

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TÜRKÇE EĞİTİM, DÖNEM 3 ÖĞRENCİLERİNE VERİLEN
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ DERSİNİN NOTLARI

Prof. Dr. Eyüp S. Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

e-posta: akarsu@medicine.ankara.edu.tr

Genel açıklama: Santral Sinir Sistemi Farmakolojisi (SSS) toplam 13 ders saatinde işlenmektedir. Etki yeri SSS olmamakla birlikte, SSS farmakolojisi kapsamında ele alınan ilaçların klinik kullanımlarının bir parçası olan veya kavramsal benzerlikleri sebebiyle, çizgili kas gevşetici ilaçlar ve lokal anesteziyelere de bu ders saatleri içinde anlatılmaktadır.

Dersler, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Editörler: Brunton, Hilal-Dandan, Knollmann, 13th edition, Mac Graw-Hill Education, 2018) ders kitabı esas alınarak anlatılmaktadır. Gerektiği yerlerde konuların tarihi bir perspektifle ele değerlendirilebilmesi için, aynı kitabın eski baskılarından da yararlanılmıştır. Bu kitabın Türkçe bir tercümesi de bulunmaktadır. Yararlanılan diğer kaynaklar her dersin sonunda belirtilmiştir.

1. Ders : İLAÇ HEDEFİ OLARAK SANTRAL SİNİR SİSTEMİ

Dersin amacı: Santral Sinir Sistemi (SSS) farmakolojisinin kapsamını çeşitli yaklaşımlarla sınıflamak ve santral etkinin hangi düzeylerde tanımlanıp açıklanabileceği veya tahmin edilebileceği hakkında bilgi vermek.

Öğrencilerin ön hazırlık olarak beynin anatomik organizasyonu, sinaptik iletimin özellikleri, santral nörotransmitterlerin sınıflandırılması ve biyokimyasal özellikleri hakkında bilgi sahibi olmaları gereklidir.

Giriş: Aslında Sinir Sisteminin santral ve periferik olarak ele alınması eğitim amaçlı olarak düşünülmüş bir yaklaşımdır. Bu sistemi kesintisiz bir bütün olarak değerlendirmek, birçok fizyolojik veya patolojik olayı daha iyi tanımlamak ve açıklamak için gereklidir. SSS'ne etkili ilaçlar denildiğinde, temel olarak supraspinal bölgedeki bazı moleküler hedeflere yönlenen ilaçlar anlatılmak istenir. Bu ilaçlar yardımıyla, beyinle ilgili bazı hastalıkların tedavisi mümkün olmaktadır. Ancak, bu kapsamda ele alınan bazı ilaçlar, beyinle ilgili bir patolojiyi düzeltmekten ziyade, beyinin fonksiyonlarının geçici ve kontrollü olarak baskılanması amacıyla kullanılırlar. Genel anesteziyelere ilaçlar bunun iyi bir örneğini oluşturur. Birçok bu ilaçlarla genel anestezi durumuna sokularak, her türlü cerrahigirişimin yapılması olanaklı hale gelir. Öte yandan, genellikle terapötik hiçbir kullanımı olmayan maddelerin supraspinal etkilerine bağlı olarak bağımlılık adı verilen bir duruma sebep olabileceği bilinmektedir. Az sayıda bazı ilaç gruplarının da bağımlılık yapma potansiyeli vardır. Tüm bunları göz önüne alarak, SSS farmakolojisinin kapsamını şöyle sınıflayabiliriz:

1- Bir hastalığa yönelik olarak kullanılan ilaçlar:

- a) Kısmen bilinen bir etyopatogeneze yönelik olarak kullanılan ilaçlar:
SSS'nin bazı nörojeneratif hastalıklarının tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar:
Parkinson ilaçları, Alzheimer ilaçları gibi.

Antiepileptik ilaçlar.

Burada dile getirilen hastalıklar, Nöroloji disiplininin ilgi alanına girdiği için, Farmakolojinin bu bölümü Nörofarmakoloji olarak adlandırılır.

- b) Etiyolojiden bağımsız olarak, semptomlara yönelik olarak bir durum oluşturmak amacıyla kullanılan ilaçlar:

Nöroleptikler (Antipsikotik ilaçlar),
Antidepresanlar,
Sedatif-hipnotik ve anksiyolitik ilaçlar.

Bu kapsamdaki hastalıklar da Psikiyatri disiplinin ilgi alanında olduğu için,

bu grup ilaçların farmakolojisi Psikofarmakoloji olarak adlandırılır.

- 2- **Santral bir patolojiyle ilişkisiz olarak, beyinde bir durum oluşturmak için kullanılan ilaçlar:** Genel anestezipler bu grubun temel örneğini oluşturur. Bu gruba ayrıca opioid analjezikleri de ilave edebiliriz. Bu ilaçlar, supraspinal etkileriyle ağrı duyusunun algılanmasını bloke ederler. Farmakoloji eğitiminde analjezik ilaçlar farklı bir kapsamda ele alındıklarından, opioid analjeziklerin farmakolojisine ilişkin bilgiler bu dersler kapsamında değildir.

- 3- **İlaç olarak değeri olmayan ancak etki yeri olarak SSS'ni seçen maddeler:** Bu maddelerin bağımlılık yapıcı etkileri vardır. Etil alkol, nikotin, halüsinojenler veya psikostimülanlar bu kapsamdadır. Bağımlılık konusu Farmakoloji eğitiminde ayrı bir başlık altında değerlendirildiği için, SSS Farmakolojisi konuları arasında ele alınmayacaktır. Ancak, psikostimülanlar özel farmakolojik etkileri sebebiyle ele alınıp tartışılacaklardır.

Nörolojik bazı hastalıkların tedavisinde endike olan, ancak farmakolojik sınıflandırma ve etki mekanizmaları bakımından SSS farmakolojisi kapsamında ele alınamayan bazı ilaç grupları da vardır. Örneğin; Migren hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar, tromboembolik etyolojiye bağlı inme (*stroke*) tedavisinde kullanılan ilaçlar, multipl skleroz tedavisi için kullanılan immunomodülatörler gibi.

Yukarıdaki gibi bir sınıflama, kapsamı belirlemekle beraber, konuların bir bütün içinde anlaşılması için yeterli değildir. SSS'ni ilgilendiren hastalıklarda genellikle etyopatogenezin iyi bilinmemesi sebebiyle, kullanılan ilaçların farmakolojisini anlamak zor olmaktadır. Bu bakımdan, aynı kapsamı farmakosentrik bir bakış açısıyla ele almak ve konu akışını buna göre yapmak eğitici olması yönünden tercih edilebilir.

Bu yaklaşımla, öncelikle SSS'nin progressif olarak deprese edilmesi bir kavram olarak ele alınacaktır. Bu olay, santral depresan ilacın dozuna bağımlı olarak gelişen, nonspesifik gibi görülen bir dizi durumu ifade eder. Bu durum dizgesi içinde sedatif-hipnotik ve anksiyolitik ilaçlar ve genel anestezi ilaçlarının farmakolojisi ele alınıp incelenecektir. Genel anestezi kavramı tartışıldığında, genel anestezi sürecinin klinik anlamda ayrılmaz bir parçası olan çizgili kas gevşemesi de sürece dahil olmakta; santral veya periferik mekanizmalarla çizgili kas gevşemesi yapan ilaçların farmakolojisinin bu noktada ele alınması gerekmektedir. Takiben, SSS'ni stimüle eden (uyaran) ilaçlar ele alınacak ve öncelikle psikostimülanlar irdelenecektir. Psikostimülasyonun inhibe edilmesi bağlamında nörolepsi kavramı ve antipsikotik ilaçlar ele alınacaktır. SSS'nin motor stimülasyonuna yol açan analeptik ve konvülsan ilaçlar sadece kavramsal olarak belirtilecek ve konvülsiyon kavramı antiepileptik ilaçların farmakolojisini anlamak bakımından bir araç olarak kullanılacaktır. Böyle bir farmakosentrik yaklaşımla, SSS farmakolojisi kapsamında ele alınması gereken ilaçların çoğu gözden geçirilmiş olmaktadır. Bu yaklaşımla irdelenemeyen tek ilaç grubu antidepresanlardır; çünkü bu ilaçlar bazal koşullarda santral fonksiyonlar üzerine herhangi bir etki oluşturmamaktadırlar. Dolayısıyla ayrı bir konu olarak duygu durumu bozukluklarında kullanılan ilaçlar başlığı altında inceleneceklerdir. Parkinson veya Alzheimer ilaçları ise nörodejenerasyon temelinde ele alınacağı için, kolay anlaşılabilir bir farmakolojiye sahiptir. En son olarak, etki yeri tamamen periferik sinirler olmasına rağmen hem anestezi amacıyla kullanıldıkları için, hem de nöronal ilerimi bloke ettikleri için lokal anestezipler anlatılacak ve konu bütünüyle tamamlanmış olacaktır.

BİR İLACIN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ HANGİ DÜZEYLERDE AÇIKLANABİLİR?

1- Hedef molekülün tanımlanması (fonksiyonel birim sinaps olmak üzere): SSS’inde hücreyel birim nöron olmakla birlikte, tek bir nöronun eksitabilitesinin ne şekilde değiştiğinin bilinmesi, ilaçların farmakolojik etkilerini açıklamak bakımından yeterli olmamaktadır. SSS’de fonksiyonel birim sinapstır ve sinaptik iletimin ne şekilde değişebildiğinin anlaşılması ilaç etkisinin tahmin edilmesi için bir başlangıç noktası oluşturabilir.

Bir sinapsta bulunan tüm moleküler yapılar teorik olarak ilaç hedefi olabilirler. Ama en sıklıkla, postsinaptik yerleşim gösteren nörotransmitter reseptörleri, nörotransmitterin sinaptik aralıktan geri alınmasını sağlayan taşıyıcı proteinler ve nörotransmitter sentezinden sorumlu enzimler santral etkili ilaçların hedefi olmaktadır.

Sinaptik mekanizmalar üzerinden postsinaptik nöron fonksiyonunun nasıl değiştiği bilinirse, postsinaptik nöron aracılığıyla oluşmakta olan olayların farmakolojik olarak nasıl etkilenebileceği tahmin edilebilir.

2- Değişen sinaptik nöronal fonksiyona bağlı olarak oluşacak durumun, nöronun sentezlediği nörotransmitter göz önüne alınarak tanımlanması: Bu tanımlama nörotransmittere özgü olarak değişiklik gösterebilir. Eğer nöron transmitter olarak gama-amino bütirik asit (GABA) kullanıyorsa, bu nörotransmitterin supraspinal düzeyde etkileyeceği reseptör (GABA_A reseptörü) inhibitör postsinaptik potansiyel oluşturacağı için, genel anlamda SSS’de inhibitör tonus artmış olur. Bunun aksi de mümkündür. Nöron glutamerjik ise ve farmakolojik anlamda glutamerjik innervasyon arttırılırsa SSS’de eksitator tonus artmış olur. Bu iki örneğin dışında, santral nörotransmitterin oluşturacakları nöronal değişiklikleri tahmin etmek olası değildir. Çünkü, post-sinaptik olarak yerleşen reseptörlere bağlı olarak yanıtlar değişecektir. Örneğin, dopaminerjik innervasyonun artması, D₁ reseptörleri aracılığıyla eksitasyon, D₂ reseptörleri aracılığıyla inhibisyona sebep olacaktır.

3- Fonksiyonu değişen nöronun nöroanatomik lokalizasyonuna göre etkinin tanımlanması: Spesifik nöronal yollarda, ilgili nörotransmitterin etkinliğinin değişmesi farklı farmakolojik etkilere sebep olabilir. Örneğin, dopamin D₂ reseptörlerini bloke eden bir ilaç, mezo-limbik, mezo-kortikal yollardaki dopaminerjik etkinliği azaltarak nöroleptik etki; nigrostriyal dopaminerjik etkinliği azaltarak Parkinson Hastalığı benzeri bir etki ve nihayet tubuloinfundibular yoldaki dopaminerjik etkinliği azaltarak kan prolaktin düzeyinde azalmaya neden olabilir.

Sonuç olarak bir ilacın santral etkileri bu üç aşamada ele alınabilecek mekanizmalar üzerinden tanımlanıp, tahmin edilebilir.

EK KAYNAK:

Neurobiology, G. M. Shepherd (Third Edition) Oxford University Press, 1994, sayfa 102-127