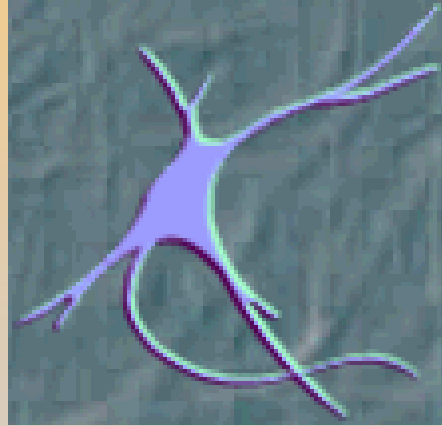


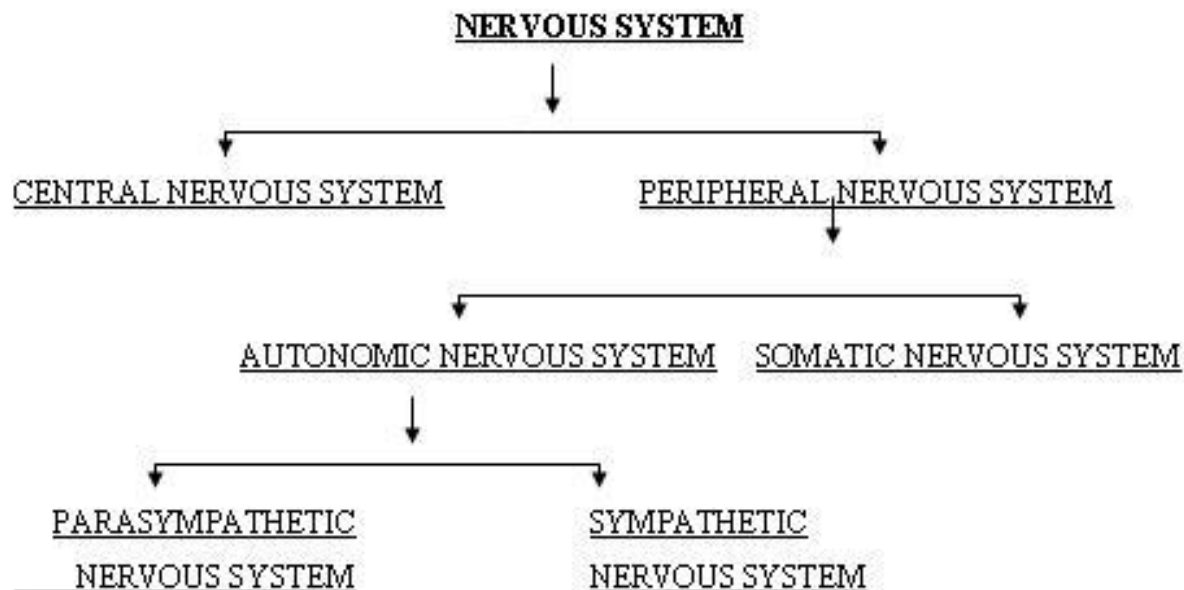
# Otonom Sinir sistemi İlaçları



***Doç.Dr.Levent Altıntaş***

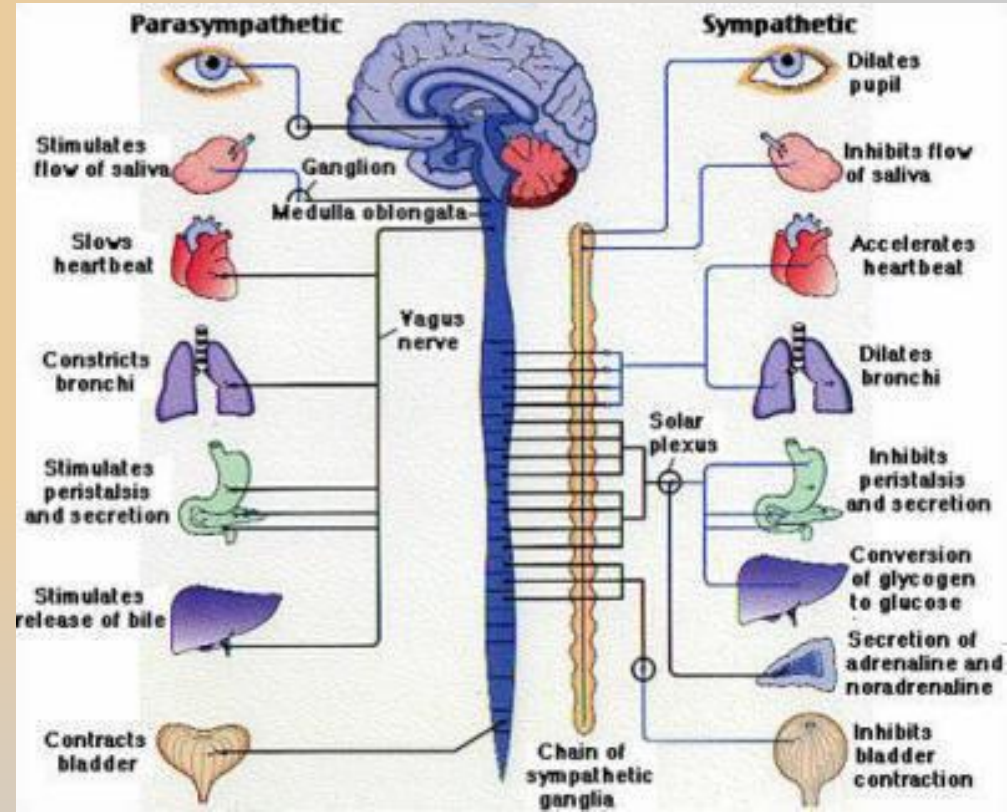
*A.Ü.Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji  
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*

- OSS istem dışı çalışan düz kaslar, iç organlar ve salgı bezlerinin görevlerini kontrol eden sinir sisteminin bölümü
- Solunum, kalp hızı, kan basıncı, mide-bağırsak kanalı, idrar yolları
  - OSS- somatik sinir sistemi ilişkisi
    - OSS vücudun tüm istemsiz yapılarını
    - Somatik sistem; sadece iskelet kaslarını



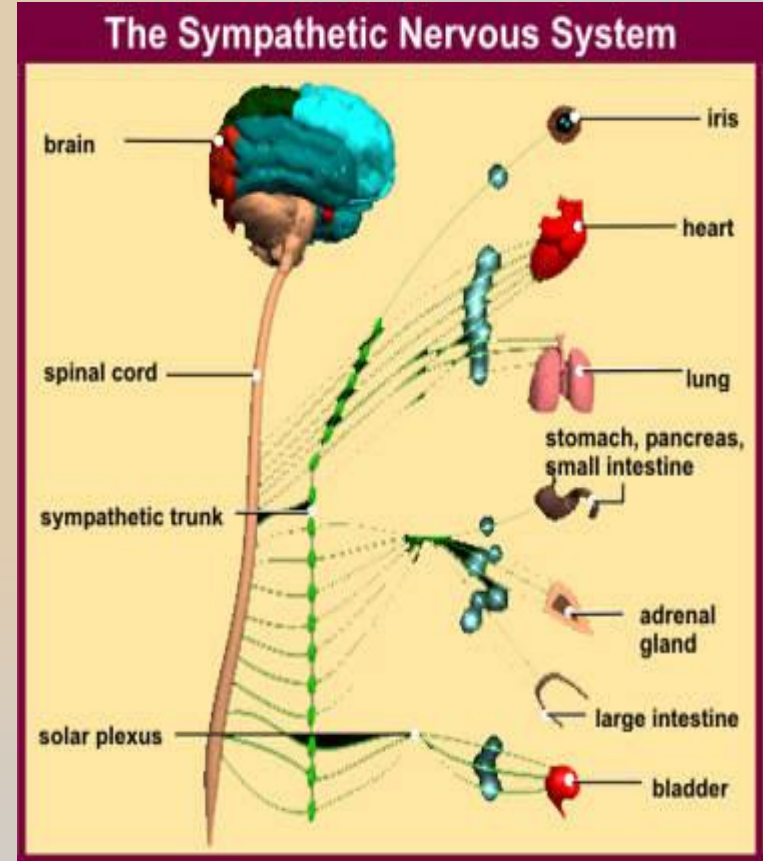
# OSS'nin bölümlenmesi

1. Sempatik sinir sistemi
  2. Parasempatik sinir sistemi
- ❖ Pregangliyonik lif
  - ❖ Otonom gangliyon
  - ❖ Postgangliyonik lif
  - ❖ Nöro-efektör kavşak, sinaps



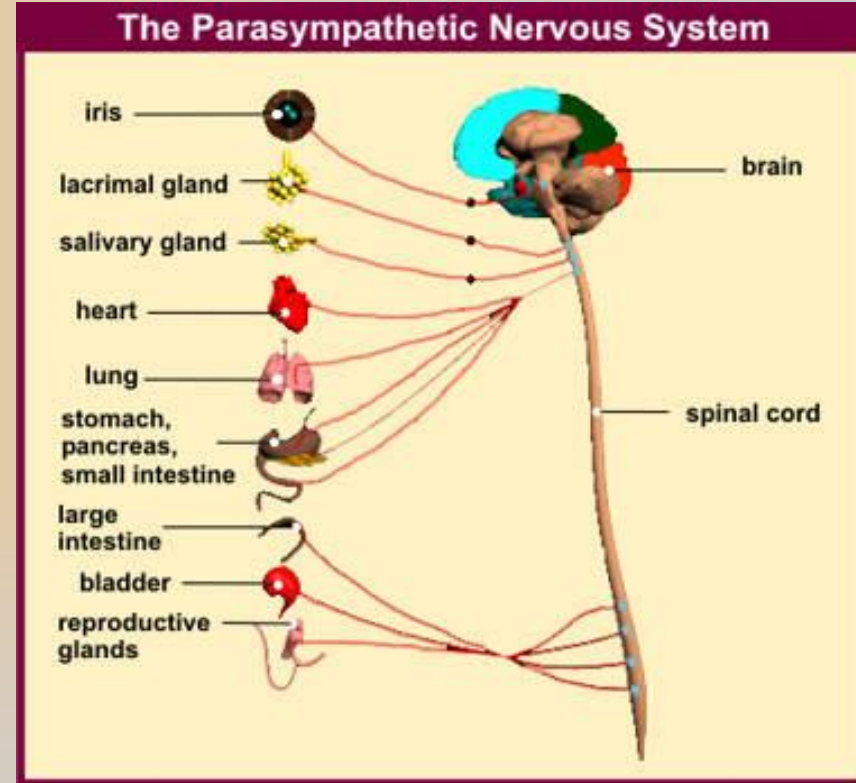
# 1. Sempatik Sinir Sistemi

- Torako-lumber sistem
- Adrenerjik, adrenoseptiv sistem
- *intermediolateral kolon*
- Sempatik gangliyonlar
  - Paravertebral
  - Prevertebral
  - Soliyak, ön mezenterik, arka mezenterik
- Adrenal bez
  - Kromaffin hücreler - Adrenalin



## 2. Parasempatik Sinir Sistemi

- Anatomik bölge – kraniyo-sakral sistem
- Orta beyin, medulla ve sakral omurilik
  - n. facialis (7.kafa siniri)
  - n. glossofaringeus (9.kafa siniri)
  - n. vagus (10.kafa siniri)
  - n. oculomotorius (3.kafa siniri)
- Nöromediyatör madde - kolinergik

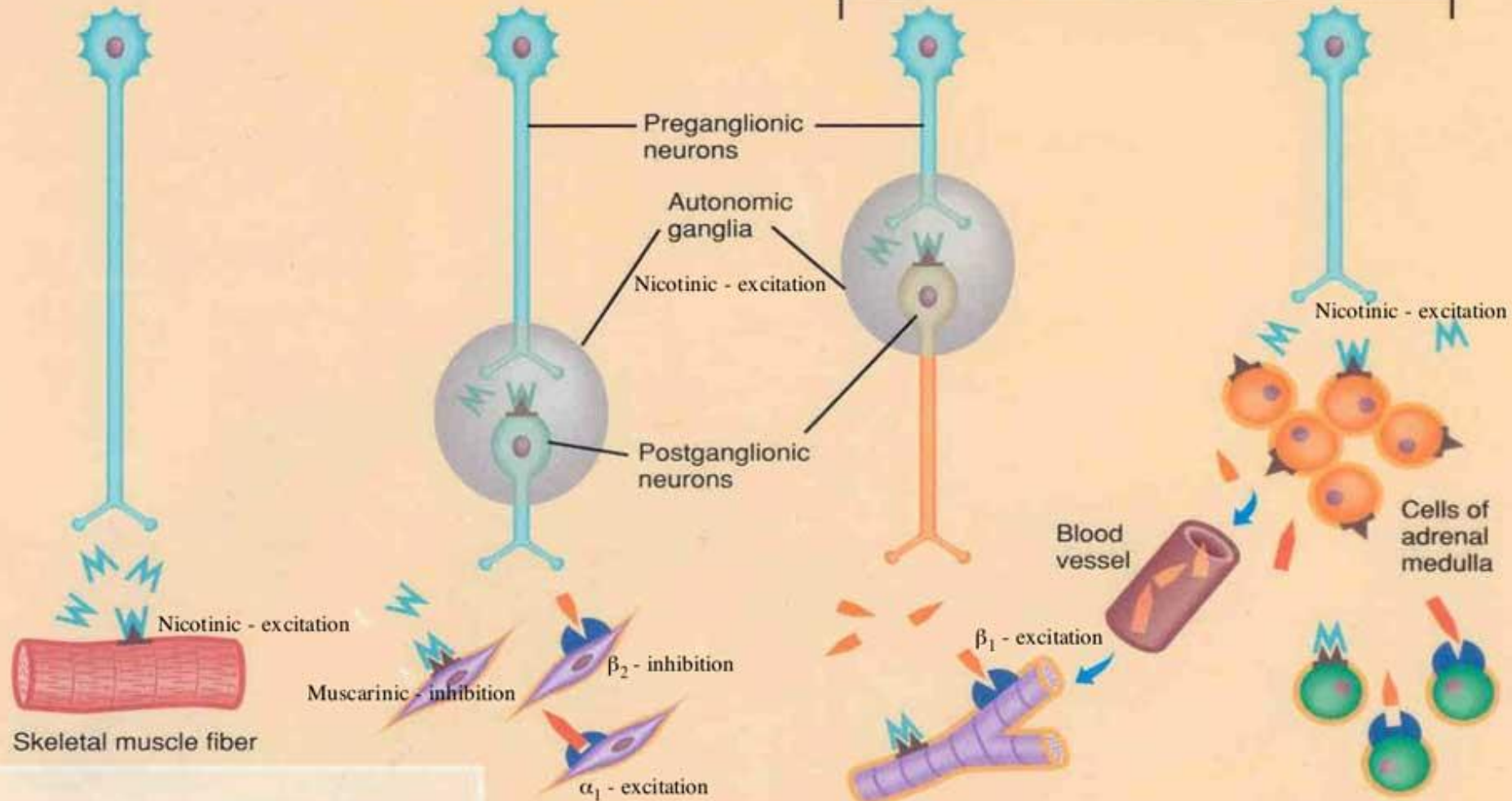


Somatic motor neuron

Autonomic motor neurons

Parasympathetic division

Sympathetic division



Neurotransmitters

M = Acetylcholine

Orange = Norepinephrine

Red = Epinephrine

Receptors

▲ = Nicotinic

▲▲ = Muscarinic

▲ = Alpha (α)

▲ = Beta (β)

Smooth muscle fibers

Cardiac muscle fiber

Gland cells

Blood vessel

Cells of adrenal medulla

Skeletal muscle fiber

Nicotinic - excitation

Muscarinic - inhibition

β<sub>2</sub> - inhibition

α<sub>1</sub> - excitation

β<sub>1</sub> - excitation

Muscarinic - inhibition

Nicotinic - excitation

Preganglionic neurons

Autonomic ganglia

Nicotinic - excitation

Postganglionic neurons

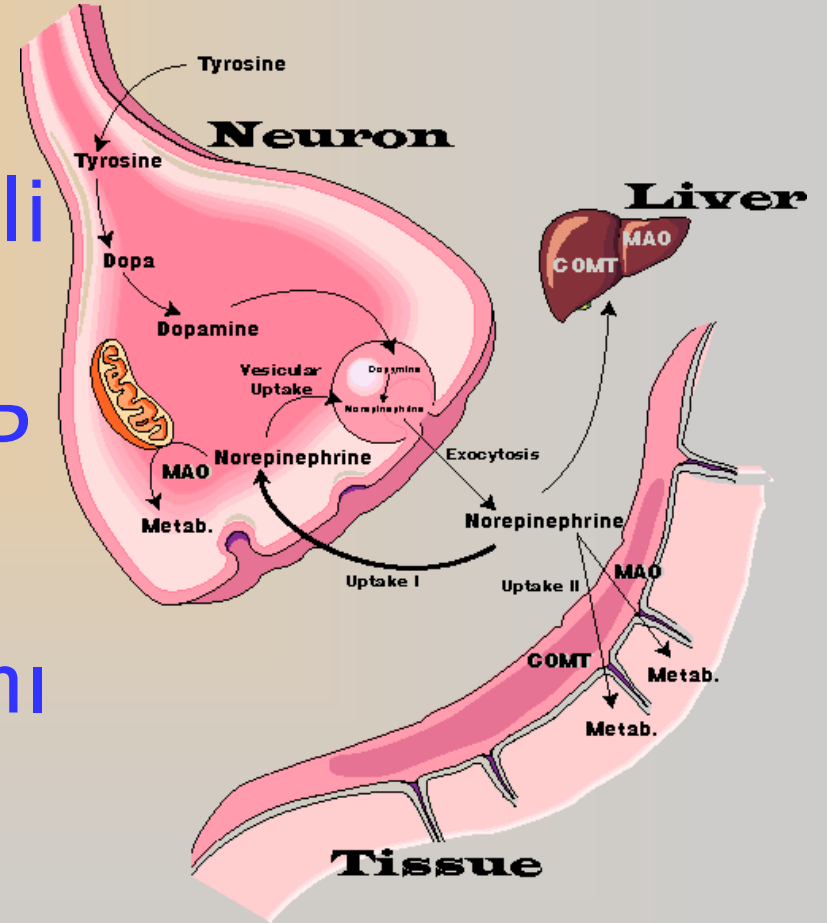
# SSS'nde Uyarı Geçişi

## 1. Sinirsel

- Noradrenalin (ter bezleri ve bazı çizgili kas damarları hariç)
- Nöropeptid-Y ve ATP

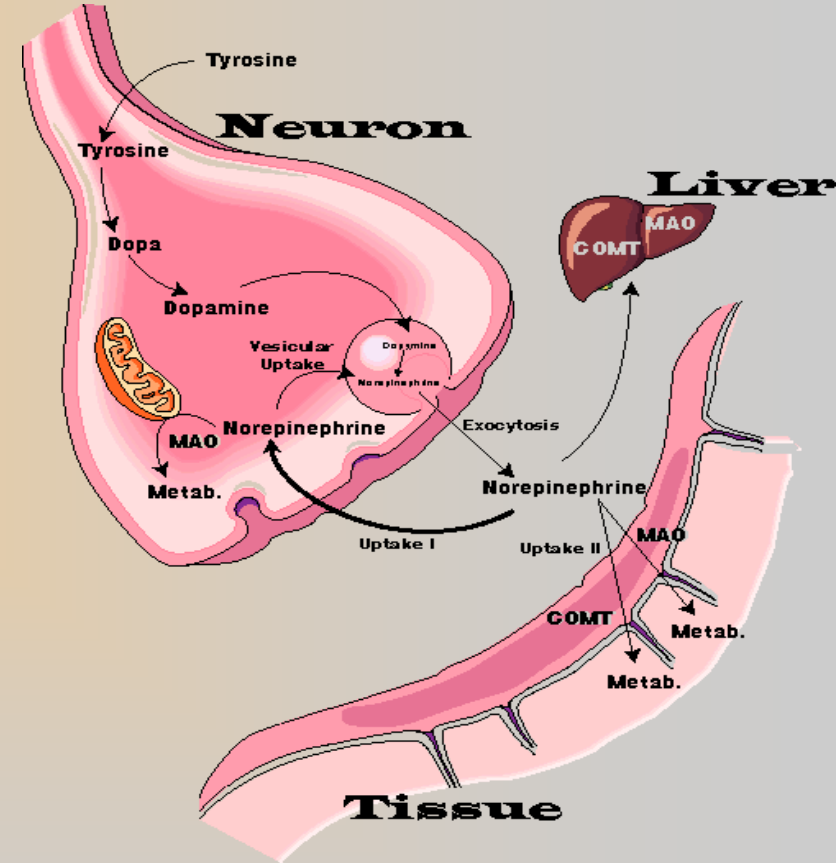
## 2. Hormonal

- Adrenal bez öz kısmı
- Enkefalin, noradrenalin, adrenalin



# Nöromediyatör madde

- NA; sentezi ve saliverilmesi
- Adrenerjik reseptörler
- 2 çeşit reseptör; alfa ve beta
- Alfa; uyarıcı-kasıcı-büzücü etki
- Beta; gevşetici-genişletici etki
  - 2 istisna; bağırsakta alfa ve kalpte beta
- Alfa reseptörlere;  
A>NA>IPT
- Beta reseptörlere;  
IPT>A>NA



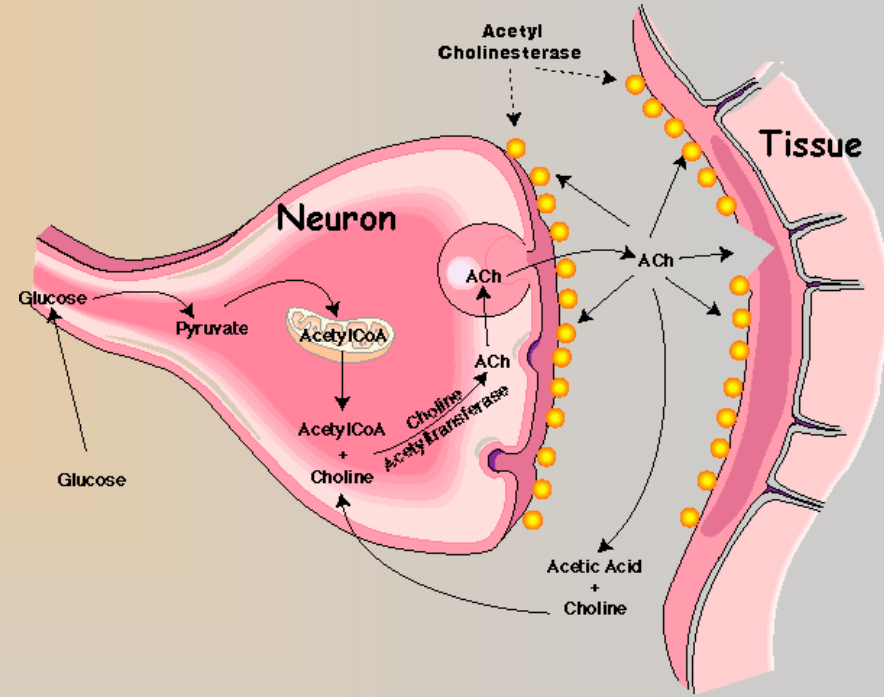


# Reseptör sonrası olaylar

- Alfa-1 reseptörler ile
  - Kalsiyum, kalmodulin
  - Fosfolipaz C ve Inositol tri-fosfat
- Alfa-2 reseptörler ile
  - AS ve sAMP düzeyini azaltır...
- Beta reseptörler ile
  - AS ve sAMP düzeyi artar...

# PSS'nde Uyarı Geçişi

- ✘ Asetilkolin (Ak) ile
- ✘ Tüm otonom gangliyonlar, parasempatik nöro-efektör kavşaklar, adrenal bez öz kısmı, somatik nöro-muskuler kavşaklar, tüm ter bezleri sempatik gangliyon lifleri ve çizgili kaslara gidenlerin bazılarında



# Sentezi

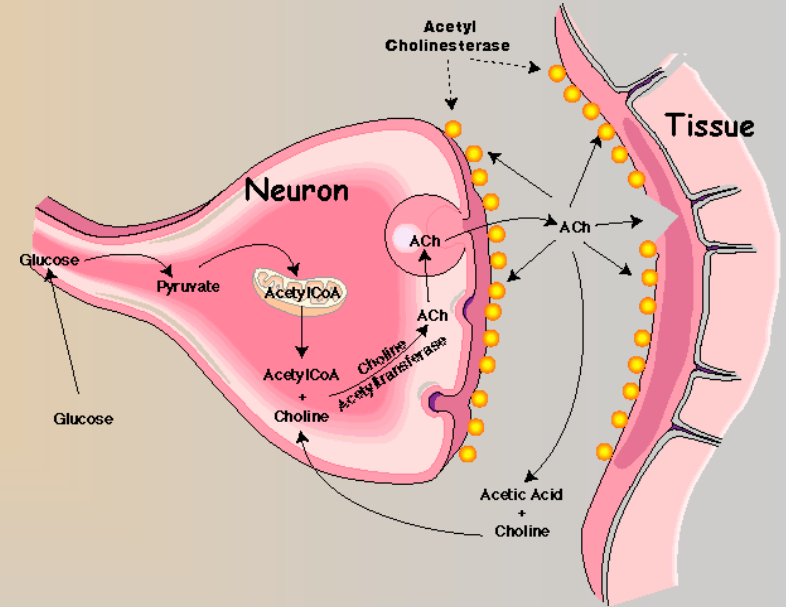
- ✘ Asetilkoenzim A + kolin (asetilkolin transferaz)

# Depolanması

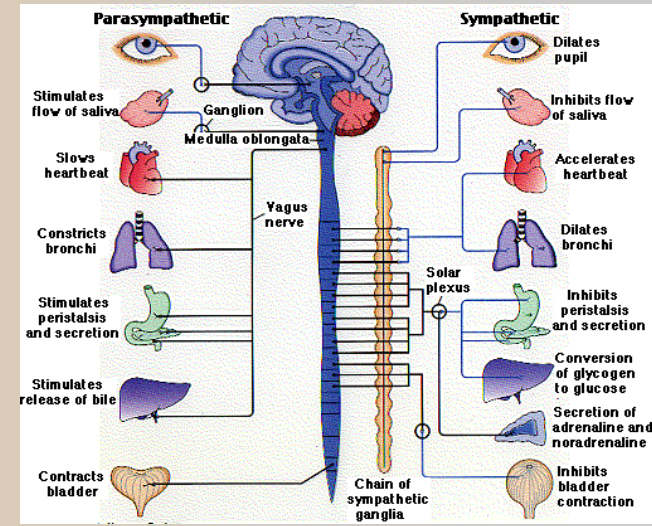
- ✘ Granülsüz veziküllerde (300.000'den fazla)

# Etkisinin sona erdirilmesi

- ✘ Asetilkolin esterase (AkE)
- ✘ Gerçek ve yalancı AkE
- ✘ 80.000 MA 4 ayrı etkin noktası
- ✘ Anyonik ve esteratik nokta



# Kolinerjik reseptörler



## ✘ Nikotinik ve muskarinik

## Nikotinik reseptörler

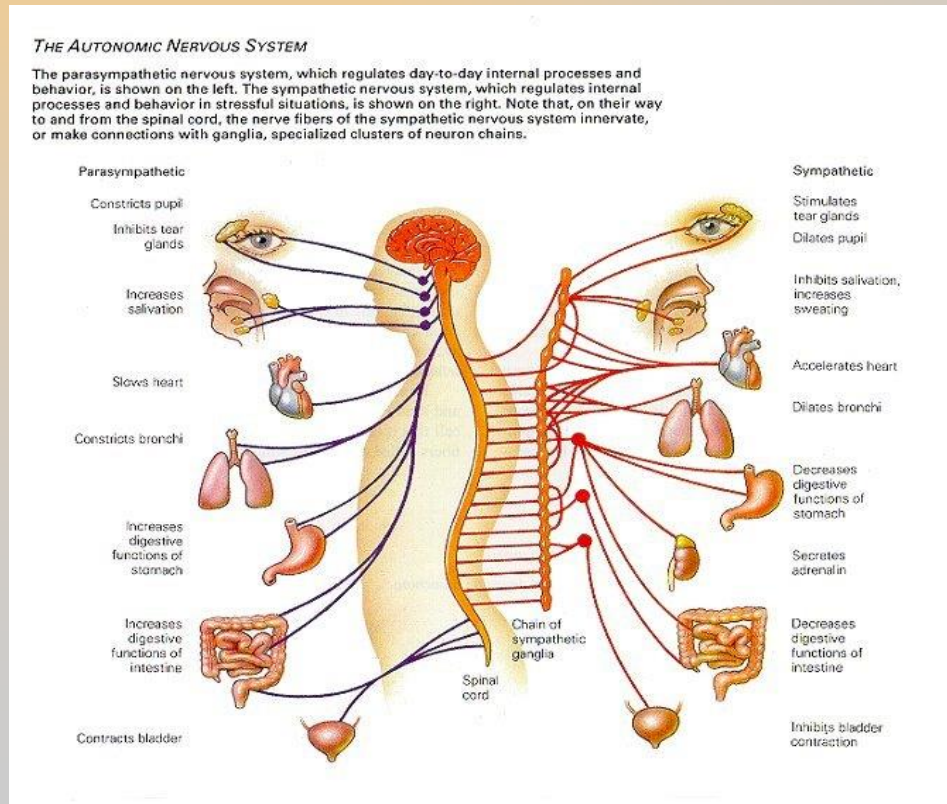
- ✘ Kolinerjik-nikotinik reseptörler
- ✘ Otonom gangliyonlar, nöro-muskuler kavşaklar, adrenal bez kromaffin hücreleri
- ✘ D-tübokürarin, süksinilkolin, alfa-bungarotoksin

## Muskarinik reseptörler

- ✘ Kalp kası, düz kas, salgı bezleri
- ✘ M-1 ; yemek borusu, mide-bağırsak (pirenzepin)
- ✘ M-2 ; kalp kası (atropin)
- ✘ M-3 ; düz kas, kalp kası (atropin)

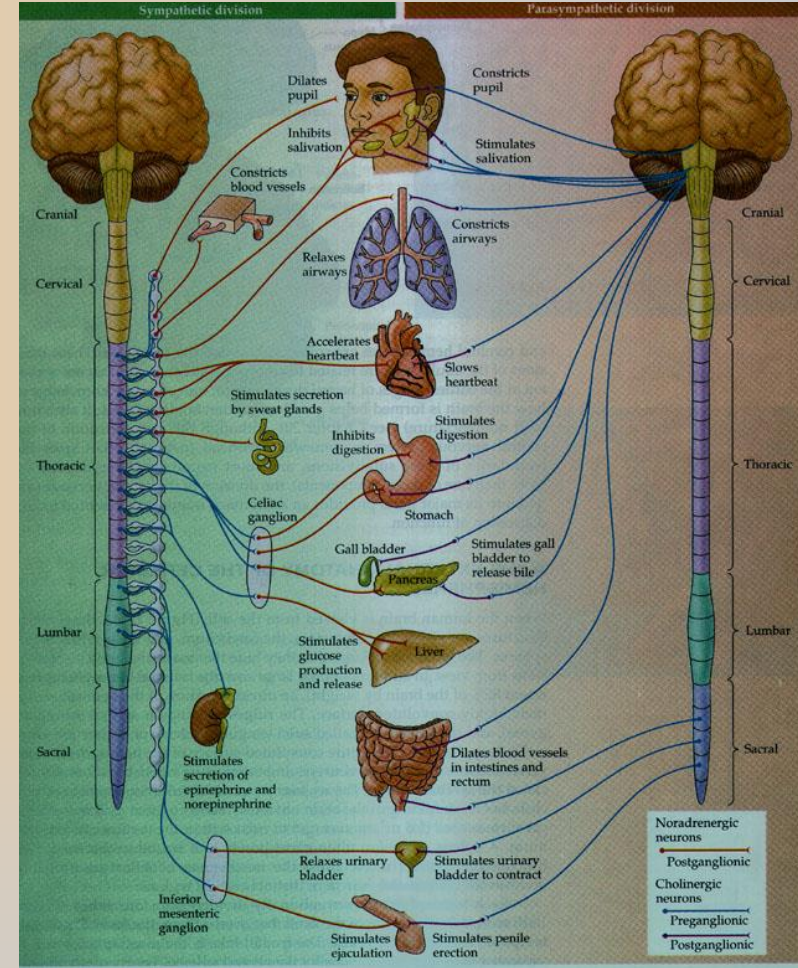
# Reseptör sonrası olaylar

- ✘ Enzimler ve iyon kanalları ile
- ✘ Potasyum kanalları
- ✘ Guanilat siklaz (GS) miktarı artar
- ✘ Fosfolipaz C – inositol tri fosfat

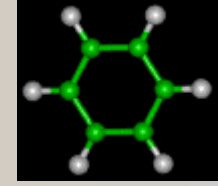


# Otonom Sinir Sistemi ilaçlarının Sınıflandırılması

1. Sempatomimetikler
2. Sempatolitikler
3. Paraseempatomimetikler
4. Paraseempatolitikler
5. Nöro-musküler kavşakları bloke edenler
6. Gangliyonları etkileyenler



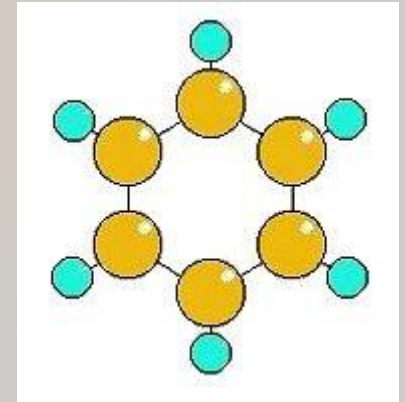
- ✘ Adrenerjik-noradrenerjik ilaçlar
- ✘ Hem alfa, hemde beta reseptörler
- ✘ Bazıları resp. alt tiplerine
- ✘ Doğrudan yada dolaylı etkiler



## Sınıflandırma;

1. Katekolaminler (A, NA, IPT, dopamin, dobutamin)
2. Katekolamin olmayanlar
  - Alfa-mimetikler
  - Beta-mimetikler
  - MSS'ni uyaranlar

- ✘ Benzen halkası -etilamin zinciri
- ✘ Katekol çekirdeği
- ✘ Katekolaminler çok kısa etkili



# Katekolaminler

✦ Adrenalin, NA, IPT, dopamin, levodopa

## Adrenalin, NA, IPT

### ✦ Özellikleri

-A ve NA vücutta bulunur; IPT sentezle

-Tuzları şeklindedirler

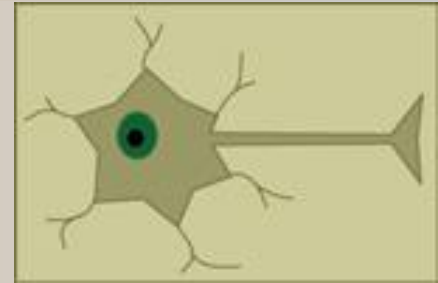
-Isı,ışık,hava; yükseltgeyici

### ✦ Farmakokinetik

-A ve NA ağız yoluyla alınınca

· Barsak duvarı ve karaciğerde MAO ve KOMT,

-Aerosol, püskürtme ve parenteral hızlı emilir





# •Etkileri

## ○Damar düz kasları

▪Alfa ; daralma, kasılma

▪Beta ; genişleme, gevşeme

## ○Kan basıncı

▪Adrenalin bilinen en güçlü damar daraltıcılardan

○Kalp; Kalp uyarıcısıdır; IPT>A>NA

○Solunum; belirgin etkisi yok

○Mide-barsak;

▪Düz kasları gevşetir,

▪Salgıları azaltıcı etki,

○Uterus ;alfa ve beta respt. var

○Göz; pupillada genişleme

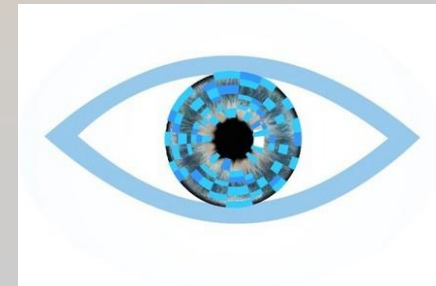
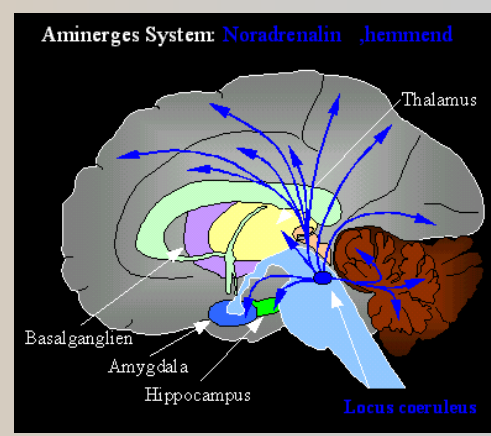
○Ter bezleri; sistemik etkisiz

○Metabolizmayı hızlandırır

## İlaç etkileşmeleri

○Trisiklik antidepresanlar, kokain,

MAO etkinliğini engelleyenler, glukokortikoidler



# Dopamin

- ✘ NA'in ön maddesi
- ✘ Uyarı geçişi; damarlarda genişleme, levo-dopa
- ✘ Beta-1 reseptörlere güçlü etki
- ✘ Kalpte atım düzensizlikleri
- ✘ Çeşitli şok tiplerinin sağaltımında

# Dobutamin

- ✘ Konjestif kalp yetmezliğinde

# Protokilol, etil noradrenalin



# Sempatomimetik aminler

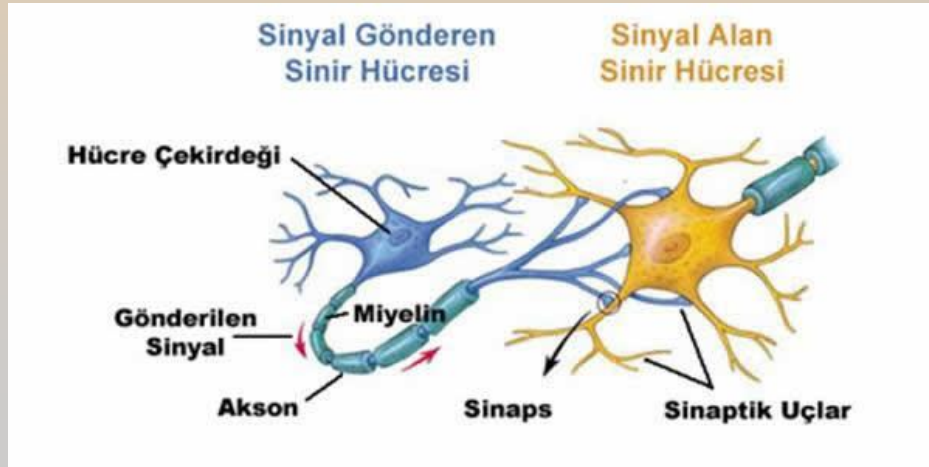
❖ Katekol çekirdeği taşımazlar

❖ Doğrudan

❖ Dolaylı

❖ Her ikisi

❖ Alfa-mimetik, beta-mimetik, MSS uyarıcıları



## Alfa mimetikler

Bazıları saf alfa, bazıları alfa/beta

### Efedrin

#### •Özellikleri

○Efedre türü bitkilerde, alkaloid

#### •Etkileri

○Doğrudan, dolaylı etki

○Alfa reseptörler ile daralma;

○Beta reseptörler ile genişleme;

#### •Kullanılması

○Ağızdan ve parenteral yollarla

### Metoksamin

•Saf alfa-1 reseptör agonisti

### Metaraminol, Fenilefrin

### Klonidin

•Alfa-2 reseptörleri özel olarak uyarır

•Klonidin benzeri etki



# Beta-mimetikler

- ✦ Çoğu beta reseptör alt tiplerini
- ✦ Solunum yolu, uterus ve çizgili kasları gevşetir
- ✦ Nilidrin, bametan; damar düz kasları
- ✦ Ritodrin; uterus düz kaslarını
- ✦ Beta-3 reseptör uyarıcıları (klenbuterol, salbutamol)

Metaproteranol, Terbutalin, Ritodrin, ...

# MSS'ni uyaranlar

- ✦ Amfetamin ve amfetamin benzeri
- ✦ Ülkemizde fenfluramin ruhsatlı



## Amfetamin

### ✦ Farmokokinetik

– Ağızdan ve parenteral; MSS'ne kolay girer

### ✦ Etkileri

– Alfa-1 ve beta-1 reseptörlere

– Kalp-damar; kan basıncı artar,

– Düz kaslar; solunum yolunu genişletir

– MSS; tüm beyin kısımları ve omuriliği uyarır

– İştihâ üzerine; tokluk hissi yaratır



## Metamfetamin, Fenfluramin

# Sempatomimetiklerin genel kullanım yerleri

- ❖ Damarların daraltılması
- ❖ Düz kasların gevşetilmesi
- ❖ Alerjik hastalıkların sağaltımı
- ❖ Kalp bloğunun önlenmesi
- ❖ Pupillaların genişletilmesi
- ❖ MSS uyarılması
- ❖ İştihanın azaltılması
- ❖ Kalbin uyarılması

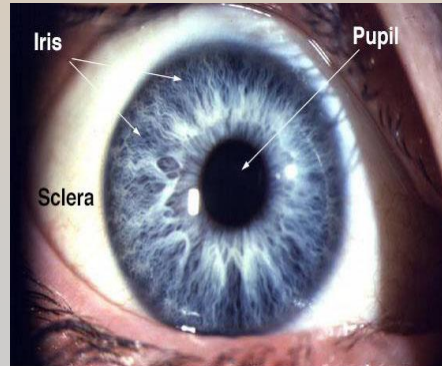
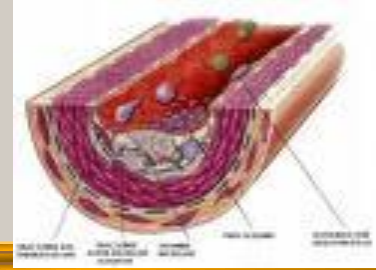
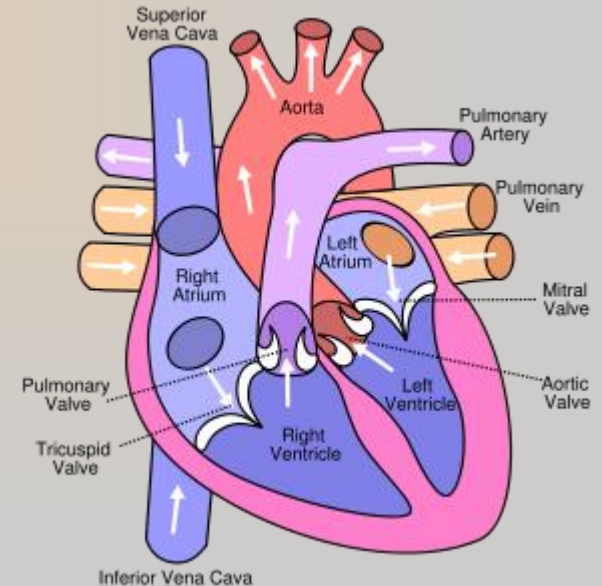


Fig. 1. View of the human eye



- SSS'nde ilaç ve sinirlerle oluşturulacak etkiyi önlerler
- Sinir ucu - reseptör - yada her ikisini etkiler
- Adrenerjik nöron blokörleri / reseptör blokörleri
- istenmeyen etkileri

## Adrenerjik reseptör blokörleri

- ilk sentezlenenler
- Reseptör düzeyinde seçkin etki
- Adrenalinin etkisinin tersine çevrilmesi
- Yarışmalı ve yarışmasız etki
- Reseptör seçiciliği
  - Beta-1; proktalol -
  - Alfa-2; yohimbin ...



## Alfa adrenerjik reseptör blokörleri

- ✦ Alfa-1, alfa-2 yada her ikisine
- ✦ Reseptör ve alt tiplerine seçici ...
- ✦ Sınıflandırma 5 grupta
- ✦ *Haloalkilaminler, imidazolinler, ergot alkaloidleri, pipirezinil kuinazolinler, diğerleri*

## Haloalkilaminler

- ✦ Fenoksibenzamin, dibenamin
- ✦ Ağızdan ve Dİ yolla
- ✦ Önce dönüşümlü sonra dönüşümsüz
- ✦ Etkiler daha çok alfa-1 reseptörlere
- ✦ Veteriner sağaltımda önemsiz

# İmidazolinler

- ✦ Fentolamin ,talazolin
- ✦ Ağızda ve parenteral yolla
- ✦ Kalpte beta-1 respt. agonistik etki
- ✦ Parasempatomimetik etkinlik
- ✦ Beşeri hekimlikte kan basıncını düşürmede

# Ergot alkaloidleri

- ✦ *Claviceps purpurea*'dan sentez
- ✦ Aminli-aminoasitli alkaloidler
- ✦ 6-metil ergolin türevleri
- ✦ Sentetik olanlarda var; LSD, ...

## Etkileri

- Çok yönlü ve karmaşık etkililer
- Yarışmalı; alfa-adrenerjik resept.
- **Bilinen en güçlü damar daraltıcılar**
- Uterus/damar düz kaslarını büzer


## Kullanılmaları

- Veteriner hekimlikte; doğum olaylarında
- Beşeri hekimlikte; migren, ....





## Piperazinil kuinazolinler

- 
- ✦ Prazosin, doksazosin
  - ✦ Arteriyol ve venüleri genişletir
  - ✦ Konjestif kalp yetmezliğinde
- 

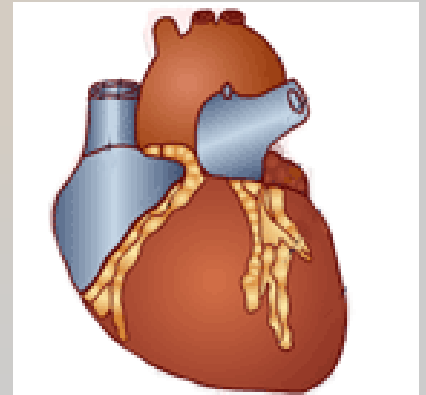


## Diğerleri

- 
- ✦ Azapetin ,yohimbin, labetalol, timoksamin

# Beta-adrenerjik reseptör blokörleri

- ✦ Dönüşümlü blokaj
- ✦ Kalple ilgili önemli etkiler
- ✦ Reseptör alt tiplerine etkileri farklı
- ✦ Yapısal olarak IPT benzeri



# Propranolol

- ✦ En çok kullanılanlardan biri
- ✦ Ağızdan emilimi iyi
- ✦ Karaciğerde ilk geçiş etkisi
- ✦ Plazma proteinlerine yüksek ilgi
- ✦ Tam bir beta resp. blokörü
- ✦ Lidokain ölçüsünde yerel anestezik etki
- ✦ Kalbi uyarıcı-hızlandırıcı etki
- ✦ Düz kaslar;
  - Astım krizi
- ✦ Kullanılması
  - Kan basıncı yükselmeleri, atım düzensizlikleri, migren ...*

## Adrenerjik nöron blokörleri

- ✦ NA salınımını önler, NM depolarını boşaltır, NM sentezini önler
- ✦ Doğrudan etkililerin etkisini önlemez
- ✦ Reserpin, guanetidin; amin pompasının etkinliğini önler
- ✦ Rezerpin; dopamin alınımını önler
- ✦ Guanetidin, bretilyum; uyarı-salınım kenetini kırar
- ✦ Alfa metil paratirozin; tiroksin hidralazın etkinliğini önler