

**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](mailto:akarsu@medicine.ankara.edu.tr)

**Genel açıklama:** Dersler, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Editörler: Brunton, Hilal-Dandan, Knollmann; 13<sup>th</sup> edition, Mac Graw-Hill Education, 2018) ders kitabı esas alınarak anlatılmaktadır. Gerektiği yerlerde konuların tarihi bir perspektifle ele değerlendirilmesi için, aynı kitabın eski baskılarından da yararlanılmıştır. Kitabın Türkçe bir tercümesi de bulunmaktadır.

Ankara Tıp Fakültesi mezuniyet öncesi Dönem 3 müfredatı içinde Santral Sinir Sistemi konularına ayrılan ders saatlerinin kısıtlılığı sebebiyle, verilecek bilgilerin daha dar bir kapsamda tutulması gerekmiştir. Kapsam belirlenirken Tıp Eğitiminde Ulusal Çekirdek Program (UÇEP) göz önüne alınarak, ilaç grupları farmakolojik etkileri ve bu etkilerin mekanizmaları bağlamında tartışıldıktan sonra, ilaçlara bağlı istemeyen (yan) etkiler bakımından daha ağırlıklı bir değerlendirme yapılmıştır.

İlaçlar jenerik isimleriyle verilmiştir. Yararlanılan ana kaynağın Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsatlı ilaçları kapsadığı bilindiği için, ilaç grupları tanıtılırken Türkiye piyasasında ruhsatlı ilaç grupları dikkate alınmıştır. Bu amaçla Rx Media Pharma, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı'nın 2019 sürümü kullanılmıştır. Aynı kaynak, ilaç gruplarının (kapsam kısıtlaması nedeniyle burada değinilemeyen) daha ayrıntılı klinik endikasyonlarını, piyasada var olan farmasötik formlarını, bu formların ticari isimlerini ve dozlamalarını incelemek amacıyla da kullanılabilir.

Eğer varsa, yararlanılan diğer ek kaynaklar ilgili dersin sonunda belirtilmiştir.

**2. DERS: SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN PROGRESSİF DEPRESYONU-1:  
SEDATİF-HİPNOTİK İLAÇLAR VE ANKSİYOLİTİKLER**

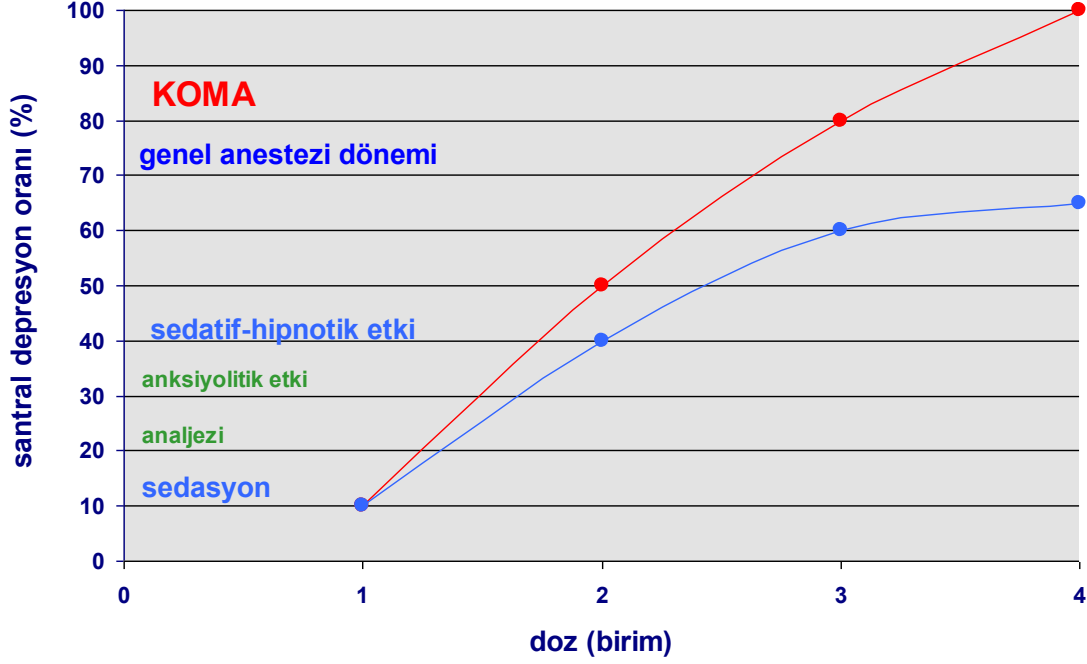
**Dersin amacı:** Santral nöronal fonksiyonu nonspesifik olarak deprese eden ilaçlarla ortaya çıkabilecek farmakolojik etkilerin tanımlanması ve etki mekanizmalarının irdelenmesi. Spesifik bir etki olarak anksiyolitik etkinin tanımlanması. Sedatif-hipnotik veya anksiyolitik amaçla kullanılan ilaçların sınıflandırılması ve farmakolojik özellikleri hakkında bilgi verilmesi.

Öğrencilerin ön hazırlık olarak psikiyatrik muayene kapsamında anksiyete, irritabilite, uyku bozukluğu gibi semptomlar veya tanımlar hakkında bilgi sahibi olmaları beklenir.

**Giriş:** Santral Sinir Sisteminin (SSS) progressif depresyonu, santral depresan etkili bir ilacın artan dozlarda verilmesiyle ortaya çıkan farmakolojik veya toksikolojik etkileri tanımlamak amacıyla kullanılan bir kavramdır. Basit bir grafikte aşağıda görselleştirilmiştir:

Santral depresan ilacın artan dozları X ekseninde, elde edilen nöronal depresyon (nöronal fonksiyonu baskılanması) % olarak Y ekseninde belirtilmiştir. En düşük seviyede santral depresan etki sedasyon olarak adlandırılır. Sedasyon, spontan motor aktivitede veya mental fonksiyonlarda geçici bir yavaşlamayı ifade eder. Dikkatin bir süre belirli noktaya odaklanmasıyla oluşur (ders dinlerken yaklaşık 10. dakikadan sonra içinde bulunulan durum gibi). Gündelik olağan davranış repertuarımız içinde bulunur. Geçici bir durumdur. İlaç kullanmak suretiyle farmakolojik olarak sedasyon oluşturulması, bireyin içinde bulunduğu irritabl bir durumun giderilmesi veya bireyde sakinleştirici bir etkinin ortaya çıkmasının istenmesine bağlı olabilir.

## Santral Sinir Sisteminin progressif depresyonu



### 1. Grafik: SSS'nin progressif depresyonunun doz-cevap ilişkisi içinde değerlendirilmesi

İlaç dozunun biraz daha artırılmasıyla sedatif-hipnotik etki; yani uyku oluşturucu etki ortaya çıkar. Uyuklama hali de gündelik davranış repertuarımızın içindedir. Sedasyonun derinleşmesiyle uyku durumuna geçebiliriz. Uyumak, uyanıklılık sürecinin doğal bir sonucu olarak ortaya çıkabildiği gibi, gün içinde çeşitli sedasyon dönemlerinin yoğunlaşması sonucunda da görülebilir (eğer sedasyonumuzu çözemezsek, derste uyuyakalabiliriz!). Uyku hali de geçici bir durumdur. Dış uyaranlarla uyanmak mümkündür. Farmakolojik olarak uyku oluşturucu etkinin ortaya çıkmasının istenmesinin sebebi, bireyde oluşan uyku bozukluklarını tedavi edebilmektir. Farmakolojik olarak oluşturulan uyku durumunun fizyolojik uykudan temel kalıplar bakımından farklılıklar gösterdiğini hemen belirtmek gerekir.

Sedasyon ve sedasyondan uyku durumuna geçiş SSS'de inhibitör tonusun artmasıyla meydana gelen non-spesifik bir süreç olarak düşünülmesine rağmen, her iki olaya yol açan doz aralığında spesifik olarak tanımlanan başka etkiler de görülebilir. Örneğin; anksiyolitik etki veya analjezik etki gibi. Özellikle konumuz açısından anksiyolitik etkinin irdelenmesi gerekir. Anksiyete, kaygı duyma hali olarak ifade edilebilir. Gündelik hayat akışı içinde zaman zaman bazı olaylar veya durumlar karşısında kaygı duymak beklenen bir reaksiyondur ve bu anlamda adaptif bir değeri vardır. Ancak, kaynak olabilecek herhangi bir durum olmaksızın kaygı duyma durumu anksiyete bozukluğu olarak adlandırılır ve bu durumun giderilmesinde anksiyolitik ilaçlar yardımcı olur. Doz-cevap eğrisinden görülebileceği gibi anksiyolitik etki, sedatif ve hipnotik etki ile birlikte ortaya çıkar. Fakat, sedatif-hipnotik etkiye bağlı olarak gelişmez. Potent sedatif-hipnotik etkili bazı ilaçların anksiyolitik etkisi yoktur. Bu farmakolojik gerçek sebebiyle anksiyolitik etkinin spesifik bir yanıt olduğu düşünülür. Bu düşünce deneysel çalışmalarla da desteklenmektedir.

Santral depresan etkili ilaç dozunun daha da artırılmasıyla genel anestezi dönemi ortaya çıkar. Bu dönem bilinç kaybı ile birlikte beyin bütün duyumsama fonksiyonlarının ortadan kalmış olmasıyla karakterizedir. Bu dönem ayrıca cerrahi anestezi dönemi olarak da adlandırılır. Bireyi santral depresyonun bu seviyesinde sürekli tutmak suretiyle majör her türlü cerrahi girişim yapılabilir. Genel anestezi hali günlük davranış örüntülerimiz içinde

bulunmaz. Yani, fizyolojik bir akışla genel anestezi sürecini irademizle oluşturamayız. Mutlaka farmakolojik bir girişimde bulunmak suretiyle ortaya çıkar. Bu durumun santral depresan etkinin en uç noktası olan koma haline çok yakın bir yerde olduğunu belirtmek gerekir. Koma hali, sadece beyin sapı reflekslerinin sağlam olduğu ağır bir klinik tablodur. İlaçların yan etkisiyle ortaya çıkabileceği gibi, başka birçok faktöre bağlı olarak da gelişebilir. Büyük olasılıkla irreversible bir durum olarak değerlendirilmelidir (bitkisel hayat). Bu nedenle, genel anestezi dönemi büyük bir hassasiyetle oluşturulması ve sürdürülmesi gereken bir klinik durumdur. Anestezinin yüzeysel olmaması gerekir ki, cerrahi girişim sürdürülebilsin, ancak çok derin olmamalı ki koma durumu ortaya çıkmasın. İşte bu nedenle genel anestezi ilaçlarının kullanılması çok özel bir bilgi birikimi, ihtisas ve ekipman gerektirir.

Grafikte santral depresan etkili iki farklı ilacın doz-cevap eğrisi çizilmiştir. Yüksek dozlarda ilaçların biriyle koma halinin olduğu diğeriyle ise, yüksek dozlara çıktığında santral depresan etkinin daha da derinleşmediği görülmektedir. O halde ikinci ilacın santral depresan etki bakımından daha güvenli bir ilaç olduğu öne sürülebilir.

**Sedatif-hipnotik ve anksiyolitik ilaçlar:** Her iki özelliği de gösteren ilaç grubu Benzodiazepinlerdir. Bu grupta sadece anksiyolitik etkili olan Buspirondan da söz edilecektir. Barbitüratlar ve melatonin benzerleri hakkında da kısa bilgiler verilecektir.

1- **Benzodiazepinler:** Santral depresan etkileri sebebiyle çok farklı endikasyonlarda kullanılan önemli bir ilaç grubudur. Primer olarak,

- sedatif-hipnotik,
- anksiyolitik,
- antikonvülsan ve
- anestezi olarak kullanılırlar.

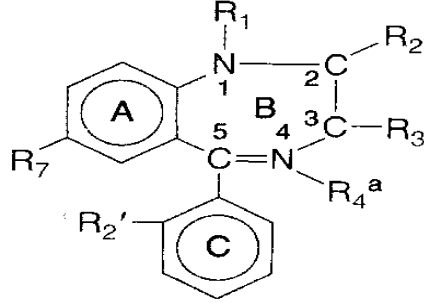
Yüksek dozlarda uygulandıklarında çizgili kas gevşetici etkileri ortaya çıkar. Bu farmakolojik etkilerinin yanı sıra, anterograd amnezi oluşturucu etkileri de vardır. Bu etki zaman zaman bu grup ilaçların kötüye kullanımına sebep olabilir.

Farmakolojik etkilerini supraspinal bölgede gama-amino bütirik asit (GABA) aracılı inhibitör tonusu artırarak oluştururlar. Beyinde GABAerjik nöronlar inhibisyonun sorumlu primer mekanizmadır. Bu nöronlar, projeksiyon nöronlarından ziyade internöronlar olarak tanımlanırlar. GABAerjik sinapslarda iletim, primer olarak GABA<sub>A</sub> reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. GABA<sub>A</sub> reseptörü pentamerik yapıda bir iyon kanalıdır. Uyarıldığında, kanal açılır ve hücre dışından içeriye klorür iyonu geçişi olur. Bu iyonun negatif yüklü olması sebebiyle postsinaptik membranda inhibitör postsinaptik potansiyel gelişir.

Nörotransmitter GABA, GABA<sub>A</sub> reseptörü üzerinde spesifik bir bağlanma bölgesine bağlanır. Ancak bu bağlanma, reseptörde tümüyle bir aktivasyona (yani klorür kanalının yeterince süre ve frekansta açılmasına) yetmez. GABA'nın bağlandığı yerden farklı bağlanma bölgelerine değişik ligandların bağlanmasıyla GABA ile oluşan etkinin artırılması gerekir. Reseptör aktivitesinin bu yolla kontrol edilmesi allosterik modülasyon olarak adlandırılır. Benzodiazepinler reseptör üzerinde allosterik bağlanma bölgesine bağlanarak, GABA'nın etkisini arttırmış olurlar. Benzodiazepinlerin tüm farmakolojik etkilerini bu yolla oluşturduğu düşünülmektedir.

GABA<sub>A</sub> reseptörünün pentamerik bir yapıda olduğu belirtilmişti. Bu beşli yapıyı oluşturan her bir protein alt-ünitesi farklı kompozisyonlarda olabilir. Böylesine bir yapısal organizasyon, temelde aynı GABA<sub>A</sub> reseptörünün, farklı ligand bağlama özelliklerine sahip olmasına neden olur. GABA<sub>A</sub> reseptöründe görülen bu heterojenite, benzodiazepinlerin çok farklı farmakolojik etkiler oluşturmalarını açıklayabilir.

Benzodiazepinlerin genel kimyasal yapısı şekil olarak aşağıda gösterilmektedir. Şekilde, R ile sembolize edilen açıl gruplarının farklılıklarına bağlı olarak çok çeşitli benzodiazepin türevlerinden söz etmek mümkündür.



1. Şekil: Benzodiazepinlerin kimyasal yapısı. A, benzen halkasını göstermektedir. Benzen halkası diazepin yapısıyla (B) birleşiktir. Diazepin yapısına 5 pozisyonunda bir aril grubu (C) bağlanmış olduğu için, kimyasal olarak benzodiazepinler, 5-aril 1,4 benzodiazepinler olarak adlandırılırlar.

Benzodiazepinler lipofilik özelliktedir. Beyine geçişleri kolaydır. Eliminasyon yarı ömürleri farmakolojik etkinliklerini ve klinik kullanımlarını belirler. Sitokom P450 enzimleriyle metabolize edilirler.

Benzodiazepinlerin yan etkileri çeşitli riskler oluşturabilecek düzeydedir. En sıklıkla, sedasyon ve buna bağlı olarak motor koordinasyon bozukluğu gözlenir. Bu nedenle, bu grup ilaçları kullanan bireylerde motor beceri gerektiren aktiviteleri yaparken özellikle dikkatli olmaları istenmelidir (araba kullanmak gibi). Bir diğer yan etki, artık etki (*hangover*) olarak adlandırılır. Uzun etkili olan benzodiazepin türevlerinin kullanımına bağlı olarak sabahları uyanamamak şeklinde kendini gösterir. Tedaviye uyuncu (*compliers*) olumsuz etkileyen bir yan etkidir.

Benzodiazepinlerin farmakolojik etkilerine karşı tolerans gelişmesi, çok çeşitli ve önemli terapötik etkilerine rağmen geniş bir klinik kullanımlarının olmasını engelleyen en önemli faktördür. Bir süre vermek gerekirse, örneğin 3 haftalık bir kullanımdan sonra, elde edilen anksiyolitik etkinin sürdürülmesi için dozun artırılması gerekir. Bir diğer istenmeyen etkileri fiziksel bağımlılık geliştirme potansiyeline sahip olmalıdır. Ülkemizdeki ilaç kullanımı düzenlemelerine göre, yeşil reçeteye yazılarak kullanılması mümkün olan ilaçlardır.

Doz-cevap eğrisinin değerlendirilmesinde, maksimum santral depresan etki bakımından güvenli oldukları görülmektedir. 1. Grafikte yüksek dozlara çıkılmasına rağmen santral depresan etkinin daha da derinleşmediği görülen ilaç grubu benzodiazepinlerdir. Ancak, benzodiazepinler başka bir santral depresan madde ile birlikte kullanıldıklarında (örneğin; etanol) santral depresan etki potansiye olur ve birey komaya girebilir. Bu nedenle benzodiazepinlerle tedavi sırasında alkollü içecek içilmemelidir.

Benzodiazepinlerle oluşan santral depresan etkiler **Flumazenil** ile geri çevrilebilir. Bu madde, benzodiazepinlerin allosterik bağlanma bölgesi için antagonist etki gösterir. Bu etkileşimden, benzodiazepinlerin anestezi oluşturmak amacıyla kullanılması durumunda, oluşan anestezinin daha kısa sürmesi ve bireyin daha kısa sürede bilincinin yerine gelmesi amacıyla faydalanılır.

Sedatif-hipnotik etki oluşturmak için aşağıdaki benzodiazepin türevleri kullanılabilir. Buradaki seçenekler bu grup ilaçların eliminasyon yarı ömürleri dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Eliminasyon yarı ömürlerine göre:

#### **Kısa etki süreli olanlar** (6 saatten kısa)

Klorazepat  
Triazolam

### **Orta etki süreli olanlar (6-24 saat)**

Alprazolam  
Klordiazepoksit  
Lorazepam

### **Uzun etkili olanlar (24 saatten uzun)**

Diazepam

Sedatif-hipnotik ilaç seçenekleri arasında benzodiazepin yapısında olmayıp, GABAA reseptörü üzerinde, benzodiazepinlerle aynı bağlanma bölgesi üzerinden etkili olan bir grup ilacı da göz önüne almak gerekir (**Z-ilaçlar**):

Zopiklon  
Zaleplon ve  
Zolpidem

### **Anksiyolitik olarak kullanılabilen benzodiazepinler aşağıda belirtilmiştir:**

Diazepam, Klorazepat  
Alprazolam, Klodiazepoksit,  
Lorazepam,  
Medazepam (preparatı bir antikolinergik olan hyosin N-butylbromürle  
kombine olarak bulunuyor)

### **2- Buspiron:**

Serotonin 5-HT1A reseptörlerinin parsiyel agonisti olan bir ilaçtır. Anksiyolitik etkisi vardır. Bağımlılık riski olmayan bir anksiyolitik olarak önemli bir seçenek olabilir. Ancak, anksiyolitik etkinliği benzodiazepin grubu ilaçlar kadar potent değildir.

### **3- Barbitüratlar:**

Sedatif-hipnotik amaçla kullanılan ilk ilaçlardır. Anksiyolitik etkileri yoktur. İyi bir uyku ilacı olmalarına rağmen, santral depresan etkilerinin doz artımı ile daha derinleşerek potent olarak ortaya çıkması ve bağımlılık oluşturma potansiyelleri sebebiyle sedatif-hipnotik amaçla kullanılmazlar (1. Grafikte, santral depresan etkisi doza bağımlı olarak koma seviyesine kadar ulaşabilen ilaç, barbitüratları sembolize etmektedir )

Bazı barbitürat türevleri antiepileptik (**Fenobarbital**) veya anestezi induksiyonu yapmak üzere (**Tiyopental**) halen kullanılmaktadır. Bu ilaçlar ilgili bölümlerde tekrar ele alınacaklardır.

Farmakolojik etkilerini GABAA reseptörü üzerinde bulunan spesifik bağlanma bölgesine bağlanarak, reseptörün allosterik modülasyonu yoluyla gösterirler.

### **4- Melatonin ve benzerleri (Ramelteon):**

Uykuya geçişi kolaylaştırmak için kullanılırlar. Melatonin MT1 ve MT2 reseptörleri üzerinden etkilidirler. Bağımlılık oluşturma potansiyelleri yoktur.

### **EK KAYNAK:**

Basic & Clinical Pharmacology (Editor: B. G. Katzung) Mc Graw-Hill Education, International Edition, 14. Baskı, 2018. Sayfa: 384-38.