

Orijinal Soru: Temel Bilimler 104

104. Alzheimer tedavisinde kullanılan donepezilin etkisi aşağıdakilerden hangisiyle ilişkilidir?

- A) Asetilkolin sentezi
- B) Asetilkolinin sinaptik veziküle alınması
- C) Asetilkolinin vezikülden salınması
- D) Asetilkolinin reseptöre bağlanması
- E) Asetilkolinin yıkılması

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 104. soru
Tusdata Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 029

ANTİKOLİNESTERAZLAR (İNDİREKT ETKİLİ KOLİNOMİMETİKLER)

- Kolinesteraz enzimini inhibe ederek Ach'nin parçalanmasını engeller ve **tüm kavşaklarda Ach birikmesine yol açarlar**. Böylelikle; **hem muskarinik hem de nikotinik etki** gösterirler.
- İndirekt etkilidirler. Sadece muskarinik reseptörleri uyaran direkt etkililerden farkları, **nikotinik** reseptörleri de uyarılarına bağlı gelişebilecek **sempatik** ve **somatik** (çizgili kas kasılması) etkileridir.

REVERSİBL ETKİLİ ANTİKOLİNESTERAZLAR

Reversibl antikolinesterazlar	
Periferik etkililer (Myastenia gravis tedavisi)	• Donepezil
<ul style="list-style-type: none">• Edrofonyum• Neostigmin• Pridostigmin• Distigmin• Ambenonyum• Fizostigmin	<ul style="list-style-type: none">• Rivastigmin• Galantamin• Eptastigmin• Fizostigmin

- **Edrofonyum**: En kısa etkilidir (**15 dakika**). **Miyastenia gravis tanısında ve myastenik / kolinerjik kriz ayırımında test amacıyla kullanılır**.
- **Distigmin**: En uzun etkilisidir (24 saat). (irreversibllar daha uzun etkili)
- **Fizostigmin**: **Atropin zehirlenmesi ve glokom tedavisinde kullanılır**.
- **Neostigmin / Ambenonyum / Pridostigmin**: Miyasteniye direkt nikotinerjik reseptör uyarısı oluşturur. Miyastenia gravis tanısında kesilerek denerve edilmiş dokularda etki gösterebilir.
- **Rivastigmin / Takrin / Galantamin / Eptastigmin / Donepezil**: **Alzheimer tedavisinde kullanılırlar**.

İRREVERSİBL ETKİLİ ANTİKOLİNESTERAZLAR (ORGANOFOSFATLI İNSEKTİSİTLER)

- **Tabun-Sarin-Soman (Sinir Gazları)**
- **Ekotiofat / İzofluorfat**: Glokomun tedavisinde kullanılırlar.
- **Malation / Paration**: Özellikle böcek ilacı olarak kullanılırlar.
- **Metrifonat**: Schistomiazis tedavisinde kullanılırlar.

ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİ

Organik fosfat intoksikasyon kliniği	
Muskarinik aktivite artışına bağlı etkiler	Nikotinik aktivite artışına bağlı etkiler
<ul style="list-style-type: none">• Milyozis• Terleme• Salya artışı• Bronkokonstriksiyon, aşırı bronş sekresyonu• Kusma• Diyare• Ereksiyon• İstemsiz miksilyon• Konjesyon	<ul style="list-style-type: none">• Depolarizasyonla çizgili kas felci (Solunum felci)• Kognitif bozukluk• Konvülsyon• Koma

Organofosfat İntoksikasyonunda Tedavi

- **Maruziyeti sonlandırma, Solunum desteği** (aspirasyon, mekanik ventilator)
- **Kolinesteraz Reaktivatörleri**: Özellikle henüz irreversible etkinin başlamadığı ilk 2-4 saat içinde etkilidirler. Santrale geçemeyenler: **Pralidoksim, Obidoksim**'dir. Santrale geçebilen: **Diasetilmonoksim**'dir.
- **Atropin**: Muskarinik reseptör etkisini bloke etmeke için verilir.

İLGİLİ NOTLAR

Donepezil'in indirekt etkili bir kolinomimetik ilaç olduğu notumuzda mevcut ve soru rahatlıkla çözülebiliyor

4. Kafa içi yer kaplayıcı lezyonlar
 - ✓ Neoplazi
 - ✓ Subdural hematom
5. İnfeksiyon
6. Otoimmün-İnflamatuvar (MS, Behçet hastalığı)
7. Psikiyatrik nedenler (depresyon)

PRİMER (DEJENERATİF) DEMANSLAR

Alzheimer Hastalığı

- Demansın en sık nedenidir.
- Sinsi ve yavaş seyirlidir.
- **Tanı kriterleri;** Mini mental test ve benzer testlerde doğrulanmış demans tablosu,
- İki ya da daha fazla kognitif süreçte bozulma
- Bilinç bozukluğu **yok**
- Başlangıç yaşı sıklıkla 65 yaşından sonradır.

Genetik özellikler:

Otozomal dominant geçiş özelliği taşırlar. Üç ayrı gen tanımlanmıştır; Amiloid prekürsör proteini (APP) presenilin 1 ve 2 (PSEN1 ve PSEN2)

- ✓ **APP geni 21. kromozomda lokalize olduğu için down sendromlu hastalar 30'lu yaşlarda → Alzheimer tipi demans olur.**
- ✓ Etiyolojide en büyük risk faktörü yaşlanmadır. Kadın olmak, düşük eğitim, ailede demans öyküsü, APOE-ε4 aleli, kafa travmaları, alüminyum maruziyeti, otoimmünite, diğer etiyolojik nedenler.
- ✓ Yüksek eğitim düzeyi APOE-ε2 koruyucudur.
- ✓ Morfolojide sulkuslar ve ventriküller genişlemiş, giruslar daralmıştır.
- ✓ Atrofi en belirgin olarak amigdala, hipokampus, pariyetal, temporal, frontal korteks ve bazal ön beyinde görülür.

Mikroskopik bulguları ****TUS****

- ✓ **Amiloid plaklar**
- ✓ **Nörofibriler yumaklar**
- ✓ **Hirano cisimcikleri**
- ✓ **Kolinerjik innervasyon kaybı**
- ✓ **Nöron ve sinaps kaybı**
- ✓ **Granülovakuoler dejenerasyondur.**
- ✓ Nörofibriler yumaklar hiperfosforile tau, ubiquitin ve A-β amiloid birikim içerir.
- ✓ Nörofibriller yumaklar **ilk **TUS**** olarak **hipokampusta** (bellekten sorumludur) oluşur.

Tanı:

- ✓ Demansın diğer olası nedenleri ekarte edilerek tanı konulur.
- ✓ BOS'ta tau proteinlerinde artış görülebilir.
- ✓ MR ve PET ile atrofik beyin dokusu ve genicülis ventriküller gösterilebilir. SPECT yardımıyla hipoperfüzyon

Temel Bilimler 104. soru
Tusdata Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 022

Tedavi:

- ✓ NMDA-glutamat reseptör antagonistleri (**memantin**)
- ✓ Santral etkili antikolinesteraz olan **takrin, galantamin, rivastigmin, donezepil** kullanılır.

Prognoz:

- ✓ Hastalık genellikle sinsi başlar ve yavaş ilerler.
- ✓ Ortalama yaşam süresi 8 senedir.
- ✓ Kolinerjik ajanlarla yaşam süresi 1-2 sene uzatılabilir.

Bu soru
"asetilkolinesteraz,
asetilkolini yıkar" gibi
çok temel bir bilginin
bilinmesi halinde
referanslarımız ışığında
çok net çözülmektedir.