

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: 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 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.

**3. DERS: SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN PROGRESSİF DEPRESYONU-2:
GENEL ANESTEZİK İLAÇLAR.**

Dersin amacı: Farmakolojik olarak santral depresyonun bir uç noktasını oluşturan genel anestezi ilaçları hakkında bilgi vermektir. Bu grup ilaçların kullanımı ihtisas ve özel bir ekipman gerektirdiği için sadece genel kavramlardan söz edilecek ve dengeli genel anestezi, genel anestezi induksiyonu gibi kavramlar, güncel tıp ve farmakoloji kültürü bakımından kısaca ele alınacaktır.

Ön hazırlık olarak öğrencilerin 2. derste sözü edilen, nöronal eksitabilitenin progressif depresyonu kavramını bilmeleri gerekir.

Giriş: Genel anestezi hali, Santral Sinir Sisteminin progressif depresyonunun geriye dönebilir (*reversible*) olarak ulaşılabilecek bir uç noktasını ifade eder. Klinik anlamda bir bireyde bu derinlikte bir santral depresyonu kontrollü olarak oluşturmak amacıyla kullanılan ilaçlar genel anestezi olarak adlandırılır. Genel anestezi durumunda santral fonksiyonlar nonspesifik bir baskılama altındadır. Bilinç kaybının yanı sıra, beyinin bütün duyumsama fonksiyonları işlevsiz hale gelir. Beyin sapı refleksleri bu inhibisyona daha direçli olmalarına rağmen, birey bu aşamaya farmakolojik olarak getirilmeden önce trakeal olarak intübe edilerek solunum işlevinin dışardan kontrol altına alınması tercih edilir. Oluşan bu yoğun nöronal depresyon hali, tüm majör cerrahi girişimlerin yapılmasını olanaklı kıldığı için, cerrahi anestezi dönemi olarak da adlandırılır.

Genel anestezi durumunda, tüm bu santral depresyona rağmen bazı nöronal işlevler yürütülebilir. Örneğin, ağrı duyusu baskılanmadığı için, birey ağrı hissedebilir. Sadece, bilinç kaybı olduğu için bunu ifade edemez. Ama, hissedilen ağrıya bağlı olarak bazı otonomik cevaplar gelişebilir ve bu durum, başlanan bir cerrahi girişimin sürdürülmesini riskli hale getirebilir. Öte yandan, genel anestezi aşamasının, ilacın dozlamı bakımından koma haline çok yakın bir noktada olduğu hatırdı tutulmalıdır. Kullanılan anestezi ilacın dozu çok iyi ayarlanmalı, birey yaşamsal fonksiyonlar bakımından çok iyi monitörize edilmelidir.

Genel anestezi ilaçlar anestezi oluşturmak için temel gereksinim olmalarına rağmen, iyi bir anesteziyolojik uygulama için yeterli olmazlar. İyi bir anestezi diğeri bazı ilaçların da bu ilaçlarla kombine edilmesiyle sağlanabilir ve sürdürülebilir. Süreç bu nedenle, dengeli genel anestezi kavramıyla ifade edilmektedir.

Dengeli genel anestezinin ilk aşaması iyi bir analjezi (ağrı kesici etki) sağlamaktır. Bu amaçla potent analjezik etkili opioidler kullanılmaktadır. Ardından, genel anestezinin induksiyonu için kullanılan ajanlar uygulanmalıdır. Bu amaçla, intravenöz yolla kullanılan genel anestezi tercih edilir. Anestezi induksiyonu sağlandıktan sonra anestezinin sürdürülmesi (idamesi) için inhalasyon genel anestezi türlerinin uygulanmasına geçilir. Bu ilaçlar cerrahi operasyonun gerektirdiği kadar bir süre uygulanmalıdır. İlave olarak çizgili kas gevşetici (nöromusküler blokörler) veya otonomik refleksleri baskılayıcı ilaçlar kullanılabilir. Tüm bu ilaç kompozisyonuyla sağlanan anestezi **dengeli genel anestezi** olarak adlandırılmaktadır.

1- İnhalasyon yoluyla kullanılan genel anestezi ilaçları: Özel cihaz ve ekipman yardımıyla bireye normal solunum havası içinde belirli konsantrasyonda (parsiyel basınçta) solutulmak (inhalasyon) suretiyle kullanılır. Uçucu sıvı halde bulunanlar anestezi pratiğinde en sıklıkla kullanılanlarıdır. Prototip olarak **Halotan** ele alınıp kısaca farmakolojik özelliklerinden söz edilecektir. Bu grupta ayrıca **İzofluran** veya **Enfluran** da bulunur. Halotanla gözlenen bazı olumsuzluklar nedeniyle onun yerine kullanılmak üzere **Sevofluran** klinik kullanıma girmiştir. Ortak kimyasal özellikleri halojenli olmalarıdır. Oda sıcaklığında sıvı olmalarına karşın, kaynama derecelerinin düşük olması sebebiyle kolaylıkla uçucu hale geçerler ve inhalasyon yoluyla kullanılabilirler.

Bu ilaçların keşfi insan biyolojisinin anlaşılması ve tıbbın gelişimine çok büyük katkıda bulunmuştur. Bu özellikteki maddelerden ilk defa insan üzerinde anestezi oluşturmak amacıyla kullanılan **Eterdir** (19. Yüzyılın ikinci yarısında). İyi tolere edilen bir anestezi olmasına karşın, yanıcı olması sebebiyle günümüz anestezi pratiğinde kullanılmamaktadır. Aynı dönemde keşfedilen **Kloroform** da, hepatotoksitesi sebebiyle günümüzde artık kullanılmamaktadır.

İnhalasyon yoluyla kullanılan, ancak gaz halinde olan genel anestezi madde ise Azot protoksitdir (Nitroz oksit; N₂O). Gaz tankları içinde saklanır ve kullanımı için hiperbarik koşullar gerekir.

Oluşturdukları çok önemli farmakolojik etkilerine rağmen bu grup ilaçların farmakodinamik etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Temel olarak, bir nöronda aksiyon potansiyeli oluşmasına yol açan mekanizmalarla etkileşmediği bilinmektedir. GABA reseptörü üzerinde allosterik bir bağlanma bölgeleri olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bu ilaçların membran lipid çözünürlüğü ile anestezi potensleri arasında 1'e yakın bir pozitif korelasyon vardır. Ancak, bu fizikokimyasal özelliğın genel anestezi yapıcı etkiye ne şekilde katkıda bulunabildiği tam olarak belirlenememiştir.

İnhalasyon anestezi türlerinin farmakokinetik özellikleri: Genel olarak farmakolojik seçenekler göz önüne alındığında, sistemik bir etki oluşturmak amacıyla inhalasyon yolunun kullanılması az sayıda ilaç için geçerlidir. Bu kullanım yolu özel ekipman gerektirmesine

rağmen, özellikle ilaçların dozlamı bakımından büyük bir avantaj oluşturur. Metabolik özelliklerinin de yardımıyla, kullanılması çok riskli olan bu ilaçlar oldukça güvenli bir şekilde uygulanabilirler.

Solunan havadaki konsantrasyonları (parsiyel basınç) bu ilaçların dozunu da ifade eder. Ne kadar yüksek bir parsiyel basınçta uygulanırlarsa, anestezinin derinliği o kadar fazla olur. Pulmoner ventilasyon bu ilaçların farmakokinetik özelliklerini belirleyen diğer bir faktördür. Ventilasyon hacmi veya hızı artarsa, anestezi derinliği de artmış olur. Akciğer alveolleri bu ilaçların kana geçişi için pratik olarak bir bariyer oluşturmazlar. Kana karışan inhalasyon anesteziklerinin beyine geçişini belirleyen en önemli faktör anestezik gazın kandaki çözünürlüğüdür. Bu özellik her bir gaz için **kan/gaz partiyon katsayısı** olarak ifade edilir ve λ ile simgelenir. Katsayı 1'den ne kadar büyük olursa gazın kandaki çözünürlüğü o kadar artar ve buna bağlı olarak beyine geçişi azalır. Bu durumda anestezinin indüksiyonu geç olur ve belirli bir derinlikte anestezi oluşturmak için daha yüksek parsiyel basınçta gaz uygulamak gerekir. Uygulanan doz arttıkça, vücutta metabolize olan oran ve toksisite olasılığı da artar. λ değeri yüksek olarak gazların pratikte kullanımını mümkün olmayabilir. Örneğin; **Metoksifluranın** λ değeri 12'dir ve genel anestezik olarak kullanılmaz. λ değeri 1'den ne kadar küçükse gazın beyine geçişi o kadar hızlı olur. Bu durumda hızlı bir anestezi indüksiyonu sağlanır. Daha düşük dozda uygulanmaları mümkün olur.

Bu ilaçlar lipofilik olmaları sebebiyle kandan beyine geçişleri sorunsuzdur. Pratik olarak akciğerde ulaşılan konsantrasyonla beyinde ulaşılan konsantrasyon eşittir. Bu eşitlik sürdüğü müddetçe anestezi aynı derinlikte sürdürülebilir. Gaz uygulaması kesildiğinde tüm bu olaylar hızla konsantrasyon gradientine bağlı olarak ama ters yönde işler. Beyinden kana, kandan alveollere geçerek solunum havasıyla dışarıya atılırlar. Reanimasyon döneminde birey aldığı gazı solunum yoluyla ameliyathane ortamına geri vermektedir. Bu durumda ameliyathane ortamı iyi havalandırılmaz ise, solunan havadaki artan anestezik gaz konsantrasyonuna bağlı olarak ameliyathanedeki diğer personel de etkilenebilir. Toksikite olguları görülebilir.

İnhalasyon genel anesteziklerinin potensi ve dozlamı: Bu ilaçların potensi **Minimal Alveolar Konsantrasyon (MAC)** değeriyle ifade edilir. Cerrahi bir girişim yapmak amacıyla solutulduklarında, 100 bireyden 50'sinde insizyona cevap oluşturmayacak kadar derin anestezi hali sağlayan (cerrahi anestezi dönemi) solunum havasındaki gaz konsantrasyonu (parsiyel basıncı) 1 MAC olarak ifade edilir. Farmakolojinin temel kavramlarından olan ED₅₀ değerine benzer. Ancak, önemli farklılıkları bulunur. Öncelikle, bireyler arasında değişkenliğinin az olduğunu vurgulamak gerekir. Yaşa, cinsiyete ve ırka bağlı olarak daha az değişkenlik gösterir. Bu durum, farklı insan popülasyonlarında güvenli bir kullanım sağlar. Bu değer üzerinden iki anestezik gaz aditif olarak kolaylıkla kombine edilebilir. Örneğin; iki anestezik gazın 0,5 MAC değerinde uygulanması 1 MAC anestezi sağlar. Diğer önemli bir özellik, MAC değeri etrafındaki doz-cevap eğrisi değişiminin simetrik olmamasıdır. Örneğin, 1,3 MAC dozunda anestezik gaz uygulamasıyla cerrahi anestezi ulaşan birey oranı % 100 olabilir. Günümüz pratiğinde bu ilaçları 1,1 MAC dozu civarında uygulanması önerilmektedir.

İnhalasyon genel anesteziklerinin bazı farmakolojik özellikleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Verilen bilgiler ışığında tabloyu okuyacak olursak, MAC değeri bakımından en potent olanın Halotan olduğu anlaşılmaktadır. Çünkü, solunum havasında % 0,75 oranında Halotan solutulduğunda 1 MAC anestezi elde edilmektedir. Bu bakımdan en az potent olan ise Nitröz oksittir. Solunan havasının tümünü kapsarsa etkili olabilir. Bu nedenle basınç altında hacmi azaltılmakta ve bu yolla etkin bir dozda uygulama mümkün olmaktadır.

İnhalasyon genel anesteziplerinin bazı farmakolojik özellikleri

| ajan | MAC (%) | kan/gaz P.K. | metabolizma oranı (%) |
|------------|---------|--------------|-----------------------|
| halotan | 0,75 | 2,3 | 20 |
| izofluran | 1,2 | 1,4 | 0,2 |
| sevofluran | 2 | 0,65 | 3 |
| N2O | 105 * | 0,47 | 0,004 |

* : 1 MAC'a erişebilmek için hiperbarik koşullar gereklidir.

Kan/gaz partiyon katsayıları bakımından bir değerlendirme yapıldığında en hızlı indüksiyon yapan ajanın Nitröz oksit olduğu anlaşılmaktadır. Halotanla yeterince hızlı bir indüksiyon sağlanması mümkün değildir. Bu nedenle Halotan kullanıldığında başka bir ajanla anestezinin indüksiyonu sağlanmalıdır.

Tabloda ayrıca, Halotanın vücutta daha fazla oranda metabolize edildiği görülmektedir. Bu durum Halotanla oluşan bazı toksik etkileri de açıklayabilir. Zaten bu toksisite sebebiyle daha güvenilir bir alternatif olarak Sevofluran geliştirilmiştir.

Genel anestezi gazlarının özel koşullarda özel eğitim almış kişilerce kullanılması sebebiyle bu gazların her birinin ele alınıp farmakolojik yönden bilgi verilmesi gerekli olmayabilir. Ancak, genel anestezi kullanımına bağlı olarak karşılaşılabilecek riskler hakkında bir fikir edinilmesi için, bir örnek olarak Halotanın farmakolojik özelliklerine kısaca değinilecektir.

Halotan yanıcı, patlayıcı özelliği olmayan halojenli bir gazdır. Uygulaması özel ekipman gerektirmesine rağmen bu ekipmanla dozlamının kolaylıkla ayarlanabilmesi sebebiyle bu grubun klinik kullanıma ilk giren ve çok uzun bir süre kullanılmış olan ilacı olma özelliğini korumaktadır. Olağan kullanımı sırasında arteriyel hipotansiyona veya serebral kanlanma artışına sebep olabilir. Çizgili kas gevşemesi yapıcı özelliği vardır. Ek olarak kullanılmış nöromusküler blokörlerin etkisini artırabilir. Yine, çizgili kaslardaki kalsiyum iyonu metabolizmasıyla etkileşebildiği için malign hipertermiye sebep olabilir.

Tüm bunlardan anlaşılacağı gibi, Halotanla oluşturulan ve sürdürülen cerrahi anestezi dönemi sırasında Halotana bağlı bir dizi yan etkiyle de baş edebilmek gerekir. Çünkü, bu yan etkiler operasyonun gidişini veya bireyin yaşamsal parametrelerini olumsuz yönde etkileyebilecek düzeydedir.

Postoperatif dönemde ise, Halotana bağlı olarak hepatotoksisite gelişme riski vardır. Halotan hepatiti de denen bu durum duyarlı bireylerde Halotanın metabolizması sırasında oluşan ara ürünlere bağlı olarak görülür. Nadir bir toksisite olmasına rağmen mortalitesi yüksek olması sebebiyle ilacın kullanımı bakımından bir güvenlik sorunu oluşturur.

2- İntravenöz yolla kullanılan genel anestezipler: (İndüksiyon ajanları): Bu gruptaki ilaçlar, çok hızlı bir şekilde anestezi indüksiyonu oluştururlar. Ancak kısa etki süreleri olduğu için cerrahi bir girişimin yapılabilmesi için gerekli bir süreyle anestezi sağlamazlar. Anestezinin idamesi için inhalasyon genel anesteziplerinin kullanımı gerekir. İndüksiyon amacıyla kullanılan ilaçlar kısaca belirtilmiştir:

A- Barbitüratlar (çok kısa etkili barbitüratlar): Tiyopental : Kükürt içeren Barbitürük asit türevidir. Çok hızlı indüksiyon sağlamasına rağmen redistribüsyona uğradığı için etkisi çok kısa sürer.

B- Benzodiazepinler: Midazolam, Lorazepam: Damar içi enjeksiyona uygun benzodiazepin türevleridir. Hızlı indüksiyonun yarı sıra etki süresi özellikle endoskopik girişimler yapılabilmesine olanak sağlayacak kadar uzundur. Gündelik uygulamada bu amaçla kullanılırlar. Oluşturdukları santral depresyon Flumazenil ile geri çevrilir.

C- Etomidat

D- Propofol

E- Ketamin: Glutamerjik innervasyonu bloke eder. NMDA reseptörlerinin antagonistidir. İndüksiyon ajanı olmasının yanı sıra, tek başına kısa süreli anestezi oluşturmak amacıyla da kullanılabilir. Oluşan anestezi,

sedasyon + immobilite + amnezi + analjezi sağladığı için dissosiyatif anestezi olarak tanımlanır.