

Orijinal Soru: Temel Bilimler 36

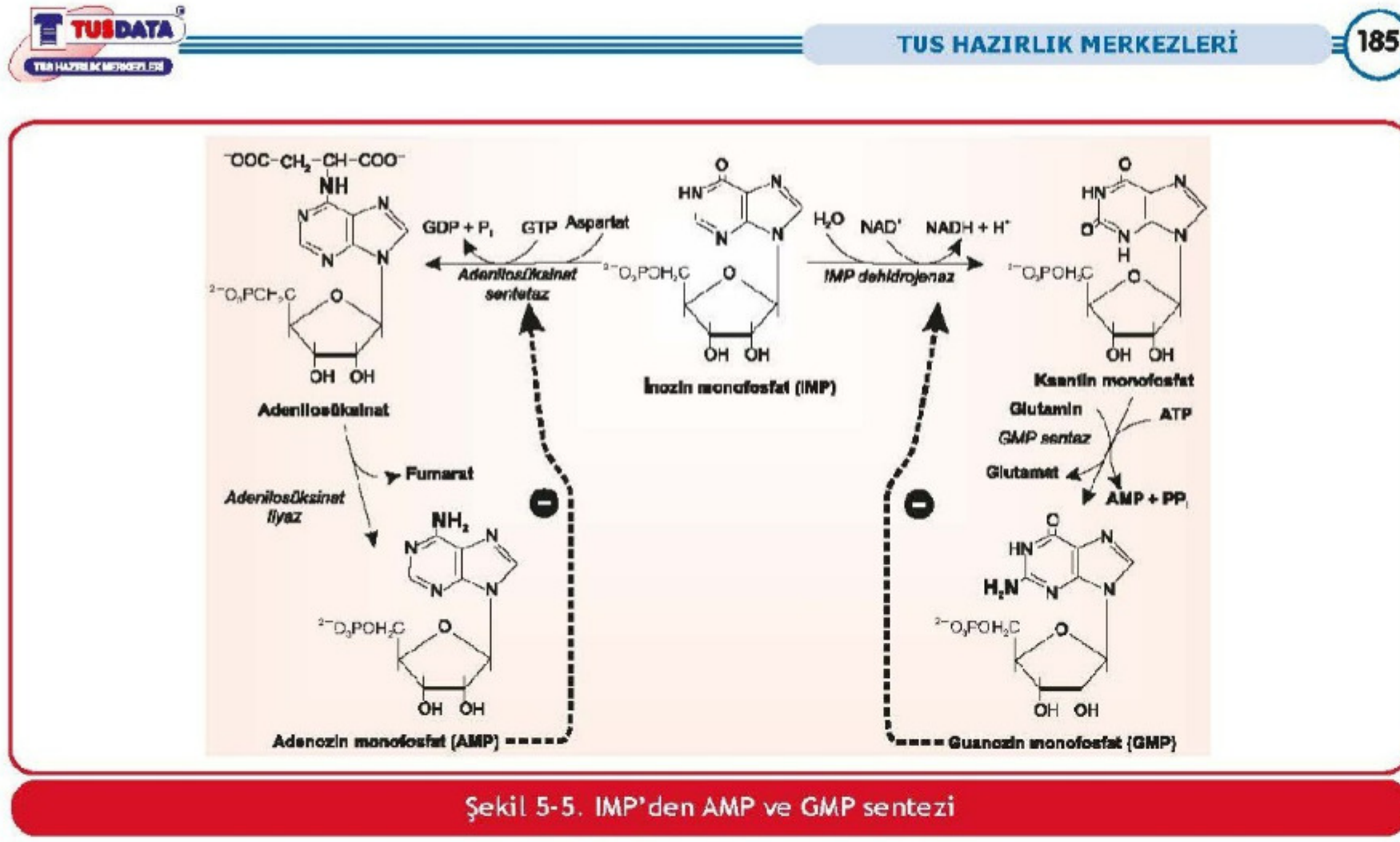
36. Hücre döngüsünün S fazındaki T ve B lenfositlerini içeren, iki ayrı hücre kültürü besiyeri ortamına mikofenolik asit ilave ediliyor. İnkübasyon sonunda yukarıdaki deney ve ilgili kontrol gruplarında *de novo* pürin sentezinde rol oynayan enzimlerin aktiviteleri belirleniyor.

Bu enzimlerden hangisinin aktivitesi mikofenolik asit tarafından inhibe edilir?

- A) İnozitol monofosfat (IMP) dehidrojenaz
- B) Adenilosüksinat sentetaz
- C) Adenilosüksinat liyaz
- D) PRPP glutamil amidotransferaz
- E) Glisinamid ribonükleotid (GAR) sentetaz

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR



Şekil 5-5. IMP'den AMP ve GMP sentezi

5'-Fosforibozil 1-Pirofosfat (PRPP) Sentezi

- Riboz-5-fosfat ve ATP'den **PRPP sentezinde**, **PRPP sentetaz** (Riboz fosfat pirofosfokinaz) enzimi yer alır.
 - ✓ Bu enzimin **aktivasyonu pürin sentezinin hızlanmasına**, dolayısıyla **ürük asit** oluşumunu artmasına neden olur.
 - ✓ Bu enzimi **inorganik fosfat (P)** ve **riboz 5-fosfat aktive ederken**, pürin **nükleozit di ve trifosfatları inhibe ederler**.
- PRPP'ta bulunan şeker birimi ribozdur.
- Nükleotitlerin sentezinde, önce **ribonükleotitler** oluşur, sonra gerekiyorsa indirgenme ile **deoksiribonükleotitler** meydana gelir.
- **PRPP enzim** aktivitesinde artış "**Gut hastalığına**" neden olur.
- **5'-Fosforibozilamin sentezi**, pürin nükleotitlerin biyosentezinde **düzenleyici** basamaktır.
- Daha sonra bir dizi reaksiyonla **inozin monofosfata (İMP)** oluşur (Şekil 5-4).

İnozin Monofosfat Sentezi

- **İMP**, *de-novo* pürin sentezinde **ilk oluşan nükleotit** olup, bütün pürin nükleotitlerin "kaynağı" olarak kabul edilir.
- Pürin nükleotitlerin biyosentezinde 5-fosforibozilamininden sonra gelen dokuz reaksiyon sonucunda İMP sentezlenir.

Temel Bilimler 36. soru
Tusdata Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 185

Pürin Sentez İnhibitörleri

- Bazı pürin sentez inhibitörleri hızla bölünen mikroorganizmaların çoğalmalarını inhibe eder.
 - ✓ Örneğin; PABA analogu olan **sülfonamidler**, **dihidropteroat sentetazı** inhibe ederek **PABA'dan folik asit oluşumunu** dolayısıyla **pürin sentezini inhibe eder**.
 - ✓ Folik asit analogu olan **metotreksat** ise **dihidrofolat redüktazı** inhibe eder. Metotreksat pürin nükleotit sentezini engeller.
- Diğer pürin sentez inhibitörleri:
 - ✓ **Azaserin** (glutamin analogu)
 - ✓ **Diazanorlösin**
 - ✓ **Merkaptopürin** (hipoksantin analogu)
 - ✓ **İMP dehidrojenaz inhibitörü** olan **mikofenolik asit**.

İLGİLİ NOTLAR

İşte referans denilen şey budur... Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz...

Periton Diyalizi

- Periton diyalizi için tek zorunlu endikasyon, **hemodiyaliz damar giriş yolunun sağlanamamasıdır.**
 - **Periton diyalizinin komplikasyonları**
 - ✓ **Peritonit (en sık komplikasyon)**
 - Diyalizat sıvısında bulanıklık (en erken semptom), karın ağrısı (en sık semptom) ve ateş gelişir
 - Alınan örnekte **> 100 lökosit/mm³ (> %50 PMNL)** ise tanı konur.
 - **En sık etken S. epidermidis'dir.**
 - ✓ Hiperglisemi, diyabetiklerde kan şekeri regülasyonunun zorlaşması
 - ✓ Hipertrigliseridemi, obezite, **ateroskleroz gelişiminde artış**
 - ✓ Peritondan protein ve amino asit kaybı, hipoalbuminemi
- Renal osteodistrofi diyaliz ile düzelmez.

Böbrek Nakli

- **Böbrek nakli alıcısının değerlendirilmesi**
 - ✓ Böbrek nakli için **öncelikle ABO uyumu** bakılır. Rh uyumu **şart değildir.**
 - ✓ İkinci basamakta **HLA doku uyumu** aranır. Uyum ne kadar fazla ise böbrek ömrü o kadar uzun olur.
 - ✓ Daha sonra **cross-match testi** ile **HLA antikorları** (donör spesifik antikor) varlığı değerlendirilir.
 - ✓ **Böbrek alıcısı olmak için kesin kontrendikasyonlar**
 - Aktif sepsis
 - Tedavi edilmemiş aktif malignite
 - Tedavisiz psikoz

Temel Bilimler 36. soru
Tusdata Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 093

Transplantasyonda kullanılan immünsüpresif ilaçlar

- **Anti metabolit ajanlar:** Azatioprin, Mikofenolat mofetil (MMF)
 - ✓ Azatioprin, purin analogu; MMF ise inozin monofosfat dehidrogenaz inhibitörüdür.
 - ✓ Ortak yan etki olarak kemik iliği depresyonu yapabilirler.
- **Kalsinörin inhibitörleri:** Siklosporin, Takrolimus
 - ✓ IL-2 oluşumunu hedefleyerek T lenfositleri bloke ederler
 - ✓ En sık ve en önemli yan etkileri **nefrotoksikitedir:**
 - Afferent arteriyolde vazokonstriksiyon, tübülinterstisyel fibrozis vb
 - ✓ Diğer yan etkiler: hiperkalemi, hiperürisemi, hipertansiyon, hiperglisemi, hipomagnezemi
 - ✓ Sadece siklosporinin yan etkileri; **hirsütizm, gingival hiperplazi**
- **mTOR inhibitörleri:** Sirolimus, Everolimus
 - ✓ IL-2'nin reseptöre bağlandıktan sonraki etkilerini hedefleyerek T lenfositleri bloke ederler
 - ✓ Yan etkiler: hiperlipidemi, proteinüri, yara iyileşmesinde bozulma, trombositopeni
- **Anti CD80/86 antikor:** Belatacept
 - ✓ Antijen sunan hücredeki kostimülasyon ligandlarına bağlanıp, T lenfositleri uyarmasını engeller.
- **Anti CD3 (OKT3):** Muromonab

- **Transplantasyon komplikasyonları**
 - ✓ **Rejeksiyon**
 - **Hiperakut rejeksiyon**
 - ABO uyumsuz ya da cross-match testi pozitif hastalara nakil yapıldığında görülür
 - **Anti-HLA antikorlarına bağlı** gelişen ve nakil cerrahisi esnasında ortaya çıkan, vasküler hasar ve trombozla greft kaybına neden olan rejeksiyondur.

RA tedavisinde (DMARDS) ve immüsupresan olarak kullanılan ilaçlar		
İlaç	Etki mekanizması	Klinik kullanım / önemli özellik
T hücre Ko-stimülasyon inhibitörleri		
Abatacept	Füzyon proteindir. Birinci jenerasyon CTLA-4'dür. CD 28'in antijen sunucu hücre üzerindeki CD80 ve 86'ya (B7 protein) bağlanmasını inhibe ederek T hücre ko-stimülasyonunu inhibe eder.	RA, enfeksiyon ve muhtemelen lenfoma riski artışı
Belatacept	İkinci jenerasyon CTLA-4'dür. CD80 ve CD86 afinitesi yüksektir.	Renal transplantasyon, lenfoproliferatif hastalık ve EBV risk artışı
Antineoplastikler		
Siklofosamid	Alkilleyici ajan	RA, WG, SLE, nefrotik sendrom
Metotreksat	Anti-folat (dihidrofolat redüktaz inhibitörü)	RA, PA, AS, PM, DM
Ritüksimab	CD20 antagonisti monoklonal antikor	RA, lenfoma tedavisi Tbc ve lenfoma riskini arttırmaz.
TNF-α antagonistleri		
Etanercept	Füzyon proteindir	RA, PA, PS, WG; sarkoidoz, Enfeksiyon (tüberküloz, HBV...) ve malignite riskinde artış (tüm anti-TNF'ler), kullanmadan önce PPD testi yapılmalı
Adalimumab	TNF-α antagonisti monoklonal antikor (full human antikor)	RA, PA, PS, CR
Golimumab	TNF-α antagonisti monoklonal antikor	RA, PA, AS
Sertolizumab	TNF-α'ya karşı Fab segmenti	RA, CR
İnfliksımab	IgG-TNF reseptör füzyon protein (Anti-TNF)	RA, CR, PA, PS, WG, ÜK, Sarkoidoz
Diğer ilaçlar		
Tocilizumab, Sariluma	IL-6 reseptör antagonist	RA
Anakinra	IL-1 reseptör antagonist	RA, GUT
Klorokin, hidroksiklorokin	Anti-malaryal	RA, SLE, SJ, malarya
Siklosporin	Kalsinörin inhibitörü	RA, BE
Tofacitinib, Barsitinib	Nonselektif janus kinaz inhibitörü	RA
Belimumab	B lenfosit stimülasyonunun inhibitörü	SLE
Epratuzumab	CD22 (B lenfosit) antagonisti	SLE
Romatoid Artrit: RA, Crohn: CR, Ülseratif Kolit: ÜK, Psöriyatik Artrit: PA, Psöriazis: PS, Ankilozan Spondilit: AS, Wegener granülomatozisi: WG, Behçet: BE, Sistemik Lupus Eritematosus: SLE, Polimiyozit: PM, Dermatomyozit: DM, Sjörgen sendromu: SJ		