

# EYLÜL 2023 TUS – HATALI SORU

## Temel Bilimler 24. Soru

24. İyodun tiroid epitel hücresinin apikal membranından folikül lümenine iletilmesinden aşağıdakilerden hangisi sorumludur?

- A) Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)
- B) Tiroid uyarıcı hormon (TSH)
- C) Sodyum-İyodid ortak taşıyıcısı
- D) Klorid-İyodid zıt taşıyıcısı
- E) Tiroglobulin

Doğru cevap: C değil D olmalı

*Sorunun doğru cevabı C değil D olmalıdır. Sorunun cevabı olarak verilen Sodyum-İyodid ortak taşıyıcısı, iyodu bazolateral yüzeyden epitelin içine taşır. Soruda sorulan ise epitelin apikalinden lümenine taşıyan taşıyıcıdır ve bu taşıyıcı da D seçeneğinde verilmiştir.*

Türk Fizyolojik Bilimler Derneği (TFBD) tarafından çıkarılan **İNSAN FİZYOLOJİSİ** kitabımızda, **Guyton ve Hall TIBBİ FİZYOLOJİ** ve **Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi "Tiroit Bezi"** bölümlerinde, bu durum genişçe anlatılmaktadır. İlgili kaynaklar, basım ve sayfa numarası ile birlikte en alta verilmiştir.

**İyodun folikül hücrelerin içine taşınması** sodyum bağımlı sekonder aktif transport sistemiyle sağlanır ve bu sistem **sodyum-iyodür ortak taşıyıcısı (NIS)** olarak tanımlanır.

**Sodyum-iyodür ortak taşıyıcısı (NIS)** foliküllerle ilişkili kapillerlerin yakınında folikül hücrelerinin **bazal plazma membranına yerleşmiştir.**

iyodür tiroit bezine girdikten sonra hızla epitel hücrelerinin apikal bölümüne taşınır. Buradan **pendrin** olarak isimlendirilen sodyumdan bağımsız bir **iyodür/klorid taşıyıcısı tarafından epitel hücresinin apikal membranından folikül lümenine geçirilir.**

Soru kökünde verilen **İyodun tiroid epitel hücresinin apikal membranından folikül lümenine iletilmesinden sorumlu taşıyıcı; pendrin ya da iyodür/klorid taşıyıcısıdır.**

**Ancak cevap olarak verilen C seçeneğindeki taşıyıcı (NIS), iyodu bazolateral yüzeyde kandan epitel hücresinin içine sodyumla beraber taşır (sodyum-iyodür ortak taşıyıcısı).**

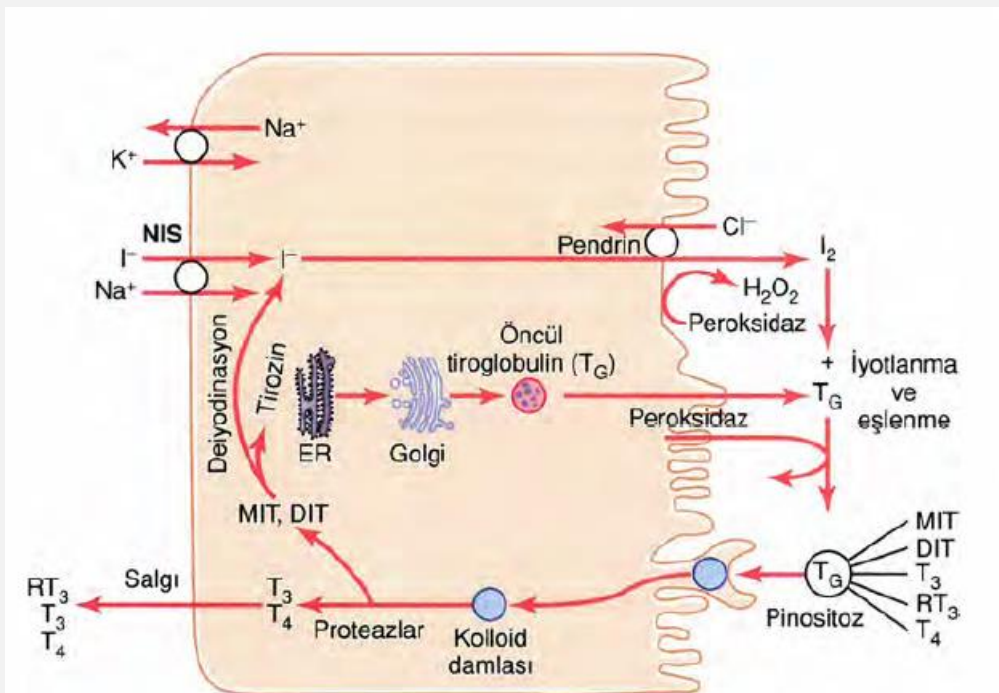
**Bu sebepten dolayı doğru cevap C değil D olmalıdır.**

İyodürün hücrenin içinde yoğunlaşmasını sağlayan bu olay *iyodür tutulması* olarak adlandırılır. Normal bezde iyodür pompası, iyodürü kandaki düzeyinin yaklaşık 30 katına kadar yoğunlaştırır. Tiroit bezi en aktif olduğu zaman, bu oran 250 kata kadar yükselebilir. Tiroitin iyodür tutma hızı, çeşitli faktörlerin etkisi ile değişebilir. Bunlardan en önemlisi TSH düzeyidir. TSH, tiroit hücrelerindeki iyodür pompasının aktivitesini uyarırken, hipofizektomi büyük ölçüde azaltır.

İyodür, *pendrin* adı verilen klorür-iyodür iyonu zıt taşıyıcı molekülü tarafından, tiroit hücrelerinin apikal zarından folikül içine doğru taşınır. Ayrıca tiroitin epitel hücreleri, bir sonraki kısımda tartışılacağı gibi, iyodun bağlanacağı tirozin aminoasidini içeren tiroglobulini de folikül içine salgılar.

### İYODÜR POMPASI-SODYUM-İYODÜR BİRLİKTE TAŞIYICISI (İYODÜR TUTULMASI)

Tiroit hormonlarının yapımındaki ilk aşama, **Şekil 77-2'de** gösterildiği gibi, *iyodürlerin kandan tiroit bezi hücrelerine ve folliküllere taşınmasıdır*. Tiroit hücrelerinin bazal zarının, iyodürü hücre içine aktif olarak pompalayabilme özellikleri vardır. Bu, bir iyodür iyonu ile iki sodyum iyonunu bazolateral (plazma) zardan hücre içine taşıyan *sodyum-iyodür birlikte taşıyıcısı* aktivitesi ile gerçekleştirilir. İyodürün konsantrasyon farkına zıt yönde taşınması için gereken enerji, sodyumu hücre dışına pompalayan, bu sayede düşük hücre içi sodyum konsantrasyonu oluşturan ve sodyumun hücre içine kolaylaştırıl-



konstrasyonu oluşturabilir. İlgili süreç ikincil aktif taşımadır (bkz. Bölüm 2), Na, K ATPaz ile tiroid hücrelerinin Na<sup>+</sup>u dışarı aktif taşımasıyla enerji sağlanır. NIS, hem transkripsiyonel yolla hem de tiroisit bazolateral zarın içine ve dışına aktif alışverişle düzenlenir; özellikle, tiroid-uyarıcı hormon (TSH; aşağıya bakınız), hem NIS ekspresyonunu hem de NIS'nin bazolateral zarıda tutulmasını sağlar; bu da sürekli iyodür alınma aracılık edebilir.

İyodür de tiroid hormon sentezinin başlangıç basamaklarının meydana geldiği kolloide ulaşmak için, apikal zar boyunca tiroisitden çıkmalıdır. Bu transport basamağına, en azından kısmen, **pendrin** olarak bilinen bir Cl<sup>-</sup> / I<sup>-</sup> değiştiricisinin aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu protein ilk olarak Pendred sendromundan sorumlu olan ve tiroid işlev bozukluğuna ve sağlığa neden olan genin ürünü olarak tanımlanmıştır. **Pendrin** (SLC26A4), büyük SLC26 anyon değiştiricileri ailesinin bir üyesidir.

**Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi, 25. Baskı 2019, Sayfa 339.**

#### TİROİT BEZİ TARAFINDAN İYODUN TUTULMASI (İYOT POMPASI)

Tiroid hormonlarının oluşumunda ilk basamak iyodürlerin ekstraselüler sıvıdan tiroid bezi hücrelerine, buradan da foliküller içerisine transfer edilmesidir. Tiroid bezi folikül hücrelerinin kandan iyodürü alarak bezde konsantrasyonunu iyot pompası olarak bilinir. İyodür folikül hücrelerin içine taşınması sodyum bağımlı sekonder aktif transport sistemiyle sağlanır ve bu sistem sodyum-iyodür ortak taşıyıcısı (NIS) olarak tanımlanır. NIS (643 amino asidi ve 13 transmembran halkasından oluşan) bir membran proteindir. Foliküllerle ilişkili kapillerlerin yakınında folikül hücrelerinin bazal plazma membranına yerleşmiştir. Bu taşıma esnasında iki sodyum iyonu ekstraselüler sıvıdan tiroid hücresi içerisine doğal sodyum gradiyenti ile taşınırken, bir iyodür anyonu iyodür gradiyentine karşı olarak kotransporta maruz bırakılır (Şekil 59-3). Bu geçiş için gerekli enerji plazma membranında bulunan Na-K-ATPaz tarafından sağlanmaktadır. NIS gen ifadesi iyodür ile inhibe edilir, TSH ile uyarılır. Birçok enflamatuvar sitokinler de NIS gen transkripsiyonunu baskılar. Diyet ile iyot alımında oluşan başlıca azalma dolaşımdaki iyodür havuzunu tüketir ve iyodür tutulumunun aktivitesi büyük ölçüde artar. Bu koşullar altında iyodürün tiroid tarafından alınımının yüzdesi %80-90'lara erişebilir. NIS iyodür taşınmasını sağlarken; bromit, tiyosinat ve perklorat gibi bazı anyonları da bazal membrandan geçirir. Bu durum bezde iyodür tutulmasını azaltabilir. TSH iyot pompası olarak da adlandırılan NIS'i uyarır. İyot, kan konsantrasyonuna göre bezde, 25-100 kat, hatta bezin aşırı çalışması durumunda 300 kat kadar konsantrasyon edilir (Şekil 59-4). Bu olaya iyot tutulması, iyot yakalanması gibi adlar verilir. İyodür tiroid bezine girdikten sonra hızla epitel hücrelerinin apikal bölümüne taşınır. Buradan **pendrin** olarak isimlendirilen sodyumdan bağımsız bir iyodür/klorid taşıyıcısı tarafından folikül lümenine geçirilir. Kandan alınan iyodür, folikül hücrelerinin kolloide yakın apikal ucunda **tiroperoksidaz (TPO)** enzimi ile okside edilerek, I<sub>2</sub> halinde kolloide verilir. TPO sistemi engellenmişse veya kalıtsal olarak yoksa tiroid hormon salgılanması da gerçekleşemez. İyodürün TPO tarafından oksitlenmesi hızlı olur ve oksitlenen iyot tirozin molekül-

**Türk Fizyolojik Bilimler Derneği İNSAN FİZYOLOJİSİ, 1. Baskı 2021, Sayfa 924.**

İlgili kaynaklarda görüldüğü gibi sorunun cevabının değiştirilmesi (C yerine D şıkkı) ya da sorunun iptali gerekmektedir.

## Temel Bilimler 35. Soru

35. Fasiyal sinkinezisi olan hastaya fizik tedavinin yanında kemodenerjasyon amacıyla asetilkolin salınımını inhibe eden ilaç enjeksiyonu yapılıyor.

Aynı zamanda bir bakteri toksini olan bu ilacın aşağıdaki zar proteinlerinden hangisiyle etkileşerek nörotransmitter salınımını bozması en olasıdır?

- A) İntegrin
- B) Kaveolin
- C) Akuaporin
- D) SNAP protein
- E) SNARE protein

Doğru cevap: D ve E

Bu bilgi Biyokimya, Farmakoloji ve Fizyoloji'yi doğrudan ilgilendiren bir bilgidir. Soruyu hazırlayanın, sadece bir Biyokimya textbookuna bakmış olması ve oradaki tek bir cümleden hareketle D seçeneğini sormak istemesi olasıdır. Gerçekten ilgili textbookta sadece SNAP proteini yazmaktadır ama o textbooktaki bilgi sınırlıdır. Fizyoloji ve Farmakoloji'nin textbooklarını incelediğimizde D seçeneği kadar E seçeneğinin de aynı etkiyi yaptığı nettir. Bu sebeple soru iki cevaplıdır.

**Soru kökünde verilen tedavi amacıyla kullanılan "asetilkolin salınımını inhibe eden" ilaç olarak bahsedilen "bakteri toksini" botulinum toksinini düşündürmektedir. Botulinum toksinleri aslında yedi nörotoksinin bir ailesidir ama esas olarak botulinum toksinleri A, B ve E insanlar için toksiktir. Botulinum toksinleri A ve E, sinaptosom-ilintili protein-25 (SNAP-25) ile etkileşerek nörotransmitter salınımını bozar. Botulinum B toksini ise SNARE proteini ile etkileşerek nörotransmitter salınımını bozar. Soru kökünde hastaya tedavi amacıyla verilen toksinin hangi botulinum toksini olduğu belirtilmediği için bu sorunun cevabı hem SNAP proteini hem de SNARE proteini olabilir.**

Bu bağlamda ilgili bilginin geçtiği textbook referansları aşağıdadır.

### CLINICAL BOX 6-1

#### Botulinum and Tetanus Toxins

**Clostridia** are gram-positive bacteria. Two varieties, *Clostridium tetani* and *Clostridium botulinum*, produce some of the most potent biologic toxins (**tetanus toxin** and **botulinum toxin**) known to affect humans. These neurotoxins act by preventing the release of neurotransmitters in the CNS and at the neuromuscular junction. Tetanus toxin binds irreversibly to the presynaptic membrane of the neuromuscular junction and uses retrograde axonal transport to travel to the cell body of the motor neuron in the spinal cord. From there it is picked up by the terminals of presynaptic inhibitory interneurons. The toxin attaches to **gangliosides** in these terminals and blocks the release of glycine and GABA. As a result, the activity of motor neurons is markedly increased. Clinically, tetanus toxin causes spastic paralysis; the characteristic symptom of "lockjaw" involves spasms of the masseter muscle. Botulism can result from ingestion of contaminated food, colonization of the gastrointestinal tract in an infant, or wound infection. **Botulinum toxins are actually a family of seven neurotoxins, but it is mainly botulinum toxins A, B, and E that are toxic to humans. Botulinum toxins A and E cleave synaptosome-associated protein-25 (SNAP-25).** This is a presynaptic membrane protein needed for fusion of synaptic vesicles containing acetylcholine to the terminal membrane, an important step in transmitter release.

**Botulinum toxin B cleaves synaptobrevin, a vesicle-associated membrane protein (VAMP).** By blocking acetylcholine release at the neuromuscular junction, these toxins cause flaccid paralysis. Symptoms can include ptosis (drooping eyelid), diplopia (double vision), dysarthria (slurred speech), dysphonia (difficulty speaking), and dysphagia (difficulty swallowing).

#### THERAPEUTIC HIGHLIGHTS

Tetanus can be prevented by treatment with **tetanus toxoid vaccine**. The widespread use of this vaccine in the United States beginning in the mid 1940s has led to a marked decline in the incidence of tetanus toxicity. The incidence of botulinum toxicity is also low (about 100 cases per year in the United States), but in those individuals who are affected, the fatality rate is 5–10%. An antitoxin is available for treatment, and those who are at risk for respiratory failure are placed on a ventilator. On the positive side, local injection of small doses of botulinum toxin (**botox**) has proven to be effective in the treatment of a wide variety of conditions characterized by muscle hyperactivity. Examples include injection into the lower esophageal sphincter to relieve achalasia and injection into facial muscles to remove wrinkles.

**Step 5: Vesicle targeting** is achieved by attachment of **Rab** molecules to vesicles. Rabs are a family of Ras-like proteins required in several steps of intracellular protein transport and also in regulated secretion and endocytosis. They are **small monomeric GTPases** that attach to the cytosolic faces of budding vesicles in the **GTP-bound state** and are also present on acceptor membranes. Rab-GDP molecules in the cytosol are switched to Rab-GTP molecules by a specific GEF (see Table 49–9). **Rab effector proteins** on acceptor membranes bind to Rab-GTP, but not Rab GDP molecules, thus **tethering** the vesicles to the membranes.

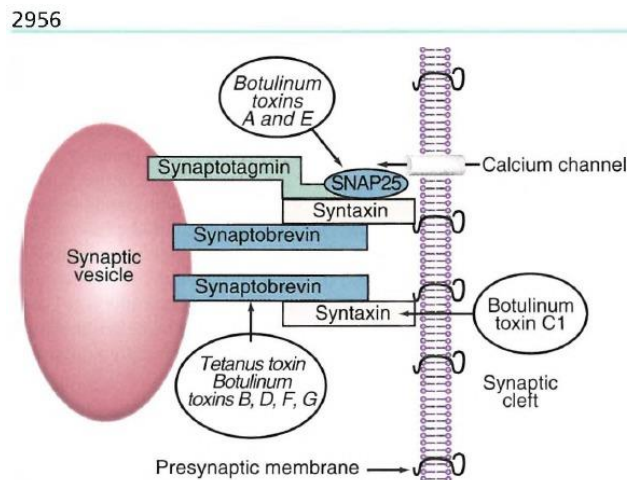
**Step 6: v-SNAREs pair with cognate t-SNAREs** in the target membrane to **dock** the vesicles and initiate fusion. Generally, one v-SNARE in the vesicle pairs with three t-SNAREs on the acceptor membrane to form a tight **four-helix bundle**. **In synaptic vesicles one v-SNARE is called synaptobrevin. Botulinum B toxin, one of the most lethal toxins known and the most serious cause of food poisoning, contains a protease that binds synaptobrevin, thus inhibiting release of acetylcholine at the neuromuscular junction and often proving fatal.**

**Step 7: Fusion** of the vesicle with the acceptor membrane occurs once the v- and t-SNAREs are closely aligned. After vesicle fusion and release of contents, GTP is hydrolyzed to GDP, and the Rab-GDP molecules are released into the cytosol. When a SNARE on one membrane interacts with a SNARE on another membrane, linking the two, this is referred to as a **trans-SNARE complex** or a **SNARE pin**. Interactions of SNAREs on the same membrane form a

**TABLE 49–9 Some Major Features of Membrane Assembly**

- Lipids and proteins are inserted independently into membranes.
- Individual membrane lipids and proteins turn over independently and at different rates.
- Topogenic sequences (eg, signal [amino terminal or internal] and stop-transfer) are important in determining the insertion and disposition of proteins in membranes.
- Membrane proteins inside transport vesicles bud off the endoplasmic reticulum on their way to the Golgi; final sorting of many membrane proteins occurs in the *trans*-Golgi network.
- Specific sorting sequences guide proteins to particular organelles such as lysosomes, peroxisomes, and mitochondria.

HARPER'S ILLUSTRATED BIOCHEMISTRY 32. EDITION Sayfa 595



**FIG. 245.1 Components of the transmitter release mechanism.** SNAP25, synaptosomal-associated protein-25. (From Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. In: Scheid WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. Infections of the Central Nervous System. 2nd ed. New York: Raven Press; 1997:629–653.)

to share the same cleavage site on synaptobrevin.<sup>68</sup> In contrast, botulinum toxins A<sup>69</sup> and E act on the 25-kDa synaptosomal-associated protein 25 (SNAP25),<sup>70</sup> and botulinum toxin C1 affects syntaxin. The toxins affect only the free proteins; once they have complexed to cause transmitter release, they are not subject to attack.<sup>71</sup> Synaptobrevin and synaptotagmin cleavage also occurs normally, as an effect of an endogenous protease, and these proteins are probably involved in organelle recycling.<sup>72</sup>

Mandell Principles and Practice of Infectious Disease 9. EDITION Sayfa 2956

İlgili kaynaklarda görüldüğü gibi **sorunun birden fazla doğru seçeneği olması nedeniyle iptali gerekmektedir.**

## Temel Bilimler 99. Soru

99. Nöraksiyel blok uygulaması planlanan bir hastada, aşağıdaki antikoagülanlardan hangisinin 7 gün önce kesilmesi gerekir?

- A) Heparin
- B) Klopidoğrel
- C) Absiksimab
- D) Eptifibatid
- E) Dipiridamol

Doğru cevap: B (Soru kökü ve seçenek uyumsuzluğu)

Bahsi geçen soru kökünde yer alan “antikoagülan” kelimesinin; sorunun seçenekleri açısından uygun bir ifade olmadığı görülmektedir. Çünkü; B,C,D ve E seçeneklerinde yer alan ilaçların antikoagülan değil, antiplatelet oldukları aşağıdaki güncel textbook görselinde izlenmektedir. Bu halde seçenekler arasında sadece A seçeneğinde bulunan “heparin” isimli ilaç antikoagülandır ve bu soru, soru kökü açısından problemlidir. Ek olarak, soru kökünü iyi bir şekilde irdeleyen ve dikkatli bir okuma yapan öğrenciler için; soruda yer alan bu “antikoagülan” ifadesi seçeneklerde yer alan tek antikoagülan olan “heparin” ilacına “yanlış yönlendirme” yapmakta ve soruyu sorulma amacından uzaklaştırmaktadır. En nihayetinde farmakolojik olarak ilaç sınıflaması açısından A seçeneği dışında yer alan ilaçların “antikoagülan” sınıfında olmadığı ve “soru kökü – seçenek uyumsuzluğu” yaratma durumu söz konusudur.

Görsel-1

### ■ BASIC PHARMACOLOGY OF ANTIPLATELET AGENTS

Platelet function is regulated by three categories of substances. The first group consists of agents generated outside the platelet that interact with platelet membrane receptors, eg, catecholamines, collagen, thrombin, and prostacyclin. The second category contains agents generated within the platelet that interact with membrane receptors, eg, ADP, prostaglandin D<sub>2</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>, and serotonin. A third group comprises agents generated within the platelet that act within the platelet, eg, prostaglandin endoperoxides and thromboxane A<sub>2</sub>, the cyclic nucleotides cAMP and cGMP, and calcium ion. From this list of agents, several targets for platelet inhibitory drugs have been identified (Figure 34–1): inhibition of prostaglandin synthesis (aspirin), inhibition of ADP-induced platelet aggregation (clopidogrel, prasugrel, ticlopidine), and blockade of glycoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) receptors on platelets (abciximab, tirofiban, and eptifibatide). Dipyridamole and cilostazol are additional antiplatelet drugs.

## Parenteral Anticoagulants

### Heparin, Low-Molecular-Weight Heparin, Fondaparinux

#### *Heparin and Its Standardization*

*Heparin*, a glycosaminoglycan found in the secretory granules of mast cells, is synthesized from UDP-sugar precursors as a polymer of alternating D-glucuronic acid and N-acetyl-D-glucosamine residues. *Heparin* is commonly extracted from porcine intestinal mucosa, which is rich in mast cells, and preparations may contain small amounts of other glycosaminoglycans. Various commercial *heparin* preparations have similar biological activity (~150 USP units/mg). A USP unit reflects the quantity of *heparin* that prevents 1 mL of citrated sheep plasma from clotting for 1 h after calcium addition. European manufacturers measure potency with an anti-factor Xa assay. To determine *heparin* potency, residual factor Xa activity in the sample is compared with that detected in controls containing known concentrations of an international *heparin* standard. When assessed this way, *heparin* potency is expressed in international units per milligram. Effective October 1, 2009, the new USP unit dose was harmonized with the international unit dose. As a result, the new USP unit dose is about 10% less potent than the old one, which results in a requirement for somewhat higher *heparin* doses to achieve the same level of anticoagulation.

**Kaynaklar:** Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e, Laurence L. Brunton, Björn C. Knollmann, Sayfa 712)

## Temel Bilimler 100. Soru

100. Yeni ilaç araştırmalarında Faz I ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Hasta sayısı 10 ile 100 arasındadır.
- B) Farmakovijilans değerlendirilir.
- C) Farmakokinetik değerlendirilir.
- D) Randomize kontrollü çalışmadır.
- E) Genellikle sağlıklı ve gönüllü insanlar katılır.

**Doğru cevap birden fazladır.**

Soru kökünün doğru ifadesi “Yeni ilaç geliştirilmesi araştırmalarında Faz I ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?” şeklinde olmalıdır.

Çünkü Faz 1-2-3’de araştırılan ürün henüz ruhsatlı olmadığı için “ilaç” değil, “araştırma ürünü (investigational product)” adını alır, bu nedenle de yapılan bu çalışmaların “**yeni ilaç geliştirme araştırmaları**” olarak ifade edilmesi daha doğrudur.

**Cevap seçenekleri tek tek gözden geçirildiğinde:**

**A) Hasta sayısı 10 ile 100 arasındadır.**

**AÇIKLAMA:** Faz 1 araştırmalar **hem sağlıklı hem de hasta gönüllülerde** yapılabilir. Soru kökünde Faz-1 değil de Faz-2 sorgulanıyor olsaydı “A” seçeneği tamamen doğru kabul edilebilirdi, ancak Faz-1’de sağlıklı gönüllüler ile de çalışıldığı için bu seçenek **tam olarak doğru bir önerme değildir**.

“A” seçeneğinin **tam olarak doğru bir önerme olabilmesi için** “GÖNÜLLÜ SAYISI 10 İLA 100 ARASINDADIR” olarak ifade edilmesi uygun olurdu.

**B) Farmakovijilans değerlendirilir.**

**AÇIKLAMA:** Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (**S.B. TİTCK**) **farmakovijilans** kelimesini “*Advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer sorunların tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütölen faaliyetler ve bilimsel çalışmalar*” olarak tanımlamaktadır (<https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/farmakovijilans> ). Bu seçenekte soruyu hazırlayan kişinin “**Farmakovijilans**” kelimesini **anlam olarak** “ilaç uygulamasında karşılaşılan advers etkilerin” yani **güvenliliğin/risklerin değerlendirilmesi** olarak tanımladığı düşünölebilir ancak ölkemizdeki uygulamalarda ve uluslararası kitaplarda Faz-1-2-3 araştırmalardan elde edilen **advers etki raporları için** “**Farmakovijilans**” kelimesi değil, “**Güvenlilik raporları (safety report)**” ifadesi tercih edilmektedir. Dolayısıyla güncel hiçbir textbookda Faz1 başlığı altında farmakovijilans ifadesi geçmemektedir. İlgili görseller aşağıdadır.

**Görsel-1 (Katzung) (Faz 1)**



In **phase 1**, the effects of the drug as a function of dosage are established in a small number (20–100) of healthy volunteers. If the drug is expected to have significant toxicity, as may be the case in cancer and AIDS therapy, volunteer patients with the disease participate in phase 1 rather than normal volunteers. Phase 1 trials are done to determine the probable limits of the safe clinical dosage range. These trials may be nonblind or “open”; that is, both the investigators and the subjects know what is being given. Alternatively, they may be “blinded” and placebo controlled. Many predictable toxicities are detected in this phase. Pharmacokinetic measurements of absorption, half-life, and metabolism are often done. Phase 1

---

studies are usually performed in research centers by specially trained clinical pharmacologists.

**Kaynak:** Basic & Clinical Pharmacology, 15e Eds. Bertram G. Katzung, and Todd W. Vanderah. McGraw Hill, 2021. Sayfa 75

### **Görsel-2 (Goodman&Gilman) (Faz 1)**

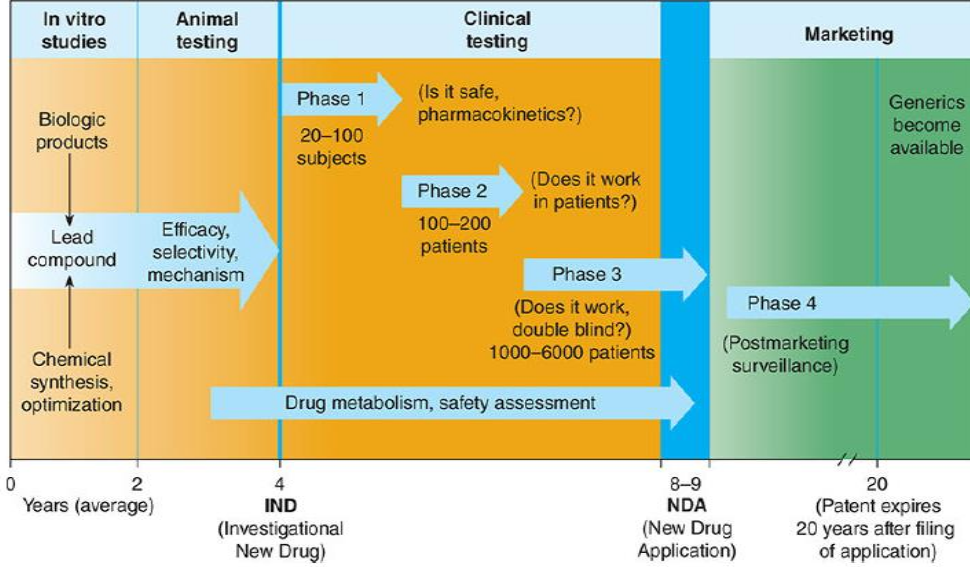
The FDA-regulated clinical trials typically are conducted in four phases. Phases I to III are designed to establish safety and efficacy. Phase IV postmarketing trials and surveys gather additional data from larger populations and increasing numbers of administered doses. This phase provides information regarding new indications, risks, and optimal doses and schedules, as presented in Chapter 8. Table 1–1 and Figure 1–6 summarize the important features of each phase of clinical trials; note the attrition at each successive stage over a relatively long and costly process. When initial phase III trials are complete, the sponsor (usually a pharmaceutical company) applies to the FDA for approval to market the drug; this application is called either an NDA or a BLA (Biologics License Application). These applications contain comprehensive information, including individual case report forms from the hundreds or thousands of individuals who have received the drug during its phase III testing. Applications are reviewed by teams of specialists, and the FDA may call on the help of panels of external experts in complex cases.

- **Kaynak:** Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e (Laurence L. Brunton, Björn C. Knollmann) sayfa 14

**Farmakovijilans** kelimesi ise **kitabî anlamda, ruhsat almış bir ilacın piyasaya çıktıktan sonraki güvenilirlik verisini takip etmek üzere başlatılmış bir disiplin** olarak geçmektedir.

Bununla birlikte güncel 15. basım Katzung kaynak kitabımızda; ilaç geliştirme aşamalarından Faz IV basamağı “postmarketing surveillance” yani “pazarlama sonrası gözetim” olarak tarif edilmiş ve aynı tarif aşağıda örnekleri bulunan iki makalede de görülebilmektedir. Ayrıca, güncel 15.basım Katzung kaynak kitabımızda “postmarketing surveillance” olarak tariflenen Faz IV basamağı, aşağıda örnekleri sunulan PubMed kaynaklı referans makalelerde de “Farmakovijilans çalışmaları” olarak ortaya konulmaktadır. En nihayetinde “pazarlama sonrası gözetim” aşamasının “Farmakovijilans” ile ilişkili olduğu ve tüm bunların Faz IV basamağında gerçekleşme durumu söz konusudur.

**Görsel-3 (Katzung) (Faz 4: Postmarketing surveillance)**



**Kaynak:** Basic & Clinical Pharmacology, 15e Eds. Bertram G. Katzung, and Todd W. Vanderah. McGraw Hill, 2021. Sayfa 62

#### Görsel-4

#### Phase IV

Phase IV trials are also known as postmarketing surveillance trials. Phase IV trials involve the safety surveillance (pharmacovigilance) and ongoing technical support of a drug after it receives permission to be sold. Phase IV studies may be required by regulatory authorities or may be undertaken by the sponsoring company for competitive (finding a new market for the drug) or other reasons (e.g., the drug may not have been tested for interactions with other drugs, or on certain population groups such as pregnant women, who are unlikely to subject themselves to trials). Safety surveillance is designed to detect any rare or long-term adverse effects in a much larger patient population over a longer time period than was possible during phase I-III clinical trials. Harmful effects discovered by phase IV trials may result in a drug being withdrawn from the market or restricted to certain uses. In this phase, further indications of drugs might be determined.

**Kaynak:** (Safety Testing, Clinical Studies. Author links open overlay panelS. Nikfar. Reference Module in Biomedical Sciences Encyclopedia of Toxicology (Third Edition) 2014, Sayfa 203-204

## Görsel-5

populations and/or drugs with a relatively narrow therapeutic window, and clinical endpoints. **After premarketing development in situations where there is potential high risk of serious adverse events, specific phase IV studies (and/or active pharmacovigilance studies) should be required to monitor and quantitatively assess their clinical impact.**

**Kaynak:** (Caccia, S., Garattini, S., Pasina, L. et al. Predicting the Clinical Relevance of Drug Interactions From Pre-Approval Studies. Drug-Safety 32, 1017–1039 (2009).

**Tüm bu bilgiler ve textbook referansları ışığında B seçeneği doğru değildir.**

**C) Farmakokinetik değerlendirilir.**

**AÇIKLAMA:** Doğru bir önermedir.

**D) Randomize kontrollü çalışmadır.**

**AÇIKLAMA:** Faz-1 araştırmalar, randomizasyon ve kontrol grubu olmaksızın yapılabileceği gibi, “randomize **plasebo** kontrollü çalışma” şeklinde de yapılabilir, ancak “randomize **aktif** kontrollü çalışma” şeklinde yapılması beklenmez. Randomize **aktif** kontrollü çalışmalar normalde Faz-2’de yapılır. “D” seçeneğindeki önermede “plasebo veya aktif” kelimeleri geçmemektedir. Eğer “D” seçeneği “**plasebo kontrollü**” olarak düşünülürse **doğru** seçenek olacaktır. Diğer yandan “D” seçeneğinde, Faz-1 araştırmaların mutlaka “randomize kontrollü çalışmalar” olması gerektiği ifadesi de anlaşılmaktadır. Doğru bir seçenek olarak hazırlansaydı “FAZ-1 ARAŞTIRMALAR RANDOMİZE PLASEBO KONTROLLÜ OLARAK YAPILABİLİR” denebilirdi.

*“In phase 1, the effects of the drug as a function of dosage are established in a small number (20–100) of healthy volunteers. If the drug is expected to have significant toxicity, as may be the case in cancer and AIDS therapy, volunteer patients with the disease participate in phase 1 rather than normal volunteers. Phase 1 trials are done to determine the probable limits of the safe clinical dosage range. These trials may be nonblind or “open”; that is, both the investigators and the subjects know what is being given. Alternatively, they may be “blinded” and placebo controlled. Many predictable toxicities are detected in this phase. Pharmacokinetic measurements of absorption, half-life, and metabolism are often done.”*

**Kaynak:** Introduction: The Nature of Drugs & Drug Development & Regulation, In: Bertram G. Katzung, Copyright © 2021 by McGraw Hill, 15th edition.

“D “seçeneği yeterince açık olmadığı için **eksik veya hatalı yazılmış bir önerme** olarak görünmektedir.

**E) Genellikle sağlıklı ve gönüllü insanlar katılır.**

**AÇIKLAMA:** Doğru bir önermedir.

## Klinik Bilimler 66. Soru

66. Pankreasın nöroendokrin tümörlerinin karaciğer metastazlarını göstermek için aşağıdaki görüntüleme yöntemlerinden hangisinin kullanılması en uygundur?

- A) Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP)
- B) Selektif anjiyografi
- C) Hepatik iminodiasetik asit (HIDA) taraması
- D) Oktreotid taraması
- E) Pozitron emisyon tomografi (PET) taraması

**Doğru cevap? Soru eksik ifade nedeniyle iptal edilmelidir.**

Pozitron emisyon tomografisi (PET) bir tetkikin genel adıdır. Bu görüntüleme ile pozitron yayan radyonüklitler ile işaretli farklı radyofarmasötikler ile üç boyutlu dağılımını gösterilmektedir.

Radyofarmasötikler kullanıma göre ise PET farklı isimlendirilir ve verilen maddeye göre spesifik amaç elde edilmeye çalışılır.

<sup>18</sup>FDG-PET görüntülemesinde Flor-18 (F-18) ile işaretli glukoz analogu olan florodeoksiglukoz kullanılırken, <sup>68</sup>Ga-DOTA-PET görüntülemesinde galyum-68 ile işaretli somatostatin analogları (Dotatate, dotatoc, dotanoc) kullanılır.

Nöroendokrin tümörlerin (NET) lokalizasyonunda ve metastazlarını belirlemede <sup>68</sup>Ga-DOTA pozitron emisyon tomografisi (PET) oktreotid taramasından daha yüksek çözünürlük sağlar.

Ayrıca <sup>68</sup>Ga-DOTA-PET primer nöroendokrin tümörün lokalizasyonu göstermede, karaciğer, lenf ve kemik metastazını göstermede <sup>18</sup>FDG-PET'den daha duyarlıdır.

Sorunun E şıkkında sadece "Pozitron emisyon tomografi (PET) taraması" yazılması genel bir tetkik hakkında detayın verilmemesine neden olmuştur. Verilen doğru cevaba bakılırsa (D seçeneği) soruyu hazırlayan, E seçeneğine PET taraması yazarken **FDG ile yapılan PET'i** kastetmiştir. Ama adayların beyin okuma gibi bir zorunluluğu yoktur. Net detay yazılmadığı için genel bir ifade özel alt birimleri de içerdiği için, sınava giren adaylar tarafından çeldirici ve yanıltıcı hale gelmiş ve bu şıkkın <sup>68</sup>Ga-DOTA-PET olarak algılanmasına neden olmuştur ki bu çok doğaldır.

Şayet E şıkkı <sup>18</sup>FDG-PET gibi net belirtilmiş olsaydı soru net ve D seçeneği tek doğru cevap olurdu. E seçeneği bu şekilde net yazılmadığı için bazı adaylar FDG – PET diye düşünüp D seçeneğini, bazı adaylar ise <sup>68</sup>Ga-DOTA-PET diye düşünüp E seçeneğini işaretlemişlerdir. Bu eksik ifade de sorunun iptal edilmesini gerektirir.

Somatostatin receptor imaging with gadolinium  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT is increasingly used for the preoperative staging for patients with NETs. DOTATATE is an amide of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA) and the octreotide derived radionuclide, tyrosine-3-octreotate (TATE). The latter binds to somatostatin receptors and thus directs the radioactivity into the tumor.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT is a clinically useful imaging technique to localize primary tumors in patients with neuroendocrine metastases of unknown origin as well as to define the existence and extent of metastatic disease. Combining the two modalities may be even more helpful in diagnosing and managing NETs. In a study designed to investigate the relationship between PET/CT results and histopathologic findings in 27 patients with NETs, the sensitivity of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT was 95% and 37%, respectively. The sensitivity in detecting liver, lymph node, and bone metastases and the primary lesion was 95%, 95%, 90%, and 93% for  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and 40%, 28%, 28%, and 75% for  $^{18}\text{F}$ FDG, respectively. Recently, a new radionuclide,  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE, was FDA approved for diagnostic use in NETs. The benefits of  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE imaging include better true positive lesion detection, longer shelf life and scanning window when compared with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, making it an ideal diagnostic tool.<sup>35</sup> Lastly, the peptide receptor radionuclide therapy agent lutetium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) is both diagnostic and therapeutic and belongs to a new class of drugs known as theranostics. The reason for developing compounds with high affinity for somatostatin receptors 2, 3, and 5 is to improve diagnostic sensitivity. Because resection is the only curative treatment in patients with small intestinal NETs, accurate preoperative imaging is critical to guide surgical management.