi ve nonvalvüler atrial fibrilasyonda sistemik embolinin önlenmesinde **oral yoldan** kullanılır.

Dabigatranla bağlı hayatı tehdit eden kanamalarda dabigatranı bağlayarak antikoagulan etkisini önleyen **idaruzumab** adlı antikor kullanılır.

Siraparentag rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban, dabigatran, heparin, düşük molekülü heparin ve fondaparinuxa bağlı kanama tedavisi için geliştirilen henüz ruhsat almamış bir ilaçtır.



Şekil: Antikoagulan ilaçlar

VARFARİN

Oral biyoyararlanımı %100, yarı ömrü 36 saat, albümine %99.7 bağlanan, dağılım hacmi küçük, CYP enzimleri tarafından metabolize edilen ve güvenlik indeksi dar oral antikoagulan ilaçtır.

Antikoagulan etkisi ilacı bıraktıktan sonra 5-7 gün devam eder. Gebelerde kullanılmaz. Protrombin zamanı ve INR ile takip edilir.

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 / ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR

YAN TESİRLERİ

En sık görülen yan tesirleri döküntüden (en sık ampisilin) anjiyödem ve anafilaktik şoka kadar geniş bir aralıkta bulgulara neden olan alerjik reaksiyonlardır.

Sefalosporin veya diğer beta-laktam antibiyotiklerle çapraz alerjik reaksiyona girerler. Bu durumda uygun endikasyon varsa makrolidler tercih edilir.

Ampisilin en fazla olmak üzere *C.difficile*'ye bağlı psodmembranöz enterokolit yaparlar. En fazla metisilin olmak üzere hemen hemen tüm penisilinler nefrotoksiktir. Metisilin interstisyel nefrit yapar.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek dozda verildiklerinde konvülsiyona neden olurlar. Sefalosporinler gibi ilaç ateşi, eozinofili ve hemolitik anemi gibi yan tesirleri vardır.

Benisidil ile genellikle sedum veya potasyum tuzu şeklinde kullanılır. Hiponatremik ve hipokalemik metabolik alkaloz.

Temel Bilimler 93. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 232

SEFALOSPORİNLER

Beta-laktam antibiyotiklerdir. Bakteri hücre duvarında **transpeptidaz reaksiyonunu** inhibe ederler. Zamana bağlı bakterisid etki yaparlar. Listeriye, 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.

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Böbrekler yoluyla elimine edilirler. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozları azaltılmalıdır. **Sefaperazon ve seftriakson** primer olarak safra ile elimine edilir. Böbrek yetmezliğinde **sefaperazon ve seftriaksonun** dozunu azaltmaya gerek yoktur. **Seftriakson** yarı ömrü en uzun sefalosporindir.

1. ve 2.kuşak sefalosporinler kan-beyin bariyerini geçemezler ve menenjit tedavisinde kullanılmazlar. Yalnızca 2.kuşaktan sefuroksim menenjitte yararlı olabilir.

Menenjit tedavisinde **seftriakson ve sefotaksim** en fazla olmak üzere **seftriakson, sefotaksim, seftazidim ve sefepim** gibi 3. ve 4.kuşak sefalosporinler tercih edilir.

Sefalosporinlerin Farmakokinetik Özellikleri

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

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

Sefazolin, sefadroksil, sefalekssin, sefalotin, sefradin ve sefapirin bu kuşakta bulunan önemli ilaçlardır. Streptokok, pnömokok ve stafilokok gibi gram(+) koklara etkinliği fazladır.

Psodomonas ve *B.fragilis* enfeksiyonlarında kullanılmazlar. Menenjit tedavisinde verilmazler. Kemiklere iyi penetre olurlar.

Sefalotin ve sefazolin dışında oral yoldan aktiftirler. **Sefalotin ve sefazolin** parenteral yoldan kullanılır. **Sefazolin** cerrahi profilaksilerde en fazla tercih edilen antibiyotiktir.

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

Sefaklor, sefamandol, sefonisid, sefuroksim, sefprozil, lorakarbef ve seforanid ile sefamisin yapısında olan sefoksitin, sefotetan ve sefmetazol bu kuşakta bulunan önemli ilaçlardır.

232

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 Konu Kitabı Sayfa 233

1. kuşak sefalosporinlere ek olarak gram(-) bakterilerin bazılarına da etkilidirler. Psodomonasa etki yapmazlar.

Sefuroksim dışında kan-beyin engelini geçemezler ve menenjit tedavisinde kullanılmazlar.

Sefoksitin, sefotetan ve sefmetazol B.fragilis gibi aneorobik bakterilere **en etkili** sefalosporinlerdir.

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

Sefoperazon, seftazidim, seftriakson, sefotaksim, seftizoksım, sefiksım, seftibuten, sefpodoksım, sefdinir ve moksaltam bu kuşakta bulunan önemli ilaçlardır. Sefiksım oral verilen önemli bir 3.kuşak sefalosporindir. 2. kuşak sefalosporinlere kıyasla gram(-) bakterilere daha fazla etkilidirler.

Sefaperazon ve seftriakson primer olarak safra ile elimine edilir. **Seftriakson** en uzun yan 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. **Seftriakson ve sefotaksim** penisilinlere dirençli pnömokok enfeksiyonlarında değerli ilaçlardır. Pnömokoklara bağlı menenjitte **vankomisin ile kombine** kullanılırlar. **Listeria menenjitte kullanılmazlar.**

Seftazidimin antipsödomonal etkinliği yüksektir. Menenjit dahil psodomonasa bağlı birçok enfeksiyonda intravenöz yoldan kullanılır. Non-beta-laktam klas C beta-laktamaz inhibitörü **avibaktam** ile kombine edilir. **Psodomonas pnömonisi için inhale formu da vardır.**

Seftriakson meningokoklara bağlı menenjit profilaksisinde kullanılır. Aynı endikasyonda **siprofloksasin veya rifampin** de verilebilir.

Sefaperazon parenteral verilmesine karşın kan-beyin bariyerini geçemeyen 3.kuşak sefalosporindir. Menenjit tedavisinde kullanılmaz. Antipsödomonal etkinlik gösterir. Şulbaktam ile kombine preparatı vardır. Sefaperazonun psodomembranöz enterokolit yapma olasılığı diğer sefalosporinlere göre daha fazladır.

3.Kuşak Sefalosporinler

Özellik	3.Kuşak Sefalosporin
• Antipsödomonal etkinliği en fazla olan	• Seftazidim
• Psodomonas pnömonisinde inhale de verilen	• Seftazidim
• Nötrorenik ateşte tercih edilen	• Seftazidim
• H.influenza ve meningokoklara bağlı menenjit profilaksisinde kullanılan	• Seftriakson
• Penisilinlere dirençli pnömokok tedavisinde tercih edilenler	• Seftriakson ve sefotaksim

4. KUŞAK (SEFEPİM / SEFPIROM)

Kromozomal beta-laktamaza en dayanıklı sefalosporinlerdir. **Raeruginasa**, stafilokok, pnömokok, H.influenza ve gonore enfeksiyonlarında parenteral kullanılırlar. Sefepim üriner enfeksiyonlar için beta-laktamaz inhibitörü emmazobaktam ile kombine kullanılır. Gonore tedavisinde seftriakson veya sefepim ilk tercih antibiyotiklerdir.

Beyin-omurilik sıvısına yeterli düzeyde geçerler. **Sefepim** böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda ensefalopati ve nonkonvulsif status epileptikus yapabilir.

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

Seftarolin ve seftobiprol; metisiline dirençli stafilokok aureusa (MRSA) yeterli etkinlik gösterirler. Enterokoklara etkili sefalosporinler yalnızca seftarolin ve seftobiproldür. Bakteriemi, pnömoni ve deri-yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılırlar.

Seftozan; seftazidime dirençli psodomonas ve E.coli'ye bağlı üriner enfeksiyonlar ile toplumdan kazanılan pnömoni tedavisinde intravenöz kullanılır. Tazobaktam ile kombine preparatı vardır.

Sefiderekol; gram(-) bakterilerde **demir iyonuna bağlanarak** demir taşıma sistemini ve hücre duvarı sentezini inhibe eden ilk siderofor antibiyotiktir. Komplike idrar yolu enfeksiyonlarında intravenöz infüzyon yoluyla kullanılır.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 94

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

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ / ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR

KLOFAZİMİN

Bakteri DNA'sında guanine bağlanarak DNA fonksiyonlarını bozar ve bakteriyel fosfolipaz A₂'yi aktive eder. Leptra tedavisinde dapson ve rifampin ile kombine edilerek kullanılır.

Santral sinir sistemine geçemez. Büyük oranda retiküloendotelial sistem ve ciltte toplanır. Klofazimin kristalleri retiküloendotelial sistem makrofajlarında tespit edilebilir. Depolandığı yerden yavaş yavaş salgılandığı için yan ömrü 2 aydır. Deride kırmızı-kahverengi diskolorasyon yapar.

ANTİFUNGAL İLAÇLAR

GENEL BİLGİLER

Mantar tedavisinde kullanılan ilaçlar sistemik mantar enfeksiyonları için sistemik verilenler, mukokutanöz mantar enfeksiyonları için oral verilenler ve mukokutanöz mantar enfeksiyonları için topikal verilenler olmak üzere 3 grupta incelenebilir.

Antifungal İlaçlar		
Sistemik Mantarlara Sistemik Verilen	Örnek İlaçlar	Kullanım Şekli
• Polien makrolid	• Amfoterisin B	• İv infüzyon / İntratekal
• Triazol	• İtrakonazol • Flukonazol • Voriakonazol • Posakonazol • Isavuconazol	• Oral / İntravenöz
• Tetrazol	• Otesekonazol	• Oral
• Ekinokandın	• Kasprofungin • Mikafungin • Anidulafungin • Rezafungin	• İntravenöz
• Diğerleri	• Flusitozin	• Oral / İntravenöz

Antifungal İlaçlar		
Mukokutanöz Mantarlara Oral Verilen	Mukokutanöz Mantarlara Lokal Verilen	
• Griseofulvin	• Nistatin	• Naftifin
• Terbinafin	• Klotrimazol	• Butenafin

Temel Bilimler 94. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 250

AMFOTERİSİN B

Mantar hücre membranında **ergosterole bağlanarak por açar**. Güvenlik indeksi dardır; plazma düzeyi takip edilmelidir. Nefrotoksik yan tesiri ve infüzyon toksisitesi daha az lipit bazlı lipozomal amfoterisin B daha sık kullanılır.

Gastrointestinal sistemden yeterince absorbe edilmez bu yüzden sistemik etki için yalnızca intravenöz infüzyonla verilir. Gastrointestinal lümendeki mantarlara karşı lokal etki için oral yoldan da kullanılabilir.

Yan ömrü 15 gündür. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda ve diyalize girenlerde doz ayarlamaya gerek yoktur. Diyaliz ile atılmaz. Beyin-omurilik sıvısına %2-3 geçişi için mantar menenjitinde intratekal kullanılır.

C.albicans, H.capsulatum, C.neoformans, C.immitis ve A.fumigatus, M.mycos ve Z.mycos gibi sistemik mantar enfeksiyonlarında kullanılan geniş spektrumlu antifungal ilaçtır. C.lusitania ve Pboydi amfoterisin B'ye dirençlidir.

Şiddetli fungal pnömoni, C.neoformans menenjit, H.capsulatum ve C.immitis enfeksiyonlarında öncelikle tercih edilir. C.neoformans menenjitinde çoğunlukla flusitozin ile kombine kullanılır.

250

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 95

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

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ / ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

İMMÜN CHEKPOINT ANTİKORLARI

Aktive T-lenfositte CTLA-4, programlı ölüm-1 (PD1) veya programlı ölüm ligandı-1'i (PDL-1) inhibe ederler.

CTLA-4 antikorları motor paralizi ve myastenia gravis gibi nörolojik yan tesirlere ve tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olur.

PD1 antikorlarının hipotiroidi, hipertiroidi, pankreatit, tip 1 diyabet ve diyabetik ketoasidoz gibi yan tesirleri vardır.

İmmün Checkpoint Antikorları		
Antikor	Molekül	Endikasyon Örnekleri
• İpilimumab	• 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
• Tislelizumab	• PD-1	• Özofagus kanseri
• Reitanlimab	• PD-1	• Merkel hücreli kanser
• Atezolizumab	• PDL-1	• Üretelyal kanser, melanom, akciğer kanseri
• Avelumab	• PDL-1	• Merkel hücreli kanser
• Durvalumab	• PDL-1	• Üretelyal kanser, akciğer kanseri

Temel Bilimler 95. soru

Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 216

VEMURAFENİB / DABRAFENİB / ENKORAFENİB

BRAF kinaz inhibitörleridir. BRAF V600E mutasyonlu metastatik malign melanom tedavisinde oral yoldan kullanılırlar. CYP3A4 enzimlerini indükleyen veya inhibe eden ilaçlarla etkileşmeye girerler.

TRAMETİNİB / KOBİMETİNİB / BİNİMETİNİB

Mitojen-aktivite ekstraselüler sinyal-regüle kinaz (MEK1 ve MEK2) inhibitörleridir. BRAFV 600E veya V600K mutasyonlu metastatik malign melanom tedavisinde oral yoldan kullanılırlar. CYP3A4 enzimlerini indükleyen veya inhibe eden ilaçlarla etkileşmeye girerler.

Malign Melanom Tedavisi	
İlaçlar	Mekanizma
• İpilimumab	• CTLA-4 antikoru
• Pembrolizumab ve nivolumab	• PD-1 antikoru
• Atezolizumab	• PDL-1 antikoru
• Vemurafenib, dabrafenib ve enkorafenib	• BRAF kinaz inhibitörü
• Trametinib, kobimetinib ve binimetinib	• MEK inhibitörü

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 / ENDOKRİN SİSTEM

PEGVİSOMANT

Büyüme hormonu reseptör antagonistidir. Akromegali tedavisinde subkutan kullanılır. **Adenomun büyümesine** neden olur. Büyüme hormonu salgılanmasını azaltmaz, aksine artırabilir. Akromegali de kullanılan diğer ilaçların tersine akromegali de artmış olan IGF-1 düzeylerini azaltarak normal düzeye getirir.

Büyüme Hormonu Bozukluklarında Tedavi

Büyüme Hormonu Eksikliği	Akromegali
• Somatotropin	• Oktreotid veya lanreotid
• Makasermin	• Bromokriptin veya kabergolin
• Makasermin rinfabot	• Pegvisomant

FSH / LH / B-HCG

Ön hipofizden salgılanan **FSH** ve **LH** gibi gonadotropinler ile placentadan salgılanan **beta-hCG** reseptörleri G-protein kenetli glikoprotein yapılı hormonlardır. Alfa ve beta 2 zincire sahiptirler. Beta-hCG ile LH'nin kimyasal yapıları birbirlerine çok benzer. FSH, LH ve beta-hCG preparatları spermatogenez stimüle etmek, folikül gelişimini uyarmak, ovülasyonu indüklemek ve in vitro fertilizasyonda kontrollü over stimülasyonu sağlamak için kullanılırlar. Overlerde hiperstimülasyon sendromu ve çoğul gebelik gibi yan tesirleri vardır.

MENOTROPİN (HMG)

FSH ve LH preparatıdır. Human menopozal gonadotropin (HMG) olarak bilinir. Erkek ve kadında hipogonadotropik hipogonadizme bağlı infertilite tedavisinde tercih edilir.

UROFOLLİTROPİN

FSH preparatıdır. Erkek ve kadında infertilite tedavisinde kullanılır.

LUTROPİN ALFA

Temel Bilimler 96. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 158

Löprelid, gosarelin, nafarelin, busarelin, gonadorelin, triptorelin ve histrelin pulsatil verildiklerinde GnRH reseptörlerine agonist etki yaparak ilk 7-10 gün gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını artırır. 10 günden sonra reseptörlerde duyarsızlaşmaya bağlı gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını azaltarak **tıbbi kastrasyon** yaparlar.

Erkek ve kadında infertilite tedavisi dışında genellikle supresyon amaçlı kullanılırlar. **Santral erken puberte**, kontrollü over stimülasyonu, endometriyozis, uterus miyomlarının küçültülmesi, **prostat kanseri ve meme kanserinde** parenteral yolla kullanılırlar.

Adrenal kaynaklı seks hormonlarının sekresyonuna indüksiyon sağlar. Prostat kanserinde androjen reseptör blokörleri ile birlikte verilirler.

Kadın hastada sıcak basması, depresyon, libido azalması, meme atrofi, vajinada kuruma ve osteoporoz gibi menapoz sonrası benzer bulgulara neden olurlar. Kullanımın süresince kemik dansitesi takip edilmelidir. Gebelerde ve laktasyonda kullanılmazlar.

Erkek hastada sıcak basması, libido azalması, osteoporoz, kas kitlesinde azalma, ödem, jinekoma ve hematokrit azalması gibi yan tesirler ortaya çıkabilir.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 96

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

TUSEM®
TIP TANI VE EĞİTİM MERKEZİ
FARMAKOLOJİ / ENDOKRİN SİSTEM

Santral erken puberte, endometriyozis, uterus miyomlarının küçültülmesi, **prostat kanseri**, **meme kanseri** ve polikistik over sendromunda parenteral yolla kullanılırlar.

GnRH ANTAGONİSTLERİ (GANİRELİKS / SETRORELİKS / DEGARELİKS / RELİKSLER)

Ganireliks, setroreliks, degareliks, abareliks ve elagoliks **GnRH reseptörlerini bloke ederek** kullanıldıkları andan itibaren gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını baskırlar.

Erken LH pikine bağlı infertilite ve ilerlemiş prostat kanserinde parenteral yoldan kullanılırlar.

KETOKONAZOL

17-hidroksilaz, 17-20 liyaz ve 3β hidroksisteroid dehidrogenazı inhibe ederek kortizol ve testosteron sentezini azaltır. Jinekomasti ve infertilite yapabilir.

ABİRATERON

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. Dekametazon ile kombine verilir. Jinekomasti ve infertilite yapabilir.

FINASTERİD

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

DUTASTERİD

Tip 1 ve tip 2 5α-redüktazı inhibe ederek testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü engeller. **Benign prostat hipertrofinde** prostat hacmini azaltmak amacıyla oral yoldan kullanılır. Finasteride göre daha uzun etkilidir. Jinekomasti ve infertilite yapabilir.

SİPROTERON

Progesteron benzeri etkiye sahip **steroid yapılı** androjen reseptör blokörüdür. FSH ve LH salgılanmasını baskırlar. Kadınlarda polikistik over sendromu ve **hirsütizm tedavisinde** oral yoldan kullanılır. Jinekomasti ve infertilite yapabilir.

SPIRONOLAKTON

Aldosteron ve androjen reseptör blokörü steroid yapılı ajandır. 17-hidroksilazı inhibe ederek testosteronun plazma düzeyini de azaltır. Kadınlarda polikistik over sendromu ve **hirsütizm tedavisinde** kullanılır. Jinekomasti ve infertilite yapabilir.

SİMETİDİN

Mitanin 2 ve androjen reseptörlerini bloke eder. Polikistik over sendromu ve hirsütizm tedavisinde kullanılır. Jinekomasti ve infertilite yapabilir.

Temel Bilimler 96. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 150

Flutamid, nilutamid, bicalutamid, enzalutamid, apalutamid ve darolutamid nonsteroidal androjen reseptör blokörleridir. **Prostat kanseri, polikistik over sendromu ve hirsütizm** tedavisinde kullanılırlar. Jinekomasti ve infertilite yapabilirler.

KLASKOTERON

Androjen reseptör blokörü yeni bir ilaçtır. 12 yaşın üzerindeki hastalarda akne vulgaris tedavisinde lokal kullanılır.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 97

97. Hangi kortikosteroid Cushing hastalığının tanısında kullanılır?

İLGİLİ NOTLAR

DAHİLİYE / ENDOKRİNOLOJİ

TUSEM®

- Ani başlayan klinik (ani gelişen kas güçsüzlüğü gibi), hipokalemi alkaloz ve ciddi hipertansiyon öncelikle **ektopik ACTH salgını** (en sık da küçük hücreli akciğer kanseri) lehinedir.

Temel Bilimler 97. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı+2026
Sayfa 283

Tanı

- Cushing sendromunda tarama testleri
 - Düşük doz deksametazon süpresyon testi (DST):
 - Gecelik 1 mg deksametazon süpresyon testi
 - 2 gün süreyle 2 mg deksametazon süpresyon testi (Liddle testi)
 - Bu testler ile normalde kortizol baskılanır. Cushing sendromunda ise kortizol baskılanmaz.
 - 24 saatlik idrarda serbest kortizol
 - Gece yansı serum kortizolü
 - Gece yansı tükürük kortizolü
- Tarama testlerinden en az ikisi pozitifse Cushing sendromu tanısı konulur ve nedeni saptamaya yönelik ayrıntı tanı testleri yapılır.
- Cushing sendromu tanısı konulan hastada ayrıca tanıla ilk istenecek tetkik **plazma ACTH düzeyidir**.
- ACTH normal veya yüksek (>15 pg/mL) ise **ACTH bağımlı**, ACTH düşük (<5 pg/mL) ise **ACTH bağımsız** Cushing sendromu olarak adlandırılır.
 - **ACTH bağımsız (sürenal kaynaklı)** CS saptanması halinde ilk yapılması gereken **sürenal görüntülemeler** (adrenal BT).
- **ACTH bağımlı** CS'nin ayırıcı tanısında (Cushing hastalığı ile ektopik ACTH salgınına bağlı CS ayrımı):
 - Yüksek doz (8mg) DST, CRH/**Desmopressin** stimülasyon testi ve hipofiz MR yapılır.
 - Yüksek doz DST'de Cushing hastalığında genellikle kortizolde baskılanma olur, ektopik Cushing sendromunda ise genellikle kortizolde baskılanma olmaz.
 - CRH/**Desmopressin** stimülasyon testinde Cushing hastalığında genellikle ACTH artışı olur, ektopik Cushing sendromunda ise genellikle ACTH artışı olmaz.
- **Ektopik ACTH** salgınına bağlı cushing sendromu genellikle testlere yanıt vermez (8 mg deksametazon ile baskılanmaz veya CRH ile uyanılmaz).
- Eğer 8 mg DST ile baskılanma ve CRH ile uyanılma varsa tanı **Cushing hastalığıdır** ve hipofiz MR çekilerek adenom da gösterilir.
- Ancak bazen testlerde uyumsuzluk olabilir. Testlerden birisine yanıt olup diğerine yanıt görülmeyebilir veya testlerin ikisi de ektopik ACTH salgınına lehine gelebilir. Bu durumların hepsinde de Cushing hastalığı ile ektopik ACTH salgınının ayırıcısında **altın standart** test olan **inferior petrosal sinüs örnekleme (IPSS)** yapılır.
- **Özetle:** tüm testlerin Cushing hastalığı lehine olmadığı her durumda IPSS yapılır.

İPSS:

- ACTH bağımlı Cushing sendromu nedenlerinin ayırıcısında **en değerli** testtir.
- IPSS testinde **Petrozal (santral) ACTH/Periferik ACTH** oranına bakılır.
- Oran **yüksekse Cushing hastalığı** lehinedir. Daha sonra CRH verilir orana yeniden bakılır ve CRH sonrası oranın daha da artıyor olması yine **cushing hastalığı** lehinedir.

Inferior Petrosal Sinüs Örnekleme (IPSS)

	Cushing hastalığı	Ektopik ACTH salgınına bağlı CS
Petrozal (santral) / Periferik ACTH	>2	<2
CRH sonrası santral / periferik ACTH	>3	<3

- Testler sonrası **ektopik ACTH salgınına bağlı CS** düşünülen bir hastada, en sık sebep akciğer kaynaklı olması nedeniyle başta **Toraks BT** olmak üzere tüm vücut görüntülemeler planlanır.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 98

98. Hangisi postkoital korunmada diğerlerine göre daha uygundur?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ / ENDOKRİN SİSTEM

İlk trimesterdeki düşük tehditlerinin önlenmesi ve uterus miyomlarının küçültülmesi amacıyla da verilebilirler.

Östrojenin kontrendike olduğu durumlarda **medroksiprogesteron asetat** 3 ayda bir parenteral kullanılır. Postpartum dönemde emziren kadınlarda yalnızca düşük doz progesteronla kontrasepsiyon yapılır.

DROSPİRENON

Temel Bilimler 98. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 156

MİFEPRİSTON

Normal dozlarda **progesteron** yüksek dozlarda **glukokortikoid** reseptörlerini bloke eder. **Gebelikleri sonlandırmak için** PGE, analoğu gemeprost veya mizoprostol ile birlikte kullanılır.

Yüksek dozda adrenal kanser veya ektopik ACTH salgılanmasına bağlı gelişen **Cushing sendromunda** oral yoldan kullanılır. En sık yan tesiri uşamış vajinal kanamadır. Glukokortikoid reseptörlerini bloke ettiği için şiddetli astımı olanlarda kullanılmaz.

Liloproston progesteron ve kortizol reseptörlerini bloke eden mifepristona benzeyen tıbbi abortus oluşturmak için denenmiş deneysel bir ilaçtır.

ULİPRİSTAL

Progesteron reseptörlerine hem antagonist hem de parsiyel agonist etki yapan selektif progesteron reseptör modülatörüdür (**SPRM**). Glukokortikoid reseptörlerini de bloke eder.

Acil postkoital kontrasepsiyon için cinsel ilişki sonrası oral yoldan kullanılır. Gebelerde, şiddetli karaciğer hastalığı olanlarda ve Glukokortikoid reseptörlerini bloke ettiği için şiddetli astımı olanlarda kullanılmaz.

Postkoital Kontrasepsiyon

İlaç	Uygulama
• Konjuge Östrojen	• 5 gün boyunca günde 3 defa 10 mg
• Etilin Östradiol	• 5 gün boyunca günde 2 defa 2.5 mg
• Dietilstilbesterol	• 5 gün boyunca günlük 50 mg
• Mifepriston + mizoprostol	• 600 mg mifepriston ve 400 mcg mizoprostol
• L-norgestrel	• 1 gün iki defa 0.75 mg
• L-norgestrel + etilin Östradiol	• 0.5 mg norgestrel ve 0.05 mg etilin Östradiol

HİPOFİZ VE HİPOTALAMUS HORMONLARI

GENEL BİLGİLER

ADH ve oksitosin hipotalamusta sentezlendikten sonra nörosekretuar sinirler aracılığı ile arka hipofize taşınır.

Büyüme hormonu, prolaktin ve plasental laktogen kimyasal yapıları bakımından benzer yapıya sahiptir.

TSH, FSH ve LH glikopeptit yapıları hormonlardır. Yapılarında aminoasit ve karbonhidrat bulunur. Alfa ve beta zincirlerine sahiptirler. Alfa zincirleri birbirlerine benzer. Glikopeptit yapıları diğer önemli hormon **beta-hCG**'dir.

ACTH, MSH, beta-endorfin ve beta-lipotropin pro-opiomelanokortinden sentezlenir.

Büyüme hormonu salgılanması hipotalamustan salgılanan GHRH tarafından artırılır somatostatatin tarafından azaltılır.

TRH prolaktin salgılanmasını artırır, dopamin -2 reseptör uyarısı prolaktin salgısını azaltır.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 99

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

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ / ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Oral verildiklerinde absorpsiyon oranları yüksektir (%80-95). Kalsiyum, magnezyum ve alüminyum gibi +2 ve +3 değerli metal içeren antiasitlerle emilimleri azalır.

Santral sinir sistemi dahil dokulara yüksek oranda dağılırlar. Kemik, böbrek, prostat ve serebrospinal sıvıya dağılımları yeterlidir. Ofloksasin plazma derişiminin %90'ı oranında serebrospinal sıvıya geçer. Makrofaj ve lökositlerde birikirler. İntraselüler konsantrasyonları yüksektir.

Levofloksasin, gemifloksasin ve moksifloksasin diğerlerine göre nispeten daha uzun yarı ömre sahip oldukları için günde bir defa alınabilirler.

Moksifloksasin dışında tübüler 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 dikkatli

Temel Bilimler 99. soru

Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 244

KLİNİK KULLANIMLARI

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

Şişenla, salmonella, E.coli ve C.jejuniye bağlı diyare tedavisinde yararlı ilaçlardır.

Siprofloksasin ve levofloksasin **inhale antraks profilaksisinde** tercih edilir. İnhal e antraks profilaksisinde tetrasiklin, **raksibacumab** ve obiloksasimab da verilebilir.

Levofloksasin ve ofloksasin klamidy üretilinde tetrasiklinlerin alternatifidir.

Siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin çoklu ilaç dirençli **tüberküloz ve MAK tedavisinde** kullanılır.

Levofloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasin gibi **respiratuvar kinolonlar** gram(+) bakterilere, legionelloya, mikoplazmaya ve klamidyaya bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarında sık kullanılan ilaçlardır.

YAN TESİRLERİ

En sık görülen yan tesirleri bulantı-kusma ve diyare gibi gastrointestinal yakınmalardır. Lomefloksasin ve pefloksasin en fazla olmak üzere fototoksisiteye neden olurlar. **Hipoglisemi veya hiperglisemi** yapabilirler.

QT uzaması ve torsades de pointes yapabilirler. Kongenital QT uzaması olanlar ile sınıf IA ve sınıf III antiaritmik alanlarda kullanılmamalı veya dikkatli kullanılmalıdır.

Artropati, kondropati ve tendinit yaparlar. **Ağıl tendon rüptürü** en spesifik yan tesirleridir.

İlaç 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 gravisli olanlarda kullanılmazlar. 18 yaşın altındaki hastalara, gebelere ve emziren kadınlara verilmazler.

FDA potansiyel yan tesirlerinden dolayı üst solunum yolu enfeksiyonu ve sistit tedavisinde öncelikle alternatif ilaçların tercih edilmesi duyurusu yapmıştır.

NİTROİMİDAZOLLER (METRONİDAZOL / ORNİDAZOL / TİNİDAZOL / SEKNİDAZOL)

Non-enzimatik ferrodoksin e indirgenerek toksik metabolitlerine bağlı **DNA replikasyonunu** bozarlar. **Konsantrasyona bağlı balderisid** etki yaparlar. **Aerobik bakterilere yeterli etki yapmazlar.**

Serebrospinal sıvı dahil birçok dokuya yüksek oranda dağılırlar. Beyindeki konsantrasyonları plazma konsantrasyonlarına benzer. Karaciğerde metabolize edildikleri için karaciğer yetmezliğinde vücutta birikirler.

KLİNİK KULLANIMLARI

B.fragilis gibi anaerobik veya mikst kann içi enfeksiyonlarda aerobik organizmalara etki yapan başka bir antibiyotikle kombine kullanılırlar.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 99

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

FARMAKOLOJİ / ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR

TUSEM
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

MUPIROSİN

Sistemik dolaşıma geçtiğinde hızla inaktive edildiği için **yalnızca lokal** kullanılır. S.aureusun izolösil-4RNA sentezini inhibe eder. Impetigo gibi minör cilt enfeksiyonlarında lokal kullanılır.

FUSİDİK ASİT

Steroid yapılı tek antibiyotiktir. Diğer antibiyotiklerle çapraz dirence girmez. t-RNA'nın ribozoma bağlanmasını engelleyerek protein sentezini inhibe eder. Stafilokok ve streptokok gibi gram(+) koklara etkilidir. Genellikle lokal kullanılmasına karşın oral ve parenteral preparatları vardır.

NİTROFURANTOİN

DNA, RNA ve protein sentezini inhibe ederek gram(+) ve gram(-) birçok bakteriye bakterisid etki yapar. Psodomomas ve proteusa etkisizdir. Diğer antibiyotiklerle çapraz dirence girmez.

E.coli'ye bağlı komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılır. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemolitik anemi yaptığı için kullanılmaz. Nalidiksit asidin etkisini antagonize eder.

NALİDİKSİT ASİT

DNA giraz (topoizomerez II) inhibe eder. Sistemik kan düzeyine ulaşmadığı için gram(-) bakterilere bağlı idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılır. Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemolitik anemi yaptığı için kontrendikedir.

GEPOTİDASİN

Bakteride topoizomerez-2'yi (DNA-giraz) inhibe eden florokinolon grubunda olmayan yeni bir ilaçtır. Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde oral yoldan kullanılır.

METHENAMİN

Gram(-) bakterilere bağlı idrar yolu enfeksiyonlarında etkilidir.

Temel Bilimler 99. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 243

FLOROKİNOLONLAR / NİTROİMİDAZOLLER / SULFONAMİDLER

FLOROKİNOLONLAR

Nalidiksik asit analogu, gram(+) ve gram(-) bakterilere etkili oral ve intravenöz kullanılan geniş spektrumlu sentetik antibiyotiklerdir.

Topoizomerez II'yi (DNA giraz) ve topoizomerez IV'ü inhibe ederek DNA sentezini engellerler. **Konsantrasyona bağlı bakterisid etki** yaparlar. DNA giraz enzimindeki mutasyon sonucu etkilerine geç direnç gelişir.

ETKİ SPEKTRUMLARI

İlk geliştirilen **nalidiksik asit ile norfloksasin** sistemik kan düzeyine ulaşamadıkları için **yalnızca alt üriner sistem** enfeksiyonlarında kullanılır.

Siprofloksasin, enoksasin, lomefloksasin, pefloksasin, ofloksasin ve levofloksasin gibi ikinci grupta bulunanlar gram(-) bakterilere gram(+) bakterilerden daha güçlü etkinlik gösterir. Siprofloksasin psodomonasa en etkili kinolonlardan biridir.

Gatifloksasin, gemifloksasin ve moksifloksasin gibi üçüncü grupta bulunanlar gram(+) bakterilere gram(-) bakterilerden daha güçlü etkinlik gösterir. Yan tesirlerinin çokluğundan dolayı gatifloksasin oftalmik solüsyon şeklinde lokal kullanılır.

Mikoplazma, Idamıdy ve legionella, tüberküloz, MAK ve lepra etkenlerine karşı da sıklıkla kullanılırlar. Moksifloksasin diğerlerinden farklı olarak antianaerobik etki yapar ama antipsodomonal etkisi zayıftır.

243

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 / SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

Opiyat Bağımlılığında Kullanılan İlaçlar

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

Temel Bilimler 100. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 090

NARKOTİK ZEHİRLENMESİ

En spesifik bulgu ileri derecede bilateral myozistır (**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 nalmafen** intravenöz yoldan kullanılır. Naloksan nazal sprey olarak da verilebilir. Naloksan opiyat zehirlenmesinde koma bulgularını hızla geri döndürmesine karşın diğer santral sinir sistemi bulgularına etkisi daha azdır.

NARKOTİK İLAÇLARIN KULLANIMI

Terminal dönem kanser ağrılarında morfin veya oksikodon ile transdermal fentanil kullanılır. Terminal dönem kanser ağrılarında opiyat kullanımında konstipasyonu önlemek için tedaviye **dokuzat sodyum veya laktuloz** gibi laksatif ilaç eklemek gerekebilir.

Doğum ağrılarında uterus hareketlerini azaltmayan ve minimum solunum depresyonu yapan **meperidin** tercih edilir. Akut migren ağrılarında kodein, tramadol veya morfin gibi opiyatlar yararlıdır.

Şiddetli renal ve biliyer kolik ağrıların yeterli etki yapmalarına karşın düz kas tonusunu artırdıkları için dikkatli olunması gerekir.

Kalbin ön ve art yükünü azaltarak sol kalp yetmezliğine bağlı dispne de yararlıdır.

Morfin vazodilatör ve analjezik etkisi ile akut miyokart enfarktüsünde verilir. Akut inferior miyokart enfarktüsünde bradikardi varlığında **meperidin** tercih edilir.

Anksiyeteyi, kalbin ön ve art yükünü azalttıkları için akut pulmoner ödem tedavisinde kullanılırlar.

Kodein, propoksifen ve dekstrometorfan öksürüğün baskılanmasında yararlıdır. ACE inhibitörlerine bağlı öksürüğe etki yapmazlar.

Loperamid ve difenoksilat nonspesifik nedenlere bağlı diyare tedavisinde kullanılır. **Difenoksilat** yüksek dozda beyne geçtiği için kötüye kullanılır. Kötüye kullanımı önlemek için **atropin ile kombine** edilir.

Eluksadol diyare dominant irritabl kolon sendromunda yararlıdır.

Genel anestezi sonrası **titreme (shivering)** tedavisinde **meperidin** tercih edilir.

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 karında kramp gibi **yoksunluk krizi bulgularına** neden olurlar.

Meperidin, tramadol ve tapendatal gibi **narkotik ilaçların** MAO inhibitörleri ile birlikte verilmeleri hiperpreksik koma ve hipertansiyon riskinden dolayı nispi kontrendikedir.

FENANTRENLER

Morfin, hidromorfon ve oksomorfon şiddetli ağrıların tedavisinde kullanılan güçlü opiyat agonistleridir. Hidromorfon ve oksomorfon eşit analjezik etki için morfinden daha düşük dozda kullanılır. **Diasetilmorfin (eroin)** hızlı etkisi ve lipofilitesinin yüksek olmasından dolayı en fazla ve en hızlı bağımlılık yapan opiyattır.

90

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 21

21. Mesane düz kasında kalsiyumu bağlayan protein hangisidir?

Kalmodulin

İLGİLİ NOTLAR

FARMAKOLOJİ / GENEL FARMAKOLOJİ

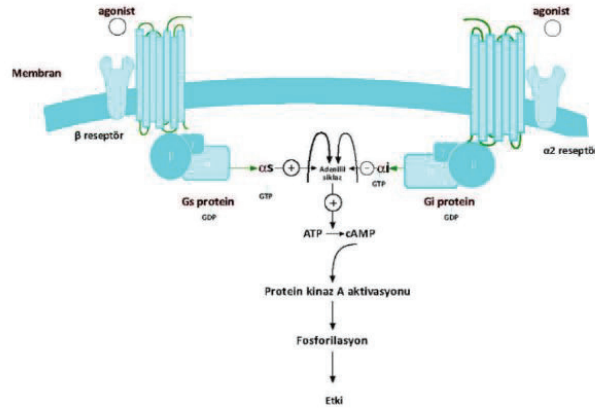
TUSEM
— YİĞİT LERMANLIK DÜNYA EĞİTİM MERKEZİ —

Temel Bilimler 21. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 015

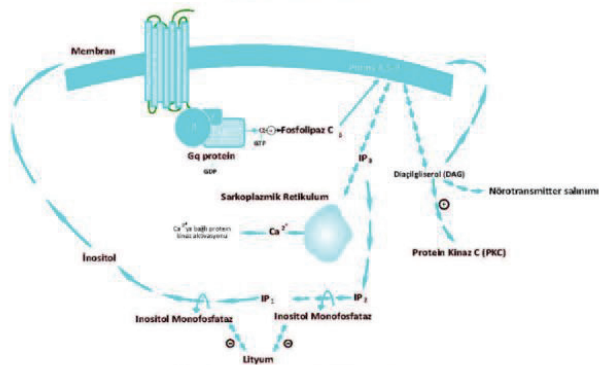
Gq KENETLİ RESEPTORLER

Fosfolipaz C'yi aktive ederek fosfoditil inositol 4-5-bisfosfatı parçalarlar. İnositol-3-fosfat (IP₃) ve diasilgliserol (DAG) artar. DAG membranda kalsiyum duyarlı protein kinazı C'yi aktive eder. IP₃ endoplazmik retikulumdaki reseptörlerini uyarak kalsiyum salgılanmasını artırır.

Alfa-1 reseptörü, muskarinik-1-3-5 reseptörleri, 5-HT₂ reseptörü P2Y_{1,2,4,6} reseptörleri Gq üzerinden fosfolipaz C'yi aktive eden reseptörlere örnek gösterilebilir.



Şekil: Gα ve Gβ Proteinlerin Etkileri



Şekil: Gq Keneli Reseptör ve İkinci Haberci Sistemleri

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 Konu Kitabı Sayfa 024

NÖROTRANSMİTTER SALGILANMASI

Voltaj bağımlı sodyum kanallarının aktive olması ile nöron depolarize olur. N-tipi kalsiyum kanallarından kalsiyum girişine bağlı veziküllerde depolanan nörotransmitterler parsiyel ekzositoz ile **sinaptobrevinler aracılığıyla** sinaptik aralığa salgılanır. Asetilkolin ile birlikte VIP, noradrenalin ile birlikte nöropeptit Y ko-transmitter olarak görev alır. Tetrodotoxin ve saxitoxin voltaj bağımlı sodyum kanallarını, omega-konotoksin N-tipi kalsiyum kanallarını inhibe eder.

γ -**latrotoksin** sitoplazma membranında bulunan proteinlere bağlanarak veziküllerden yoğun asetilkolin ve noradrenalin boşalmasına neden olur.

BOTULİNÜM TOKSİNİ

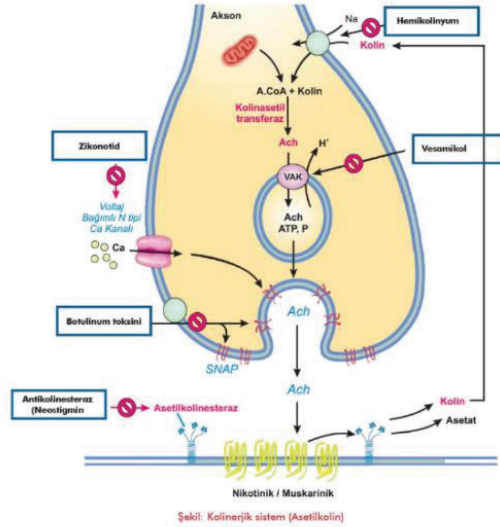
Endositoz ile nörona alındıktan sonra **sinaptobrevinleri** parçalayarak vezikülde asetilkolin salgısını 3-6 ay boyunca irreversible inhibe eder. Tortikolis, serebral palsy, oromandibüler spazm, hemofasiyal spazm, strabismus, bleferospazm, anal fissür, idrar inkontinansı ve migren profilaksisinde lokal olarak kullanılır. Sistemik dolaşıma geçerse atropin benzeri yan tesirlere neden olur.

ASETİLKOLİN

Sodyum bağımlı kolin taşıyıcısı ile nörona alınan kolin, kolin asetiltransferaz ile sentezlenir. Kolinin nörona alındığı basamak asetilkolin sentezinde hız kısıtlar.

Sentezlenen asetilkolin veziküler taşıyıcı proteinler (VAPMs) ile veziküle taşınır. Veziküllerin her birinde 1000-50000 molekül asetilkolin depolanır.

Her depolarizasyonda birkaç milyon molekül olmak üzere parsiyel ekzositoz ile sinaptik aralığa VIP ile birlikte salgılanır. Sinaptik aralıktaki bulunan ve **saniyede 10000 molekül** asetilkolini parçalayan **asetilkolinesteraz** tarafından kolin ve asetik asite yıkılır. Eritrosit, karaciğer ve glia hücrelerinde bulunan psödokolinesteraz plazma ve dokularda yıkıma katkı yapar.



Şekil: Kolinergik sistem (Asetilkolin)

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.

FARMAKOLOJİ / OTONOM SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Asetilkolin Düzeyini Azaltan Ajanlar

Ajan	Mekanizma
• Hemikolinyum	• Kolinin nörona alındığı hız kısıtlayan basamağı inhibe eder.
• Vazamikal	• Veziküller taşıyıcı ile asetilkolinin veziküle alındığı basamağı inhibe eder.
• Botulinum toksini	• Sinaptobrevinleri parçalayarak vezikülün asetilkolin salgısını (irreversibl) inhibe eder.

KOLİNERJİK RESEPTÖRLER

Asetilkolinin nikotinik ve muskarinik olmak üzere 2 majör reseptörü vardır. **Nikotinik reseptörler** sodyum-potasyum iyon kanalı ile kenetli olup uyarılması ile hücre depolarize olur.

Muskarinik M_1 , M_2 , M_3 , M_4 ve M_5 reseptörleri G proteini kenetli membran reseptörleridir. **Atropin** muskarinik reseptörlerin tamamını bloke ederek muskarinik reseptör aktivasyonuna bağlı etkileri önler.

Kolinerjik Reseptörler

Reseptör	Mekanizma
• N_1 ve N_{2A}	• Sodyum ve potasyum iyon kanal aktivasyonuna bağlı depolarizasyon
• M_1 , M_2 ve M_3	• Fosfolipaz C aktivasyonu sonucu IP3, DAG ve kalsiyum artışı
• M_2 ve M_4	• Adenilat siklaz inhibisyonu sonucu cAMP azalması

NİKOTİNİK RESEPTÖRLER

Sodyum-potasyum iyon kanalı ile kenetlidirler. Gangliyonlarda ve adrenal medullada bulunanlar nikotinik nöronal (N_A), iskelet kaslarında bulunanlar nikotinik musküler (N_M) olarak adlandırılır. **Damar ve bronş düz kası gibi düz kaslarda bulunmazlar.**

Asetilkolin ve kolinerjik ilaçların gangliyonlarda, adrenal medullada ve iskelet kaslardaki nikotinik reseptörleri

Nikotinik Reseptörlerin Lokalizasyonu

Lokalizasyon
• Sempatik gangliyon
• Parasempatik gangliyon
• Adrenal medulla
• İskelet kası

Temel Bilimler 26. soru

Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 025

MUSKARİNİK RESEPTÖRLER

M_1 reseptörleri: Bellek ve öğrenme fonksiyonlarını artırır. Area postremadaki M_1 reseptör uyarısına bağlı özellikle vestibüler kaynaklı bulantı-kusma olur.

M_2 reseptörleri: Kalpteki M_2 reseptör aktivasyonu ile adenilat siklaz inhibisyonuna bağlı cAMP azalır, potasyum kanalları açılır. Bradikardi ve AV iletimde yavaşlama ortaya çıkar.

M_3 reseptörleri: Bronş, barsak, siliyer ve sirküler kas gibi düz kasları kasar. Salgıları artırır. Göz içi basıncını azaltır. M_3 reseptörlerini aktive eden ilaçlar damar endotelinden nitrik oksit salgılanmasını artırır ve cGMP-bağımlı indirekt etki ile vazodilatasyon yaparlar.

NORADRENALİN VE ADRENALİN

Katekolamin sentezi sempatik nörona taşıyıcı aracılı alınan tirozin ile başlar. Sempatik nöronlarda feniletanolamin N-metiltransferaz (FNTMT) olmadığı için reaksiyon noradrenalinin sentezlendiği basamakta biter.

Noradrenalin ATP ile birlikte vezikülde depolanır. Vezikülde depolanan noradrenalin ATP, kromogranin A, dopamin β hidroksilaz ve nöropeptit Y ile birlikte sinaptik aralığa salınır.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 33

33. 5-Florourasil hangi enzimi inhibe eder?

İLGİLİ NOTLAR

FARMAKOLOJİ / ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

TUSEM®

Temel Bilimler 33. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 209

5-FLOROURASIL (5-FU)

Primidin anti-metabolitidir. S fazına selektif etki yapar. Aktif metaboliti FdUMP'ye dönüştükten sonra timidilat sentezi inhibe ederek **timinsiz ölüm**e neden olur. Yarı ömrü 10-15 dakika olduğu için intravenöz yoldan kullanılır. Bazal deri kanseri için **lokal formu** da vardır.

Meme, karaciğer, kolorektal, anal, gastroözefageal, hepatoselüler ve baş-boyun kanseri gibi **solid tümörlere** etkinliği yüksektir. Farmakolojik etkinliğini artırmak için lökovorin ile birlikte verilebilir.

Dihidropirimidin dehidrogenazı (DPYD) eksik olanlarda daha fazla olmak üzere kemik iliği depresyonu, diyare, mukozit, nörolojik yan tesirler, el-ayak sendromu ve **koroner damarlarda vazospazm** yapar. 5-florourasil kullanmadan önce dihidropirimidin dehidrogenaza bakılmalıdır.

KAPESİTABİN

Primidin anti-metabolitidir. S fazına selektif etki yapar. 5-florourasile dönüştürülen ön ilaçtır. Oral yoldan kullanılır. Timidilat sentezi inhibe ederek **timinsiz ölüm** yapar.

Kolorektal, meme, hepatoselüler ve pankreas kanseri gibi **solid tümörlere** etkinliği yüksektir. Farmakolojik etkinliğini artırmak için lökovorin ile birlikte verilebilir.

Dihidropirimidin dehidrogenazı (DPYD) genetik olarak eksik olanlarda daha fazla olmak üzere kemik iliği depresyonu, diyare, mukozit, nörolojik yan tesirler, el-ayak sendromu ve koroner damarlarda vazospazm yapar.

SİTARABİN

Primidin anti-metabolitidir. S fazına selektif etki yapar. AML, hairy cell lösemi, ALL ve non-Hodgkin lenfoma gibi hematolojik kanserlerin tedavisinde intravenöz verilir. **Solid tümörlere etkisizdir.**

Doz kısıtlayan yan tesiri kemik iliği depresyonudur. Gözyaşı ile de atılabilirdi için konjunktivit yapabilir.

GEMSİTABİN

Primidin anti-metabolitidir. S fazına selektif etki yapar. Hem solid hem de hematolojik tümörlere etkilidir. Doz kısıtlayan yan tesiri kemik iliği depresyonudur.

MİKROTUBÜL İNHİBİTÖRLERİ

Mikrotübül fonksiyonlarını etkileyerek mitoz bölünmeyi metafazda durdururlar. **M fazına etkili** mitoz zehirleridir. **Vinkristin dışında** belirgin kemik iliği depresyonu yaparlar. P-glikoprotein pompa ile hücre içine alınmalarının azalmasına bağlı etkilerine direnç gelişir.

Mikrotübül İnhibitörleri	
Mikrotübül İnhibitörü	Etki Mekanizması
• Vinkristin, vinblastin ve vinorelbin	• Tubülin polimerizasyonunun inhibisyonu
• Palditaksel ve dosetaksel	• Tubülin polimerizasyonunun stimülasyonu
• Ixabepilone	• Mikrotübül üzerinde beta-tubüline bağlanma
• Eribulin	• Mikrotübül fonksiyonlarının inhibisyonu

VİNKRİSTİN

Tübülin polimerizasyonunu **inhibe ederek** hücre bölünmesini metafazda durdurur. Hücre bölünmesinde **M fazına selektif** etkili mitoz veya metafaz zehridir.

CYP3A4 tarafından karaciğerde metabolize edildikten sonra safra ve feçes ile atılır. P-glikoprotein pompa ile hücre içine alınmalarının azalmasına bağlı etkisine direnç gelişir.

ALL, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, multipl myelom, Wilms tümörü, nöroblastom, rabdomiyosarkom ve Ewing sarkomunda kullanılır.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 40

40. Tiroid hormonlarının sentez basamaklarını doğru şekilde sıralayın

İLGİLİ NOTLAR

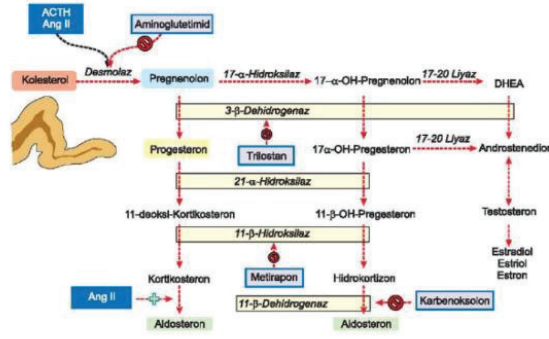
TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ / ENDOKRİN SİSTEM

MİFEPRİSTON

Normal dozlarda **progesteron** yüksek dozlarda **glukokortikoid** reseptörlerini bloke eder. **Gebelikleri sonlandırmak için** PGE, analoğu gemeprost veya mizoprostol ile birlikte kullanılır.

Yüksek dozda adrenal kanser veya ektopik ACTH salgılanmasına bağlı gelişen **Cushing sendromunda** oral yoldan kullanılır.



Şekil: Kortizol Sentezi

TİROİD HORMONLARI

GENEL BİLGİLER

T_3 'ün gravimetrik etki gücü T_4 'den 4-5 kat fazladır. T_3 'ün yarı ömrü 7 gün T_4 'ün yarı ömrü 1 gündür. T_3 ve T_4 hormonları etkilerini nükleusta bulunan reseptörlerini uyarak yaparlar. Tiroid hormon reseptörleri retinoid X reseptörleri ile heterodimer oluşturur. Amiodaron, lityum, aminoglutetimid, propiltiourasil, metimazol, tirozin kinaz inhibitörleri ve HIV-proteaz inhibitörleri tiroid

Temel Bilimler 40. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 142

HORMON SENTEZİ

Birinci basamak: iyodür sodyum/iyodür pompası ile foliküle alınır. **Perklorat, tiyosiyonat ve perteknetat** gibi anyonik ilaçlar iyot girişini inhibe eder.

İkinci basamak: iyodür tiroid peroksidaz ile oksitlenir ve tirozin kalıntılarıyla birleşerek organotikasyon ile monoyodotironin (MIT) ve diiyodotironin (DIT) oluşur. **Propiltiourasil, metimazol ve karbimazol** primer olarak bu basamağı inhibe eder.

Üçüncü basamak: MIT + DIT birleşmesiyle T_3 ve DIT + DIT birleşmesiyle T_4 meydana gelir. Propiltiourasil, metimazol ve karbimazol bu basamağı inhibe eder.

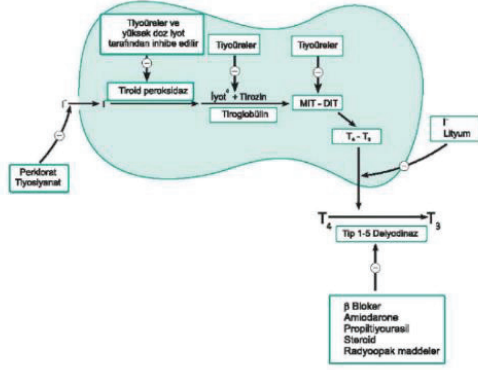
Dördüncü basamak: T_3 ve T_4 parsiyel ekzositozla dolaşıma verilir. **Yüksek doz iyot** primer olarak bu basamağı inhibe eder.

Beşinci basamak: T_4 'ün bir kısmı periferde 5'-deiyonidaz tarafından T_3 haline dönüştürülür. Iopanik asit, ipodat, amiodaron, beta blokörler, kortikosteroidler, propiltiourasil, T_4 'ün periferde T_3 'e dönüşümünü inhibe ederler. **Metimazol, propiltiourasilden farklı olarak bu basamağı inhibe etmez.**

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 40

40. Tiroid hormonlarının sentez basamaklarını doğru şekilde sıralayın

Temel Bilimler 40. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 143



Şekil: Tiroid Hormon Sentezi

İlaçların Tiroid Hormon Düzeyine Etkileri

Etkinin Mekanizması	İlaç Örnekleri
• THBG sentezinin artması ile kan düzeylerinde azalma	• Östrojen , tamoksifen, raloksifen, metadon, erozin, mitotan ve florourasil
• THBG sentezinin azalması ile kan düzeylerinde artma	• Kortikosteroidler , androjenler , anabolizan steroidler, danazol, L-asparajinoz ve nikotinik asit
• THBG'den kavrak kan düzeylerinde artma	• Aspirin ve salisilatlar , mafenemik asit , furosemid ve heparin
• Enzim induksiyonu ile metabolizmalarının hızlandırılması	• Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon, rifampin, tirozin kinaz inhibitörleri, nikardipin
• Barsaktan absorpsiyonlarının azaltılması	• Kolestiramin, kolestipol, PPI, sukralfat, antiasitler ve demir bileşikleri

HİPOTİROİDİ TEDAVİSİ

Hipotiroidi tedavisinde T_4 preparatı **levotiroksin**, T_3 preparatı **liyotironin** ve T_4 ve T_3 'ün 4/1 oranında birleşmesiyle oluşan **liyotriks** kullanılır.

L-tiroksin ucuz olması, daha az alerji yapması, uzun yarı ömre sahip olması, daha az kardiyak yan tesir yapması, yaşlılarda ve aritmisi olanlarda daha güvenli olması ve bir kısmının periferde T_3 'e dönüşmesi nedeniyle hipotiroidi tedavisinde **daha fazla** tercih edilir.

Yaşlı ve kardiyak aritmisi olan hastalarda kardiyotoksikite riski fazla olan **liyotironin** kontrendikedir. Dopamin D_2 polimorfizmi olanlarda veya L-tiroksine rağmen kilo alımı ve mental bozukluğu devam edenlerde kısa sürede TSH düzeyini daha güçlü baskılayan **liyotironin** tercih edilir.

T_4 ve T_3 'ün 4/1 oranında birleşmesiyle oluşan **liyotriks** tek başına L-tiroksinden daha etkili olmasına karşın çok pahalı olduğu için hipotiroidide öncelikle kullanılmaz.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 58

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

İLGİLİ NOTLAR

FARMAKOLOJİ / ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Mukormikoz ve zigomikozda **ilk tercihtir**. Mukormikoz ve zigomikozda alternatif ilaç olarak **posakonazol** veya **isavuconazol** verilir.

Kandida albicans ve invaziv aspergillus tedavisinde de kullanılır. İnvaziv aspergillitozda ilk tercih **vorikonazol**dur.

İnfüzyon yerinde şiddetli ağrı, ateş, histamin artışına bağlı hipotansiyon yapar. İnfüzyon ilişkili yan tesirlerini önlemek için NSAİ ilaç, antihistaminik, meperidin veya glukokortikoidlerle ön tedavi yapılır.

Kümülatif etkiye bağlı en önemli yan tesirleri diyalize gereksinim duyuracak kadar şiddetli olabilen böbrek hasarı, prerenal böbrek yetmezliği, akut tubüler asidoz, hipokalemi ve hipomagnezemi.

FLUSİTOZİN

Sitozin permeaz enzimi ile mantar hücresine girerek 5-florourasile dönüşür. Oral ve intravenöz yoldan kullanılır. **Nükleusta timidilat sentezi** inhibe eder. Amfoterisin B'nin açığı parlardan hücre içine girişi kolaylaştırır.

Oral absorpsiyonu ve serebrospinal sıvıya geçişi çok iyidir. Glomerüler filtrasyonla elimine edilir. Böbrek yetmezliğinde dozu mutlaka ayarlanmalıdır.

C.neoformans, bazı kandida türleri ve kromoblastomikoz dışında kullanımı yoktur. C.neoformans menenjitinde

Temel Bilimler 58. soru

Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 251

TRIAZOLLER (İTRAKONAZOL / FLUKONAZOL / VORİKONAZOL / POSAKONAZOL)

Flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve isavuconazol 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. Flukonazol dışında karaciğerden elimine olurlar. Flukonazol diğerlerinden farklı olarak böbrekler yoluyla elimine edilir.

CYP enzimlerini inhibe ederek birçok ilacın plazma düzeylerini ve yan tesirlerini artırır. En sık yan tesirleri gastrik yanıklardır.

Flukonazol dışında invaziv aspergillus tedavisinde kullanılırlar. **Vorikonazol** invaziv aspergillus tedavisinde ilk tercihtir. **Flukonazol** aspergillus ve C.cruseiye etki yapmaz. Beş triazol de C.albicans enfeksiyonlarında etkilidir.

Posakonazol ve isavuconazol mukormikoz ve zigomikoz tedavisinde amfoterisin B'nin alternatifidir. **Flukonazol** kemik iliği nakli yapılmış veya AIDS'li hastalarda **fungus hastalıklarının profilaksisinde** en fazla tercih edilen antifungaldir.

Triazollerin Önemli Özellikleri

Özellik	Triazol
• İnvaziv aspergillus tedavisinde ilk tercih	• Vorikonazol
• İnvaziv aspergillitozda etkili olmayan	• Flukonazol
• Mukormikoz tedavisinde kullanılanlar	• Posakonazol ve isavuconazol
• Mukokutanöz kandidada ilk tercih edilen	• Flukonazol
• İmmüsuprese hastalarda C.neoformans menenjit profilaksisinde en fazla kullanılan	• Flukonazol
• Kemik iliği nakli yapılmış veya AIDS'li hastalarda fungus hastalıklarının profilaksisinde en fazla kullanılan	• Flukonazol
• Optik yan tesire neden olan	• Vorikonazol

OTESEKONAZOL

Tetrazol antifungal ilaçtır. **14- α -sterol demetilazı** inhibe ederek **ergosterol sentezini** önler. Tekrarlayan vulvovajinal kandida tedavisinde oral yoldan kullanılır.

EKİNOKANDİNLER (KASPOFUNGİN / MİKAFUNGİN / ANİDULAFUNGİN / REZAFUNGİN)

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

251

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 66

66. İnflamatuar medyatör - etki eşletirmerlerinden doğru olanlar...

İLGİLİ NOTLAR

4

OTAKOİDLER

HİSTAMİN VE ANTAGONİSTLERİ

GENEL BİLGİLER

L-histidinden histidin dekarboksilaz ile sentezlenen mast hücre granüllerinde depolanan endojen maddedir. Cilt içine yayıldığında ödem, ürtiker ve kızamıklık ile birlikte olan **Lewis'in üçüncü yasasına** neden olur. Tıbbi histidin dekarboksilaz

Temel Bilimler 66. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 096

HİSTAMİN RESEPTÖRLERİ

H₁ reseptörleri; fosfolipaz C aktivasyonu ile hücrede IP₃, DAG ve kalsiyum artışına bağlı damar dışındaki düz kasları kasar, damar düz kaslarında NO aracılı vazodilatasyon yapar. Bulantı-kusma, ter-tükürük salgısında ve bronşial salgılarda artışa neden olur. H₁ reseptör agonisti **betahistidin** vazodilatasyon yaparak Meniere hastalığında ve vertigoda yararlıdır.

H₂ reseptörleri; adenilat siklaz aktivasyonu ile hücrede cAMP artışı yapar. Düz kaslarda ve mide pariyetal hücrelerde yaygındır. Mide asit salgısını artırır.

H₃ reseptörleri; adenilat siklaz inhibe ederek hücrede cAMP miktarını azaltır. Presinaptik nöronlarda oto-heteroreseptör fonksiyonu görür. Uyku ve iştah üzerinde önemli etkileri vardır.

H₄ reseptörleri; adenilat siklaz inhibe ederek hücrede cAMP miktarını azaltır. **Eozinofil, nötrofil ve CD4 T lenfositte** yaygındır. Kemotaksis olaylarında rol alır.

PİTOLISANT

H₃ reseptörlerine invers agonist/antagonist etki yapar. Narkolepsi tedavisinde kullanılır. H₃ reseptörlerine invers agonist etki yapan **tipolisant** narkolepsi tedavisi için denenmektedir.

H₁ RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

H₁ reseptör uyarısına bağlı salgı artışı ve bulantı-kusmayı önlerler. H₂ reseptörlerine antagonist etki yapmadıkları için peptik ülser tedavisinde kullanılmazlar.

Anafilaktik şok, alerjik rinit, ürtiker, kaşıntı, saman nezlesi, böcek sokması, ilaç veya besin alerjisi gibi alerjik durumlarda, taşıt tutmasının önlenmesinde, insomniada, Meniere sendromunda, preanestezi medikasyonda, antipsikotiklere bağlı akut distoni ile Parkinsonda görülen tremor tedavisinde kullanılırlar.

Birinci-kuşak antihistaminikler santral sinir sistemine daha fazla geçerler ve ikinci-kuşak antihistaminiklere göre daha fazla sedasyon ve antimuskarinik yan tesir yaparlar. **Taşıt tutmasının önlenmesinde kullanılırlar.**

İkinci-kuşak antihistaminiklerin santral sinir sistemine geçişleri, sedasyon yapıcı etkileri ve antimuskarinik yan tesirleri daha düşüktür. Sedasyon istenmeyen durumlarda **ikinci-kuşak antihistaminikler** tercih edilir.

Antihistaminik İlaçlar

I. Kuşak	II. Kuşak
• Difenhidramin	• Loratadin
• Dimenhidrinat	• Desloratadin
• Hidrokizazin	• Setirizin
• Meklizin	• Feksofenadin
• Siklizin	

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 66

66. İnflamatuar medyatör - etki eşletirmerlerinden doğru olanlar...

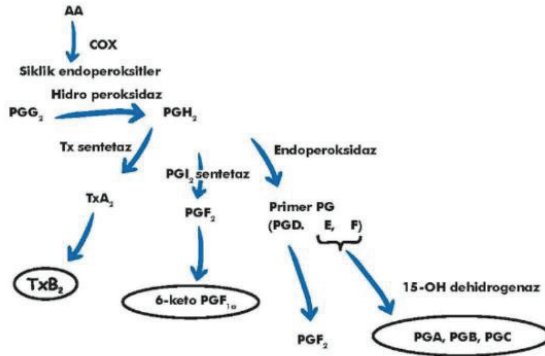
FARMAKOLOJİ / OTAKOİDLER

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

SİKLOOKSİJENAZ (COX) ÜRÜNLERİ

Araşidonic asitten COX-1 (PGH sentaz-1) ve COX-2 (PGH sentaz-2) ile **prostaglandinler** ve **TxA₂** sentezlenir. İlk sentezlenen PGG₂ sonra sentezlenen PGH₂'dir. Prostaglandinler depolanmadan salgılanırlar.

Siklik endoperoksitler olarak bilinen PGG₂ ve PGH₂ labil olup belirlen etkileri yoktur; TxA₂ reseptörlerini aktive ederler. PGH₂ endotelde PGI₂'ye, trombositlerde TxA₂'ye ve mast hücrelerinde PGD₂'ye dönüşür. Prostatiklin 6-keto PGF_{1α} ya yıkılır. PGH₂, PGF_{2α}'ya dönüşür.



Şekil: COX Yolu

5-LİPOOKSİJENAZ (5-LO) ÜRÜNLERİ

Temel Bilimler 66. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 109

verilir.

LTC₄ ve **LTD₄** cis-LT1 reseptörlerini aktive ederek bronkokonstriksiyon yapar. Hava yollarının permeabilitesini ve mukus salgısını artırır. **LTD₄** bronşları histaminden 1000 kat güçlü kasar.

LTA4 trombositlerde **12-LO** ile lipoksin A₄ ve lipoksin B₄'e dönüşür. Lipoksin A₄ ve lipoksin B₄ antiinflatuvar etki yapar.

Araşidonic Asit Ürünleri

Enzim	Ürün
• Siklooksijenaz	• Prostaglandinler ve TxA ₂
• 5-lipooksijenaz	• Lökotrienler
• 12-lipooksijenaz	• Lipoksin A ₄ ve lipoksin B ₄
• Sitokrom p450	• Epoksiidler
• Non-enzimatik	• İzoprostanlar
• N-asetilhidrolaz	• Anandamid

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 66

66. İnflamatuar medyatör - etki eşletirmerlerinden doğru olanlar...

FARMAKOLOJİ / OTAKOİDLER	
Temel Bilimler 66. soru Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 111	
Prostaglandin ve TxA ₂ 'nin Etkileri	
Eikozanoid	Önemli Etkileri
PGE ₂	- Damar ve bronş düz kasında gevşeme Gebe uterus düz kasını kasma Asit salgısını azaltma ve mide mukozasını koruma - Düşük dozda agregasyon yüksek dozda antiagregan etki yapma - Böbrek kan akımını ve renin salgısını artırma - Erileşim yapma Intrauterin hayatta duktus arteriyozusu açık tutma - Endojen pirojen olma - Göz içi basıncını azaltma - Kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonuna neden olma - ACTH, büyüme hormonu, FSH, LH, TSH, prolaktin ve insülin salgısını artırma, progesteron salgısını azaltma
PGI ₂	- Damar ve bronş düz kasında gevşeme - Uterus düz kasında gevşeme Asit salgısını azaltma ve mide mukozasını koruma - Böbrek kan akımını ve renin salgısını artırma - Antiagregan ve antimitotik etki yapma
PGF _{2α}	- Damar ve bronş düz kasını kasma Gebe uterus düz kasını kasma Göz içi basıncını azaltma - Progesteron salgısını azaltma
PGD ₂	Sistemik mastositozda artma - Pulmoner damar yatakları dışındaki damar düz kaslarını gevşeme - Pulmoner damarları ve bronşları kasma - Eozinofiller için kemotaksisi indüklemeye - Adenozin etkinliğini artırarak uyku yapma
PGI ₂	PGD₂'nin yıkım ürünü olup anti-viral ve anti-kanser etki yapma
TxA ₂	- Damar ve bronş düz kasını kasma - Mitozu ve agregasyonu artırma

Eikozanoidlerin Önemli Özellikleri	
Önemli Özellik	Eikozanoid
Mide mukozasını koruyan asit salgısını azaltan	PGE₂ ve PGI₂
Renin salgısını artıran	PGE ₂ ve PGI ₂
Oksitosik amaçlı kullanılan	PGE₂ ve PGF_{2α}

PROSTAGLANDİN PREPARATLARI

DİNOPROSTON

PGE₂ analogudur. Tıbbi abortus oluşturmada, missed abortus, benign mol hidatiformda abortus yapmak, doğumu indüklemek ve doğumda serviks açıldığını sürdürmek için kullanılır. Patent duktus arteriyozus için de yararlıdır.

KARBOPROST

PGF_{2α} analogudur. Tıbbi abortus oluşturmada ve postpartum hemorajiyi kontrol etmek için genellikle tek doz intramusküler uygulanır. Astımı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. **Dinoprost** doğal kaynaklı tıbbi abortus oluşturan karboprost benzeri PGF_{2α}'dır.

MİZOPROSTOL

PGE₁ analogudur. Tıbbi abortus oluşturmada için progesteron reseptör blokörü **mifepriston** ile kombine olarak kullanılır. NSAİ ilaçlara bağlı gastrik ülserin önlenmesinde de yararlı olabilir; bu endikasyonda proton pompa inhibitörleri daha etkilidir.

GEMEPROST

PGE₂ analogudur. Tıbbi abortus oluşturmada için progesteron reseptör blokörü **mifepriston** ile kombine olarak kullanılır.

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 101

101.—

İLGİLİ NOTLAR

FARMAKOLOJİ / SPESİFİK KONULAR

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Aç veya Tok Karına İlaç Kullanımı

Aç Karına	Tok Karına
• Levodopa	• Propranolol
• Penisilin	• Fenitoin
• Tetrasiklin	• Siklosporin
• İzoniazid	• Statinler
• Metotreksat	• Nitrofurantoin
• Midazolam	• Klorokin
• Penisilamin	

Klinik Bilimler 101. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 227

EKTOPARAZİTLERE KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR

Permetrin bitlenme ve uyuz tedavisinde lokal, spinosad saç bitlenmesinde lokal, linden bitlenme ve uyuzda lokal, kromation ve sülfür uyuz tedavisinde lokal ve malation ve benzil alkol bitlenme tedavisinde lokal kullanılır.

İvermektin GABA ve glutamat aracı klorür kanalları aktive eder. **Uyuz tedavisinde oral, bitlenme ve akne rosacea tedavisinde lokal** kullanılır.

İMMÜNOMÜDÜLATÖRLER

İMİKÜİMOD

İmmünomodülatör 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. **Tazaroten** psöriyazis tedavisinde de lokal verilir. İzotretinoin kistik akne tedavisinde **oral** ve **lokal** yoldan kullanılan vitamin A analogudur.

Klindamisin, eritromisin, metronidazol, minosiklin, ivermektin, sodyum sulfasetamid ve dapson akne tedavisinde **topikal** kullanılan antibiyotiklerdir. Alfa₂ agonist brimonidin yüzde eritama rosae tedavisinde topikal verilir.

ORAL İZOTRETİNOİN

Cilt kuruluğu, kaşıntı, korneal opasite, psödotümör serebri, alopesi, inflamatuvar barsak hastalığı ve anoreksi gibi yan tesirlere neden olur. Karaciğer transaminazlarını, LDL-kolesterolü ve trigliseridi artırır.

Epifizlerin erken kapanmasına neden olduğu ve hiperostoz yaptığı için gebelerde kullanılmaz. Gebelik kategorisi X'dir. İlaç bıraktıktan sonra **en az 1 ay** hamile kalınmamalıdır.

PSÖRİYAZİS TEDAVİSİ

Hidrokortizon, prednizolon veya betametazon gibi **glukokortikoidler**, vitamin D analogu **kalsipotrien** (kalsipotriol) ve **kalsitriol**, vitamin A analogu **tazaroten**, kalsinörin inhibitörü **pimekrolimus** ve **takrolimus**, keratolitik etkili **salsilatlar**, aril hidrokarbon reseptörlerini modüle eden **tapinarof** lokal kullanılır.

227

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

FARMAKOLOJİ / ENDOKRİN SİSTEM



BÜYÜME HORMONU

JAK/STAT reseptör sistemini kullanan etkilerini IGF-1 (somatomedin C) aracılığı ile yapan peptid yapılı ön hipofiz hormonudur. En fazla karaciğerden olmak üzere kemik, eklemler, kas ve böbreklerden IGF-1 sentezini artırır. Epifizler kapanana kadar kemikleri boyuna uzatır. Kaslarda protein sentezini artırarak anabolizan etki yapar. Doping amaçlı kötüye kullanılır. Adipoz dokuda trigliseritleri parçalar. İnsülin duyarlılığını azaltarak hiperinsülinemiye neden olur. Glukoneogenezi stimüle eder. IGF-1 aracılığı ile dolaşımdaki insülin düzeyini azaltabilir. Masimorelin, sermorelin ve somatorelin büyüme hormonu sekresyonunu test etmek için kullanılan büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) analoglarıdır.

Büyüme Hormonu Salgılanması

Artıran Faktörler	Azaltan Faktörler
• Derin uyku, stres ve egzersiz	• Uykunun REM dönemi
• Ghrelin	• Hiperglisemi
• Hipoglisemi	• Glukokortikoidler
• Klonidin	• Sebaste yağ asitleri
• α_2 reseptör uyarısı	• IGF - 1
• Glukagon	• Somatostatın
• Vazopresin	• β reseptör uyarısı

TESAMORELİN

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

BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ TEDAVİSİ

SOMATOTROPİN / SOMATROGON / SOMAPASİTAN

Büyüme hormonu preparatıdır. Turner sendromu, Noonan sendromu, Prader Willi sendromu, Laron sendromu, kronik böbrek yetmezliği, HIV-enfeksiyonu veya kısa barsak sendromu gibi büyüme hormonu tedavisine gereksinim duyulan durumlarda subkutan yoldan kullanılırlar.

Hiperglisemi, psödotümör serebri, pankreatit, jinekoma, karpal tunel sendromu ve tiroid fonksiyon bozukluğu gibi yan tesirleri vardır. Tiroid fonksiyon testleri takip edilmelidir.

MEKASERMIN

IGF-1 preparatıdır. Büyüme hormonu reseptörlerinde mutasyona veya IGF-1 eksikliğine bağlı büyüme hormonuna yanıt veremeyen hastalarda IGF-1 eksikliğine bağlı büyüme hormonu tedavisinde kullanılır.

Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 157

AKROMEGALİ TEDAVİSİ

OKTREETİD / LANREETİD / PASİREETİD / REOTİDLER

Somatostatın analoglarıdır. Büyüme hormonu salgısını azaltarak akromegali tedavisinde kullanılırlar. Akromegali dışında karşinoid sendrom, ACTH-salgılayan tümör (Cushing hastalığı), gastrinoma, vipoma, diyabete veya AIDS'de görülen diyare ve özefagus varis kanamasında subkutan yoldan kullanılırlar. Störetore, safra kesesi taşı, sinüs bradikardisi, atrioventriküler iletim bozuklukları ve vitamin B₁₂ eksikliği gibi yan tesirlere neden olurlar.

BROMOKRIPTİN / KABERGOLİN

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

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

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ / OTAKOİDLER

FENİL BUTAZON

Antiinflatuvar ve ürikozürük etkisi vardır. Gut tedavisinde yararlı olmasına karşın yan tesirleri fazladır.

METAMİZOL (DİPİRON)

Analjezik ve antipiretik etkilidir ama antiinflatuvar etki yapmaz. Spazmolitik etkisinden dolayı üreter spazmını çözmek için oral veya parenteral kullanılır.

TOLMETİN

Kısa yan ömürlü nonselektif COX inhibitörüdür. Gut tedavisinde kullanılmaz.

SELEKTİF COX-2 İNHİBİTÖRLERİ

COX-2 selektivitesi arasında selekoksib = diklofenak = meloksikam = etodolak < valdekoksisib < rofekoksib < lumarikoksib = etorikoksib ilişkisi vardır.

Gastrik yan tesirleri çok düşüktür. Prostaglandin sentezini azaltarak kalın ve mezileli miyokart enfarktüsü ve tromboz riskini

Klinik Bilimler 118. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 116

GUT TEDAVİSİ

GENEL BİLGİLER

Çoğunlukla akut atakta **NSAI** ilaçlar, kolşisin ve intraartiküler **glukokortikoidler** kullanılır. **Bu ilaçlara dirençli akut gut ataklarında anakinra ve kanakinumab gibi IL-1 yolunu inhibe eden ilaçlar verilir.** Kolşisin aynı zamanda gut profilaksisinde kullanılabilir.

NONSTEROIDAL ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

Ürat kristallerinin fagositozunu azaltarak ve antiinflatuvar etkileri ile gut krizlerinde kullanılırlar. İndometazin, sulindak, naproksen ve selekoksib en fazla tercih edilenlerdir. Fenilbutazon ve oksaprozin aynı zamanda ürikozürük etki yapar. Aspirin normal dozlarda hiperürisemi yaptığı için gutta kullanılmaz.

KOLŞİSİN

Bitkisel bir ilaçtır. **Kan ürik asit düzeyini düşürmez.** Tubüline bağlanarak **mikrotübüllerin polimerizasyonunu**, mitozu, lökosit migrasyonunu 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.

En sık görülen yan tesiri diyardir. Bulantı-kusma, karaciğer nekrozu, akut böbrek yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon, nöbetler, vitamin B₁₂ eksikliği, **infertilite**, kemik iliği depresyonu, periferik nöropati ve miyopati yapabilir.

PROBENESİD / SULFİNPIRAZON / BENZBROMARON / LESİNURAD

Böbreklerden ürik asidin geri alınımı inhibe ederek **ürikozürük** etki yaparlar. Antiinflatuvar 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 artırarak **ürikozürük** bir ilaçtır. Ksantin oksidazı inhibe eden **allopurinol** veya **feboksostat** ile kombine kullanılır.

ALLOPURİNOL / FEBUKSOSTAT

Ksantin oksidazı inhibe ederek **ürük asit sentezini** azaltırlar. Allopurinol pürin yapıda, feboksostat non-pürin yapıdadır. Gut profilaksisinde kullanılırlar. Gut ataklarında verilmezler.

116

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?

FARMAKOLOJİ / OTAKÖİDLER

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Ürik asit düzeyi yüksek hastalarda böbrek taşı oluşumunu engellemek ve kemoterapi alan hastalarda tümör lizis sendromunu önlemek için de verilirler.

Hepatotoksitesi, interstisyel nefrit ve katarakt gelişimine neden olabilirler. HLA-B polimorfizmi olanlarda daha fazla olmak üzere Steven Johnson sendromu yapabilirler.

RASBURİKAZ / PEGLOTİKAZ

Ürik asidi allantoine parçalayan plazma ürat oksidaz enziminin rekombinant formlarıdır. Ürik asit düzeyi yüksek kronik gutta olan ve klasik gut ilaçlarına dirençli refrakter gutta ürik asidi düşürmek için intravenöz infüzyon yoluyla kısa süre kullanılırlar. Kemoterapi alan hastalarda tümör lizis sendromunun önlenmesi ve tedavisi için de yararlıdır.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemolitik anemi ve metemoglobinemi yaparlar. Bu enzimi olmayanlarda kullanılmazlar.

GLUKOKORTİKÖİDLER

Klinik Bilimler 118. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 117

ANAKINRA / KANAKINUMAB / RILONASEPT

Anakinra 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 yolağını inhibe eden ilaçlar, nonsteroidal antiinflatuvar ve kolşisin kombinasyonuna **dirençli akut gut ataklarında** kullanılırlar. Gut profilaksisinde de yararlı olabilirler.

Anakinra gut dışında **romatoid artrit**, **FMF**, **psöriyatik artrit**, erişkin Still hastalığı, yeni doğan başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık (NOMID), cryopirin ilişkili periyodik sendrom (CAPS) ve geç başlangıçlı sistemik juvenil inflamatuvar artrit (SJIA) tedavisinde de subkutan kullanılır.

Kanakinumab gut dışında SJIA ve CAPS, rilonasept gut dışında 12 yaşın üstündeki hastalarda CAPS tedavisinde de yararlıdır.

Gut Tedavisinde Kullanılan İlaçların Etki Mekanizması

Gut ilacı	Mekanizma
• Kolşisin	• Tubüline bağlanarak mikrotübüllerin polimerizasyonunu inhibe etme
• Probenesid ve sülfinpirazon	• Ürikozürük etki
• Lesinurad	• URAT-1 ve OAT-4'ü inhibe ederek ürikozürük etki
• Allopurinol ve febukostat	• Ksantin oksidaz inhibisyonu
• Rasburikaz ve peglotikaz	• Ürik asidi parçalayan plazma ürat oksidaz enzimleri
• Anakinra, kanakinumab ve rilonasept	• IL-1 yolağının inhibisyonu

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 119

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

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 119. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 203

ETANERSEPT / İNFLİKSİMAB / ADALİMUMAB / SERTOLİZUMAB / GOLİMUMAB

Etanersept **TNF_α** füzyon proteinini diğerleri **TNF_α** antikorlarıdır. Romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, psöriyazis, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde kullanılırlar. Chron hastalığında fistül varlığında **ilk tercih** ilaçlardır.

Tüberküloz ve hepatit B reaktivasyonu, lenfoma gelişimi, ilaç ilişkili lupus, pansitopeni ve demiyelinizasyon bozuklukları gibi yan tesirleri vardır. Multipl sklerozda kullanımları **uygun değildir**.

Kullanmadan önce **PPD testi** yapılmalı ve **PA akciğer grafisi** çekilmelidir. PPD testinin pozitif olduğu hastalara önce izoniazid ile profilaksi yapılmalıdır.

TOSİLİZUMAB / SARİLUMAB

IL-6 reseptör (IL-6R) antikorlarıdır. Primer endikasyonları romatoid artritir. Tosilizumab sistemik juvenil idiyopatik artrit, Castleman hastalığı, temporal arterit ve sitokin relase sendromunun tedavisinde de parenteral kullanılır.

IL-6 tarafından suprese edilen CYP enzimlerinin etkinliğini artırması siklosporin ve fenitoin gibi güvenlik indeksi dar ilaçlarda doz ayarlanmasını gerektirebilir. Kullanmadan önce PPD testi yapılmalı ve PA akciğer grafisi çekilmelidir.

SİLİKSİMAB

IL-6 antikorudur. HIV ve HHV-8 negatif idiyopatik Castleman hastalığında kullanılır.

RİTUKSİMAB

B-lenfosit yüzeyinde bulunan **CD20 proteinine** bağlanan antikorudur. Romatoid artrit, SLE, multipl skleroz, CD20 pozitif KLL ve non-Hodgkin lenfoma tedavisinde parenteral kullanılır.

Şiddetli infüzyon reaksiyonlarını azaltmak için asetaminofen, antihistaminik ve glukokortikoid ile ön tedavi yapılır. Hastaların üçte birinde ilacı kesmeyi gerektirmeyen döküntü gelişebilir.

Hepatit B reaktivasyonuna en sık neden olan biyolojik moleküllerdendir. Kullanmadan önce ve kullandıktan sonra hepatit B markırlarına bakılmalıdır. Tüberküloz reaktivasyonuna neden olmaz. Progresif multifokal lökoensefalopati nadir ama ciddi yan tesiridir.

OCRELİZUMAB

B-lenfosit yüzeyinde bulunan **CD20 proteinine** bağlanan antikorudur. Multipl skleroz tedavisinde kullanılır. Aktif hepatit B geçirenlerde kullanılmaz. Hepatit B reaktivasyonu yapabilir. Kullanmadan önce ve kullandıktan sonra hepatit B markırlarına bakılmalıdır.

ABATASEPT / BELATASEPT

Endojen ligand CTLA-4 içeren T lenfositte **CD80 ve CD86'ya** bağlanan füzyon proteinleridir. Sistemik enfeksiyon riskinde artış yapma riski artacağı için anakinra ve **TNF_α** antikorları ile kombine edilmezler.

Abatasept romatoid artrit tedavisinde, **belatasept** böbrek transplantasyonunda reddi engellemek için kullanılır. İlaç kullanmadan önce tüm hastalara latent tüberküloz ve viral hepatit taraması yapılmalıdır.

BELİMUMAB

B-lenfosit stimülatör (**Blis5**) antikorudur. Yetişkin hastada standart tedavilere yanıt vermeyen seropozitif **SLE tedavisinde** intravenöz infüzyonla kullanılır.

EPRATUZUMAB

CD22 proteinine karşı geliştirilen antikorudur. SLE tedavisinde kullanılır.

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 132

132.—

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM

FARMAKOLOJİ / SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

TETRAKAIN

Ester yapılı olmasına karşın güçlü ve uzun etkili lokal anesteziktir. Göz, burun ve boğaz operasyonlarında lidokain, kokain veya adrenalin ile birlikte genellikle topikal kullanılır.

LIDOKAIN

Orta etkili süreli amid yapılı lokal anesteziiktir. İnfiltrasyon anestezisi, intravenöz reijyonel anestezisi (RIVA) ve yüzeysel anestezisi gibi lokal anestezinin hemen hemen **tüm tiplerinde** kullanılır. Bupivakain ile kombine olarak epidural anestezide de verilir.

Epidural anestezide verildiğinde geçici nörolojik sendrom yapma olasılığı yüksektir. Nörolojik yan tesirlerinin geri döndürülmesinde intravenöz lipit infüzyonu yararlıdır.

Adrenalin ile kombine edildiğinde etki süresi yaklaşık %50 uzar. Lidokain aynı zamanda ventriküler aritmilerin akut kontrolünde sıklıkla kullanılan antiaritmik ilaçtır.

PRÍLOKA IN

Orta etki süresi ve en fazla metabolize olan amid yapılı lokal anesteziiktir. Geçici nörolojik sendrom riski daha az olduğu için epidural anestezide kullanılabilir. İntravenöz regional anestezide (RIVA) sık verilen ilaçlardır.

istatbeliti.ata.telavivian.bah@unilima.ac.id

BUPTIVAKAIN

Uzun etkili duyuşal sinirlere daha selektif amid yapıli lkal anesteziktir. Uzun süren periferai anestezide, epidural anestezide, doğum analjezisinde ve doğum sonrası ağrı kontrolünde epidural infüzyon yoluyla düşük konsantrasyonda kullanılır.

Geçici nörolojik sendrom riski çok düşük olduğu için pelvik bölge ameliyatları için yapılan spinal anestezide tercih edilir. Kardiyak yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle intravenöz regional anestezide (RIVA) tercih edilmez.

Aritmi ve kardiyak arrest gibi **kardiyotoksik yan etkileri** en fazla yapan lokal anesteziiktir. Kardiyotoksik ve nörolojik yan etkilerini geri çevirmek için **intravenöz lipid infüzyonu** kullanılır.

LEVOPUPIVAKAIN

En uzun etkili lokal anesteziye sahiptir. Kardiyak yan tesir riski bupivakainden düşüktür. Sinir bloğu, oftalmik, epidural ve intratekal anestezide kullanılır. İntravenöz rejonel anestezide (RIVA) tercih edilmez. Kardiyotoksik ve nörolojik yan tesirlerini geri çevirmek için intravenöz lipid infüzyonu kullanılır.

ROPIVAKAIN

Uzun etkili amid yapılı lokal anesteziktir. Bupivakaine göre kardiyotoksisite riski çok düşük olduğu için yüksek volüm periferik blok, doğum analjezi ve postoperatif ağrı kontrolünde epidural infüzyon yoluyla kullanılır.

Intravenöz regional anestezide (RIVA) tercih edilmez. Kardiyotoksik ve nörolojik yan etkilerini geri çevirmek için intravenöz lipit infüzyonu kullanılır.

ETIDOKAIN

Motor sinirleri duyuşal sinirlere göre daha güçlü bloke eder (**ters diferansiyel blok**). Diş hekimliğinde kullanımında en önemli dezavantajı kanama artışı yapmasıdır.

Çizgili kaslarda gevşeme yapabilir. Yalnızca motor aktivitenin belirgin azalması gereken durumlarda nadiren kullanılan bir ilaçtır.

86

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 142

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

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ / ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR

Antimalaryal İlaçlar

Antimalaryal ilaç	Etki Mekanizması
• Klorokin	• Hemoglobin metabolizmasının inhibisyonu
• Atovaquon	• Elektron transfer zincirinin inhibisyonu
• Proguanil	• Folik asit metabolizmasının (dihidrofolat reduktaz) inhibisyonu
• Primaemin	• Folik asit metabolizmasının (dihidrofolat reduktaz) inhibisyonu
• Sulfadoksin	• Folik asit metabolizmasının (dihidropteroat sentaz) inhibisyonu

AMİBİYASİS TEDAVİSİ

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

Diloksanid furat, iyodokinol, paramomisin, doksisiklin veya eritromisin yalnızca kolonda etkili antiamibik ilaçlardır.

Klorokin, emetin ve dihidroemetin yalnızca hepatik amip apsesinde kullanılırlar. Emetin ve dihidroemetin kardiyak yan tesirlerinin çokluğu nedeniyle çok sık kullanılmazlar.

Amibiyasis Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Yalnızca İntestinal Amibiyasis	Yalnızca Hepatik Amibiyasis	İntestinal ve Ekstraintestinal Amibiyasis
• Diloksanid furat	• Klorokin	• Metronidazol
• Paramomisin	• Emetin ve dihidroemetin	• Ornidazol
• İyodokinol		• Tinidazol
• Doksisiklin		

Klinik Bilimler 142. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 256

GIARDİYASİS TEDAVİSİ

Giardia intestinalis (lamblia) enfeksiyonlarında ilk tercih **metronidazol, ornidazol veya tinidazoldur**. Giardia tedavisinde furazolidon ve albendazol alternatif olarak yararlıdır. Hasta gebeyse **oral paramomisin** verilir.

Metronidazole dirençli olgularda pürüval-ferrodoksin oksidoreduktaz yolağını inhibe eden **nitazoksanid** tercih edilir. **Nitazoksanid** aynı zamanda AIDS'li hastalarda görülen **C.parvum** tedavisinde de **ilk tercih** ilaçtır.

Giardiyasis Tedavisi

Hastalık	İlk Tercih	Alternatif
• Giardiyasis	• Metronidazol • Ornidazol • Tinidazol	• Furazolidon • Albendazol
• Gebede giardiyasis	• Spiramisin	• Klaritromisin • Azitromisin
• Dirençli giardiyasis	• Nitazoksanid	• -

TRİKOMONAS VAJİNİTİ TEDAVİSİ

Metronidazol, ornidazol veya tinidazol **ilk tercihtir**. Metronidazol ve tinidazol gibi nitroimidazollere yanıt yoksa albendazol verilebilir.

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 142

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

FARMAKOLOJİ / ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

TIABENDAZOL

Mikrotübül sentezini inhibe eder. Antiinflamatuar ve immünmodülatör etkisi de vardır. Strongyloidiasis ve kutanöz larva migrans tedavisinde yararlıdır. Kurşun, çiv ve antimon zehirlenmesinde şelatör olarak yararlıdır. Cilten absorbe edildiği için kutanöz larva migransta topikal kullanılabilir.

TRIKLABENDAZOL

Mikrotübül sentezini inhibe eder. **F.hepatica tedavisinde ilk tercihtir.** F.hepatica tedavisinde alternatif ilaç **bithinoldur.**

PIRANTEL PAMOAT

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

Askaris, A.duodenale, N.americanus ve Trichostrongylus gibi nematod enfeksiyonlarında kullanılır. Trichiura ve S.stercoralis etki yapmaz.

PIPERAZİN

Kolinerjik reseptörleri bloke ederek **flask felç yapar.** Spastik felç yapan **pirantel pamoat ile birlikte kullanılmaz.**

Klinik Bilimler 142. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 259

PIPERAZİN

GABA ve glutamat-aracılı **klar kanallarını aktive eder.** Nematod, 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 eoziofil tedavisinde **dietilkarbamazinin alternatifidir.**

Uyuz tedavisinde oral verilen tek ilaçtır. Bitlenme ve akme rasaoe tedavisi için lokal kullanılır.

Filarya enfeksiyonlarında kullanıldığında daha fazla olmak üzere taşikardi, lenfanjit, kas ağrısı, eklem ağrısı, periferik ödem ve hipotansiyon ile karakterize Mazotti reaksiyonu yapabilir.

GABA'erjik etkinliği artırarak benzodiazepin, barbitürat ve valproik asit gibi ilaçlarla alınması önerilmez. Gebelerde ve menenjitte kullanılmaz.

Moksidektin, ivermektin ile benzer mekanizma sahip ve benzer kullanımı olan antiparaziter ilaçtır.

NIKLOZAMİD

Oksidatif fosforilasyonu inhibe ve ATP'az aktivitesini stimüle eder. Helminthin glukoz alımını da engeller. Oral emilimi minimaldir.

Tsaginata, T.solium, D.latum ve H.nana gibi **sestotların** tedavisinde **ilk tercih ilaçlar niklozamid ve prazikuanteldir.** Nematot tedavisinde kullanılmaz. Fasciolopsis buski tedavisinde prazikuantelin alternatifidir.

Tsoliuma bağlı sistiserkoziste ve kist hidatikte etkisizdir. İlaç aldıktan sonra 1 gün boyunca alkol alınmaması gerekir.

Tsolium tedavisinde parçalanmış tenyadan açığa çıkan yumurtalara bağlı sistiserkozis riskini artacağı için laksatif bir ilaçla birlikte verilmelidir.

PAZİKUANTEL

Helminth membranının **kalsiyuma geçirgenliğini artırır.** Kalsiyum girişinde artmaya bağlı paraliz yapar.

Oral verilenden 1-2 saat sonra plazmada en yüksek konsantrasyona ulaşır. Karbonhidrattan zengin besinlerle alındığında plazma konsantrasyonu artar.

Karaciğerde presistemik eliminasyon inaktif metabolitlerine dönüşür. Metabolitlerinin plazma konsantrasyonu prazikuantel'in plazma konsantrasyonundan en az 100 kat fazladır.

259

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 182

182. Depolarizan etkili nöromusküler blokör hangisidir?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ / SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

KOMPETİTİF NÖROMÜSKÜLER BLOKÖRLERİN ETKİLERİNİN GERİ ÇEVİRLMESİ

Yaptıktan iskelet kasi gevşemesini **neostigmin** ve **edrofonyum** gibi beyne geçmeyen antikolinesterazlar geri çevirir. Antikolinesteraz verilmesiyle muskarinik aktivite artışına bağlı yan tesirleri engellemek için atropin kullanılır. Muskarinik reseptörleri güçlü bloke ettiği için panküronyum verilen hastalarda atropin verilmeyebilir.

Gantaküryumun yaptığı iskelet kasi felcini neostigmin dışında **L-sistein uygulaması** da geri çevirir.

SUGAMMEDEKS

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

En ciddi yan tesiri anafilaktik şoktur. Oral kontraseptifler ve toremifen gibi steroid yapılı ilaçlarla da şelasyon yapabilir. Sugammeleks kullanımından sonraki 7 gün boyunca nonhormonal kontrasepsiyon önerilmektedir.

D-TUBOKÜRARİN

En fazla sistemik histamin salgılanmasına yol açan doğal alkaloid nöromusküler blokördür. Histamin artışına bağlı yaptığı hipotansiyon, bronkokonstriksiyon ve hipersalivasyon gibi yan tesirleri antihistaminik ilaçlar önler. Astımı veya hipotansiyonu olan hastalarda kullanılmaz. Otonomik gangliyonları bloke eder.

ATRAKÜRYUM

Kan pH'sında **Hoffman reaksiyonu** ile uzun etkili ladanazın metabolitine spontan metabolize olan izoquinoline türevidir. Metaboliti ladanazın santral sinir sistemine geçerek konvülsiyon yapar. Sistemik histamin salgılanmasına bağlı bronkokonstriksiyona neden olur. Kardiyak muskarinik ve gangliyonlardaki nikotinik reseptörleri etkilemez.

Sis-atraküryum atraküryuma göre daha az metabolize olması ve histamin salgısını artırmaması nedeniyle rutinde daha fazla tercih edilir.

MİVAKÜRYUM

Plazma kolinesterazları tarafından metabolize edilen izoquinoline türevi non-depolarizan nöromusküler blokördür. Kolinesterazi olmayanlarda uzamış apne yapar. **Etki süresi kısadır.**

Böbrek yetmezliği olanlarda plazma kolinesteraz aktivitesi azaldığı için yan ömrü uzar. Histamin salgısını artırarak flushing, hipotansiyon ve bronkokonstriksiyona neden olur. Neostigmin hem etkinliğini hem de metabolizmasını azaltır.

PANKÜRONYUM / ROKÜRONYUM / VEKÜRONYUM

Histamin salgılanmasına **neden olmayan** aminosteroid yapılı ilaçlardır. **Veküronyum** kardiyak muskarinik ve gangliyonlardaki nikotinik reseptörleri etkilemez. **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 sahip nöromusküler blokör ilaçlardandır. İskelet kaslarını felc edici etkisini neostigmin veya **L-sistein uygulaması** ortadan

Klinik Bilimler 182. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 056

SÜKSİNİLKOLİN

Sinapslarda metabolize edilmeyen diasetilkolindir. İskelet kaslarındaki nikotinik reseptörleri uyarır. Hücreye sodyum girişi artırarak **depolarizan blok** yapar (faz I blok). Süksinilkolin verilmeye devam ettiğinde hücre desensitize olur (faz II blok). **Neostigmin etkisini geri çeviremez.**

Kaslarda önce fasikülasyon sonra felç yapar. Plazma kolinesterazları tarafından metabolize edilir. Plazma kolinesterazi olmayanlarda **uzamış apne** ortaya çıkar. Etkisi **en hızlı başlayan** ve **en kısa süren** nöromusküler blokördür. Trakeostomi gibi kısa süreli cerrahi işlemlerde tercih edilir.

Sempatik ve parasempatik gangliyonlardaki nikotinik ve kalpteki muskarinik reseptörleri aktive ederek negatif inotropik ve negatif kronotropik etki yapar. Bradikardiyi önlemek için atropin ve glikopirolat gibi **antikolinergik** kullanılır. Yüksek

36

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 şüphelenmemektedir.
Bu hastada en olası tanı ve ilk basamak medikal tedavi aşağıdakilerden hangisidir?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

FARMAKOLOJİ / OTONOM SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

GLİKOPİRONYUM (GLİKOPİROLAT)

Kuvaterner amin yapısında, hidrofilik ve beyne geçmeyen antimuskarinik ilaçtır. KOAH profilaksisinde inhalasyon,

Klinik Bilimler 188. soru

Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 034

OKSİBUTİNİN / DARİFENASİN / SOLİFENASİN / TROSPİUM / PROPANTELİN / TOLTERODİN / FLAVOKSAT

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 propantelin** hidrofilik olup santral sinir sistemine geçmez; bu ilaçlar **demanslı hastalarda** aşırı aktif mesanede tercih edilirler.

HYOZİN N-BÜTİLBROMÜR

Kuvaterner amin yapısında, hidrofilik beyne geçmeyen antimuskarinik ilaçtır. Gastrointestinal ve üriner spazm tedavisinde yararlıdır.

BENZTROPİN / BİPERİDEN / TRİHEKSİFENİDİL

Santral etkili antimuskarinik (antikolinerjik) ilaçlardır. Periferde ve beyinde muskarinik reseptörleri bloke ederler. Parkinson hastalığında görülen **tremor ve hipersalivasyon** ile ilaçlara bağlı Parkinson'da öncelikle 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, iseme zorluğu, halüsinasyon ve konvülsiyon gibi **atropin benzeri yan tesirlere** neden olurlar. Halüsinojen olarak kötüye kullanılabilirler.

Antimuskarinik İlaçların Beyne Geçiş

Bayne Geçmeyenler	Bayne Geçenler
• İpratropium ve tiotropium	• Atropin
• Glükopirolat	• Skopolamin
• Propantelin	• Benztropin
• Trospium	• Biperiden
• Mepenzolat	• Oksibutinin
• Hyosin-N-butilbromür	• Darifenasin

Antimuskarinik İlaçların Kullanımı

Endikasyonları	Antimuskarinik İlaç
• Sinüs bradikardisi	• Atropin
• AV blok	• Atropin
• Akut miyokart enfarktüsü	• Atropin
• Kolinerjik ilaç zehirlenmesi	• Atropin
• Organofosfat zehirlenmesi	• Atropin
• Savaş gazı zehirlenmesi	• Atropin
• Hızlı başlangıçlı mantar zehirlenmesi	• Atropin
• Diyare	• Atropin
• Preanestezik medikasyon	• Atropin ve glükopirolat
• Astım ve KOAH	• İpratropium ve tiotropium
• Taşıt tutması	• Skopolamin
• Retina muayenesi	• Tropicamid, sildopentolat ve homatropin
• Parkinson hastalığı	• Benztropin, biperiden ve triheksifenidil
• Aşırı aktif mesane	• Oksibutinin, darifenasin, trospium ve propantelin
• Gastrointestinal ve üriner spazm	• Hyosin N-butilbromür
• Hiperhidrozis	• Glükopirolat ve sofinonyum

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

