

Orijinal Soru: Temel Bilimler 99

99. Sildenafil, PDE5 enzimini inhibe ederek damar düz kas hücresinde aşağıdakilerden hangisinin artışına neden olur?

- A) Adenozin
- B) Guanozin
- C) cAMP
- D) cGMP
- E) cADP riboz

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Ders notumuz **yıkılmaz kale gibi**, ona güvenin yeter !!!

180

TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ



İlaç	Yarı ömür (saat)	Biyoyararlanım (%)
Amlodipin	35	65
Kaptopril	2.2	65
Klortalidon	60	65
Klonidin	12	95
Hidralazin	1.5-3	25
Metildopa	2	25
Minoksidil	4	90
Propranolol	5	25
Rezerpin	48	50

* Katzung Basic & Clinical Pharmacology 14th Edition

PERİFERİK VAZODİLATÖRLER

- Fosfodiesteraz enzim inhibitörleridir. **cAMP ve cGMP seviyesinde artışa** yol açarlar.
- Düz kaslarda gevşeme ve genel olarak antiagregan etki oluştururlar.

PAPAVERİN

Temel Bilimler 99. soru
Tusdata Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 180

SILNEDAFİL / AVANAFİL / TADALAFİL / VARDENAFİL

- **cGMP'yi parçalayan fosfodiesteraz 5 enzimini inhibe eder.** Dolayısıyla kavernoöz cisimleri innerve eden parasempatik sinir uçlarından salınan NO etkinliğini artırır.
- **Ereksiyon** oluşturmak için kullanılırlar. En uzun etkili tadalafiledir.
- **Mavi diskromatopsi** yapabilirler (retinada bulunan fosfodiesteraz 6'yı da inhibe edebildikleri için). Bu risk tadalafilede düşüktür.
- Kontrolsüz hipertansif hastalarda kullanılmamalıdır.

Yiyeceklerden etkilenmeyenler: Avanafil, tadalafile

Sildenafil endikasyonları

- Erektile disfonksiyon
- Sistemik ve pulmoner hipertansiyon
- Kalp yetmezliği, Benign prostat hiperplazisi

Erektile disfonksiyon tedavisinde ve/veya teşhisinde kullanılan ilaçlar

- Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri: Sildenafil, tadalafile, vardenafil
- Prostaglandin E1 analogları: Alprostadil
- İntrakavernöz: Fentolamin, nitrik oksit
- Alfa2 antagonistler: Yohimbin
- Papaverin

Endotelial hücrelerden üretilen vazoaaktif ajanlar	
Vazodilatatörler	Vazokonstriktifler
Nitrik oksit (NO)	Endotelin (ET)
Endotel derive hiperpolarizasyon faktörü	Endotelyum derive konstriksiyon faktör 1
Prostasiklin (PGI ₂)	Endotelyum derive konstriksiyon faktör 2

Nitrik Oksit (NO, Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör)

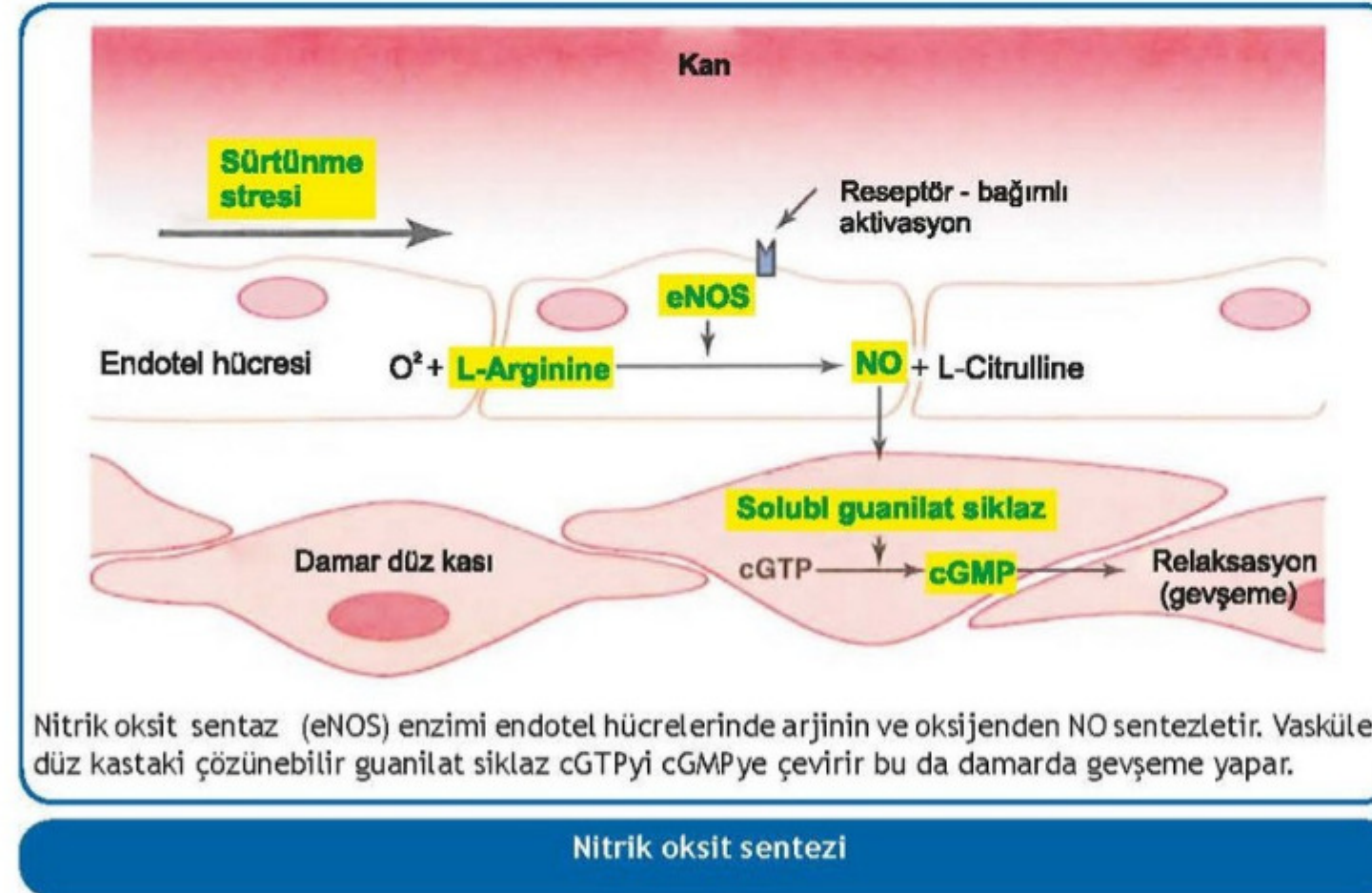
- Endotelden salınan **lipofilik bir gaz** transmitterdir.
- Arter içinden hızla akan kan endotel hücrelerine **sürtünme stresi** uygular.
- **L-arjinin**, L-citruline dönüşürken **NO açığa** çıkar. (**NO sentaz** ile)
- Endotel hücreden dışarı salınan NO, kanda 6 saniyelik varılanma ömrüne sahiptir.

Temel Bilimler 99. soru
Tusdata Fizioloji Hist. ve Emb. Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 430

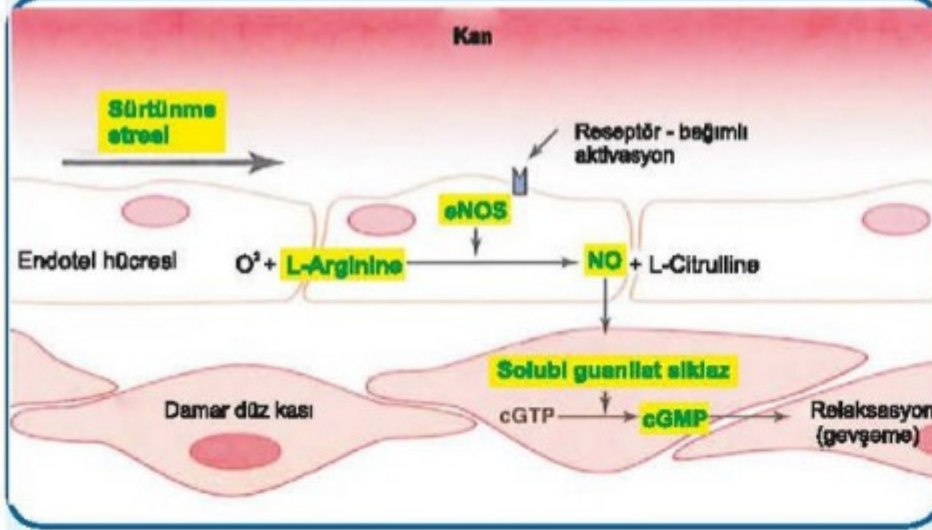
- Miyozin fosfataz, damar düz kasını gevşetir ve **vazodilatasyon** oluşur.
- **Sildenafil**, cGMP'yi yıkan fosfodiesterazi (**PDE-5**) inhibe eder, damarlar dilate kalır. Penis damarlarında bu durum ereksiyonun devam etmesini sağlar. Nitratlar, sildenafil gibi PDE-5 inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Hayatı tehdit edebilecek hipotansiyon riski vardır.
- NO, damar endotelinden salgılanan çok kuvvetli vazodilatasyon etkisi olan gaz transmitterdir. (Fizioloji kaynaklarında "en kuvvetli vazodilatör" olarak belirtilmez. Farmakoloji kaynaklarında CGRP için en kuvvetli vazodilatatör peptik olarak geçer.)

Nitrik Oksit

- NO, L-Arginin'den oluşur.
- NO, **çözünür guanilat siklazı** aktifler.
- Guanilat siklaz, GTP'yi, cGMP'ye dönüştürür.
- cGMP, **protein kinaz G**'yi aktifler,
- Protein kinaz G **miyozin fosfatazı** aktifler.
- Miyozin fosfataz, damar düz kasını gevşetir ve **vazodilatasyon** oluşur.
- **Sildenafil** cGMP'nin yıkımını engelleyerek vazodilatasyonu devam ettirir.



- Endotelden salınan çok güçlü vazodilatatör madde... NO
- Lokal etkili en güçlü vazodilatatör madde... Adenozin
- Vazodilatasyon yapan gaz transmitter... Nitrik oksit (NO)
- NO, hangi amino asitten oluşur... Arginin

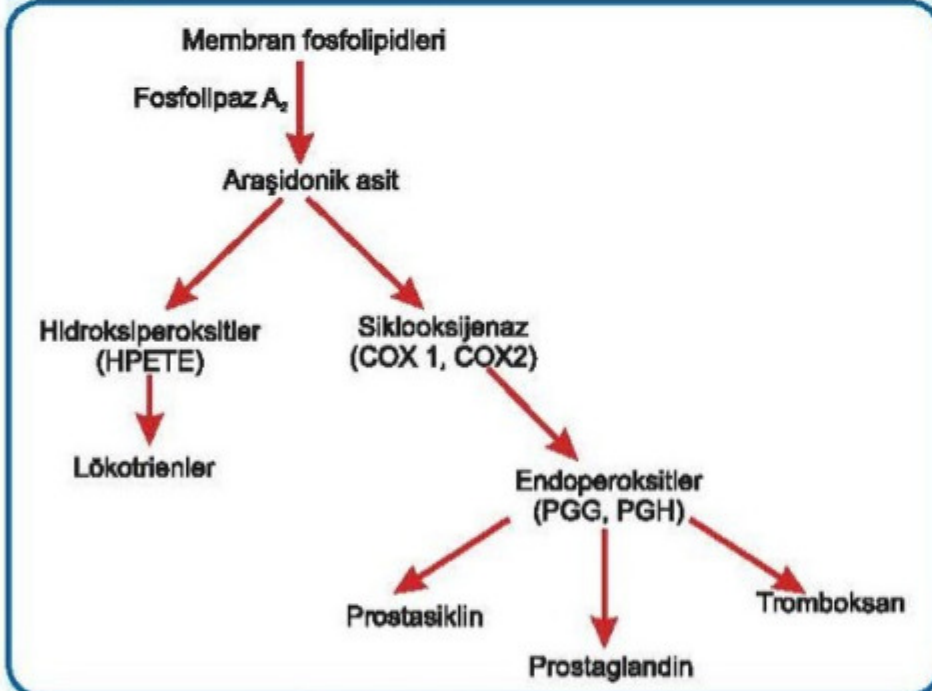


Nitrik oksit sentezi

- NO, hücrede neyi aktifler... Çözünür guanilat siklaz
- NO, hangi ikincil habercinin artışına neden olur... cGMP
- cGMP neyi aktifler... Protein kinaz G

Temel Bilimler 99. soru
Tusdata Fizyoloji Hist. ve Emb. Ders
Notu 2. Fasikül Sayfa 440

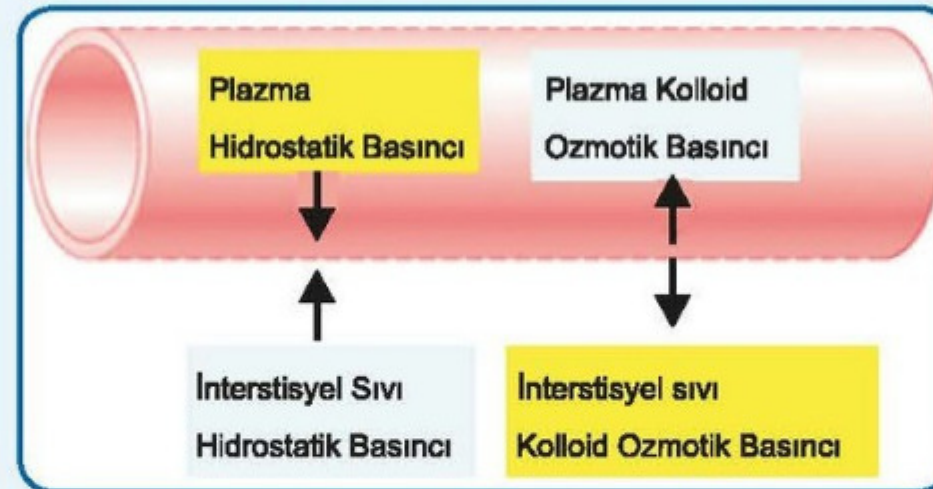
- Sildenafil'in etki mekanizması... cGMP'yi yıkan PDE-5'i inhibe eder
- Araşidonik asitten sentezlenen vazokonstriktör madde... Tromboksan A2
- Araşidonik asitten sentezlenen, trombosit agregasyonunu inhibe eden vazodilatatör madde... Prostasiklin
- Siklooksijenazı (COX) inhibe ederek tromboksan, prostasiklin, prostaglandin sentezini engelleyen... Aspirin



Araşidonik asit metabolizması

- Vazokonstriktör etkili maddeler... Ürotensin, Endotelin, Norepinefrin, Anjiyotensin, Vazopressin

- Vazodilatatör etkili maddeler... cGRP, NO, Bradikinin, Histamin
- Bazofilden ve mast hücresinden salınan vazodilatatör madde... Histamin
- Dekarboksilasyonu sonucu vazodilatatör bir ajan (histamin) oluşan amino asit... Histidin
- Histamin'in etkisi... Vazodilatasyon + Kapiller permeabilitede artış
- Düz kası kasarak damarı daraltan iyon... Ca⁺⁺
- Damar genişleten iyonlar ve maddeler... K⁺, Mg⁺⁺, H⁺, CO₂, Asetat, Sitrat
- Atriyumlar gerilince salınan hormon... ANP
- Ventriküller gerilince salınan hormon... BNP
- ANP, BNP ve CNP'nin etkileri... 1-Natriürez 2-Periferik vazodilatasyon
- ANP, BNP ve CNP hangi ikincil haberciyi kullanırlar... cGMP
- ANP' renal etkileri... Afferent arteriolde vazodilatasyon, GFR de artış, natriürez, diürez
- ANP, GFR'yi hangi mekanizmalarla artırır... Afferent arteriyolde dilatasyon, ekstraplomerüler mezangial hücrelere etki ile filtrasyon yüzeyinin artırılması.
- ANP, sodyum ve su atılımını... Arttırır
- Plazma proteinlerinde hangi durum ödeme neden olur... Plazma proteinlerinde azalma
- Plazmada onkotik basınç düşüncü ne olur... Doku ödemi
- Sekstrasyon veya "üçüncü boşluğa" sıvı kaybının sebebi... Kapiller hidrostatik basınç artışı



Kapiller sıvı hareketi (Starling kuvvetleri)

- Arteriyel kan basıncı formülü... $AKB = Debi \times Total \text{ periferik direnç}$
- Damarları kontrol eden sempatik Vazomotor merkez Nerede bulunur... Medullada (RVLM-rostral ventrolateral medulla)
- Vazomotor alan nerede bulunur... Medullada
- Vazokonstriktör alan (C1) nerede bulunur... Medullanın üst-ön-yan bölgesinde
- Vazodilatatör alan (A2) nerede bulunur... Medullanın alt-ön-yan bölümünde

- **Grup 1 (pulmoner arteriyal hipertansiyon)** hastalarında tedaviyi belirlemek için **vazodilatasyon testi – vazoreaktivite testi** (nitrik oksit veya adenozin ile) yapılmalıdır.
 - ✓ Vazodilatasyon testi pozitif çıkarsa tedavide **ilk tercih kalsiyum kanal blokörleridir** (verapamil dışındakiler tercih edilmelidir).
 - ✓ Vazodilatasyon testi negatif çıkarsa hiç bir kalsiyum kanal blokörü verilemez. Test negatif çıkarsa verilebilecek ajanalar, prostosiklin analogları (Epoprostenol, ilioprost), fosfodiesteraz inhibitörleri (sildenafil, tadalafil),

Temel Bilimler 99. soru
Tusdata Dahiliye Ders Notu Fasikül 2 1. Fasikül Sayfa 187

- ✓ **Fosfodiesteraz inhibitörleri (sildenafil):** Siklik GMP oluşumunu artırarak vazodilatör etki gösterirler.
- ✓ **Endotelin reseptör blokörleri:** Bosentan, macitentan, ambrisentan (endotelin A selektif). Egzersiz kapasitesini arttırmak için kullanılabilir. Bunlar içinden macitentanın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.
- ✓ **Solubl guanilat siklaz stimülatörü (riociguat):** Nitrik oksitten bağımsız guanilat siklaz artışına neden olur.

KOR PULMONALE

☑ Akciğer hastalıklarına bağlı sağ kalp yetmezliği gelişmesidir.

☑ Etiyoloji:

- **Akut:** En sık neden pulmoner emboli
- **Kronik: KOAH (en sık),** diğer kronik akciğer patolojileride kor pulmonale yapabilir.

SPOT BİLGİLER

- Pulmoner tromboemboli etiyojisinde en sık trombüs kaynağı... Derin femoral venler
- Pulmoner tromboembolide hipoksi nedeni... Ventilasyon perfüzyon bozukluğu
- Pulmoner tromboembolide en sık görülen semptom... Dispne
- Pulmoner tromboembolide en sık görülen fizik muayene bulgusu... Taşipne
- Pulmoner tromboembolide direkt grafî bulgularından en sık görülen... Flechner çizgisi (lineer atelektazi)
- Pulmoner tromboembolide en sık EKG bulgusu... Sinüs taşikardisi
- Pulmoner tromboembolide en karakteristik EKG bulgusu... SIQ3T3
- Pulmoner tromboembolide en spesifik EKO bulgusu... Mc connel belirtisi (Sağ ventrikül serbest duvar hareket bozukluğu)
- Pulmoner tromboembolinin kesin tanısı... Pulmoner anjiyografi
- Pulmoner tromboembolide hastanın klinik olasılığını değerlendirmek için... Wells skorlaması
- Pulmoner emboli için olasılık düşükse tanı için ilk yapılacak... d-dimer
- Pulmoner emboli için olasılık yüksekse tanı için ilk yapılacak... Toraks Anjiyo BT
- Pulmoner emboli tanısını dışlamada... d-dimer normale, Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi normale
- Masif pulmoner emboli... Hipotansiyona neden olan pulmoner emboli
- Pulmoner tromboembolide hastanın hemodinamisi stabilse tedavide ilk terci... Antikoagülan

- Pulmoner tromboembolide hastanın hemodinamisi unstabilse (Hipotansiyon varsa) tedavide ilk tercih... Trombolitik + antikoagülan
- Pulmoner embolide trombolitik tedavi zamanı... Emboli geliştikten sonra 7-14 güne kadar
- Pulmoner hipertansiyon düşünülen hastada tanı için ilk yapılacak... ekokardiyografi, kesin tanı... sağ kalp kateterizasyonudur
- Pulmoner hipertansiyonda grup 1... İdiyopatik pulmoner arteriyal hipertansiyon (IPAH), Kalıtsal pulmoner HT, ilaç ve toksin ilişkili, Bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili, HIV enfeksiyonu ilişkili, Konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili, Pulmoner venooklüziv hastalık, Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
- Pulmoner hipertansiyonda grup 2... Sol kalp hastalıkları ile ilişkili
- Pulmoner hipertansiyon grup 3... Akciğer hastalıkları ile ilişkili
- Pulmoner hipertansiyon grup 4... Kronik tromboemboli ile ilişkili
- Pulmoner hipertansiyon hastalarında patofizyoloji... Sağ ventrikül basınç yükü artışına bağlı sağ kalp yetmezliği
- İdiyopatik pulmoner arteriyal hipertansiyonda vazoreaktivite pozitifse tedavide ilk seçenek... kalsiyum blokörüdür.
- İdiyopatik pulmoner arteriyal hipertansiyonda vazoreaktivite pozitif olsa dahi verilmeyecek kalsiyum kanal blokörü... Verapamil kalsiyum blokörüdür.
- Vazoreaktivite negatifse... Prostosiklin (epoprostenol, ilioprost), fosfodiesteraz inhibitörü (sildenafil, tadalafil)/ Endotelin reseptör blokörü (bosentan, masitentan)
- Pulmoner hipertansiyonda mortaliteyi azaltan... Epoprostenol, macitentan

Nitrik Oksidin Biyolojik Etkileri

- Vasküler düz kas relaksasyonu ile **vazodilatasyon**
 - ✓ Penis ereksiyonu, **korpus kavernozum sinüzitlerindeki** düz kas relaksasyonu sonucu **artan kan akımıyla** gerçekleşir.
 - ✓ **Cinsel uyarı** ile **salınan nitrik oksit** guanilat siklaz aktivasyonunu arttırır ve **cGMP** sentezine neden olur.
 - ✓ **cGMP** düz kas relaksasyonunu sağlar ve bu durum artmış arteriyel akım ve korporal veno-oklüzyon ile sonuçlanır.

Temel Bilimler 99. soru

Tusdata Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 042

- ✓ **Sildenafil (Viagra), cGMP-spesifik fosfodiesteraz tip 5'in oral etkili, güçlü ve selektif bir inhibitörüdür.** Sildenafil, bu etkisiyle korporal **düz kaslarda cGMP** konsantrasyonunu **arttırarak, nitrik oksitin gevşetici etkisini güçlendirir.**

- **Nörötransmitter etki**
- **Trombosit adezyon ve agregasyonunda inhibisyon**
- **tPA (doku plazminojen aktivatör) artışı ile fibrinolitik etki**
- **İmmunomodülatör etki**
- **Lökosit adezyonunun inhibisyonu**
- **Antimikrobiyal (sitotoksik) ve antitümör (sitostatik) etki**
 - ✓ Makrofajlarda NO sentaz aktivitesi genelde düşüktür.
 - ✓ **NO sentezi bakteriyel lipopolisakkarit ve γ -interferon ile artar.**
 - ✓ **Makrofajlar** fagosite edilen bakterileri yok etmek için **serbest oksijen radikallerini NO ile birleştirip daha fazla bakterisidal etki** oluşturmaz.

HIZLI TEKRAR

- $O_2 + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ reaksiyonunu **katalizleyen enzim... Süperoksit dismutaz**
- **Moleküler oksijenin suya indirgenemesi sonucu oluşan ilk reaktif oksijen ... Süperoksit**
- $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ reaksiyonunu **katalizleyen enzim... Katalaz**
- **Organizmayı zararlı peroksitlere karşı koruyan enzim... Katalaz**
- **Selenyuma bağımlı antioksidan enzim... Glutatyon peroksidaz**
- **Glutatyon redüktaz enziminin yapısında yer alan vitamin... Riboflavin**
- **Hidrojen peroksiti klorür varlığında hipokloröz asit çeviren enzim... Miyeloperoksidaz**
- **Hidroksil radikali oluşturan reaksiyon ... Fenton reaksiyonu**
- **Hidrojen peroksit üreten enzimler ...** Ksantin oksidaz, Süperoksit dismutaz, Protoporfirinogen IX oksidaz
- **Hücre içi antioksidan enzimler... Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve sitokrom oksidazdır.**
- **Lipid peroksidasyon** sırasında oluşan **konjuge dien ve malondialdehit (MDA), oksidatif hasarın göstergesidir.**
- **MDA, Lipofuscin (yaşlılık pigmenti) oluşumuna katılır.**
- **MDA mutajendir, kanser oluşumunu hızlandırır.**
- **MDA, düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonunu hızlandırır. Değişikliğe uğramış**

LDL'ler makrofajlarca fagosite edilirler ve **köpük hücreleri** ortaya çıkar.

- **Vitamin E, membranlardaki en önemli zincir kırıcı antioksidandır.** Lipit peroksidasyona karşı korur.
- **Vitamin E, hücre membranındaki poliansatüre yağ asitlerini dolayısı ile fosfolipitleri en iyi koruyan antioksidan özelliğindedir.**
- **Vitamin E, köpük hücre (foam cell) oluşumunu en iyi engelleyen antioksidandır.**
- **Suda çözünen diğer antioksidanlarla kıyaslandığında askorbik asit, plazmada oksidatif hasarı en iyi önleyen antioksidandır.**
- **Vitamin C, fazla alınır aynı zamanda pro-oksidandır.**
- **Nitrik oksit (NO);** Lipofilik özelliğinden dolayı **membranlardan kolayca difüze olabilir.**
- **NO, nitrik oksit sentaz enzimi ile L-arjininden sentezlenir.**
- **NO, Atriyal natriüretik peptit (ANP), Brain natriüretik peptit (BNP) etkilerini cGMP aracılığı ile gösterir.**
- **Nitrik Oksit Sentazın iki türü vardır.**
 - **Yapısal NO sentaz (sabit bir hızda NO sentezi yapar):** kalsiyum / kalmodulin bağımlı olup endotel, sinir doku ve trombositlerde bulunur.
 - **Uyarılabilen (indüklenebilen) NO sentaz (iNOS):** Hepatosit, makrofaj ve nötrofillerde yer alan kalsiyumdan bağımsız bir enzimdir.
- **NO sentazın kofaktörleri; FMN, FAD, kalsiyum / kalmodulin sistemi, Hem ve tetrahidrobiopterindir.**
- **NADH, NO sentezinde rol almaz.**
- **NO'nin biyolojik etkileri:** Vasküler düz kas relaksasyonu ile **vazodilatatör** etkili, **trombosit adezyon ve agregasyonunda inhibisyon, tPA**