

**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.

#### **4. DERS: ÇİZGİLİ KAS GEVŞETİCİ İLAÇLAR**

**Dersin amacı:** Esas olarak periferik etkisiyle çizgili kasları gevşeten ama klinik kullanım bakımından sadece dengeli genel anestezinin bir komponenti olan ilaçlar hakkında bilgi vermek. Öte yandan santral etkiyle çizgili kas gevşetici etkisi olan ilaçları ve kullanım yerlerini kısaca belirtmek. Özel bir bilgi olarak, Dantrolenin periferik bir etkiyle çizgili kas gevşetici etkisini mekanizmasını açıklamak ve malign hipertermideki spesifik endikasyonunu vurgulamak.

Dersin daha iyi kavranabilmesi için, öğrencilerin dengeli genel anestezi kavramı hakkında bilgi sahibi olmaları gerekir. Ayrıca. Nörolojik bir semptom olarak spastisiteyi ve bunun santral veya periferik mekanizmalarla oluşum mekanizmalarını bilmelidirler.

**Giriş:** Çizgili kas gevşetici ilaçlar etki mekanizmaları bakımından farklı özelliklere sahiptir. Bu nedenle farmakoloji eğitimi içinde farklı bakış açılarıyla ele alınabilirler. Nöronal iletimi bloke edici özellikleri bakımından, kolinerjik innervasyonu bloke edici olarak değerlendirilebilirler ve asetilkolin aracılı sinyal iletimi bağlamında Otonom Sinir Sistemi içinde (ama tamamen istemli bir hareket sistemine ilişkin oldukları vurgusuyla) ele alınabilirler. Bu kapsamda anlatılmak istenen ilaçlar, nöromusküler blokaj yapıcı (kürar benzeri) ilaçlardır. Kan-beyin bariyerini geçemedikleri için tamamen periferik etkilidirler. Bu ilaçların tek kullanım alanı vardır: Genel anestezi sırasında, gerekli olduğu hallerde çizgili kas gevşetici etki oluşturmak. Bu özellikleri nedeniyle Santral Sinir Sistemi (SSS) farmakolojisi

kapsamında, genel anesteziplerden hemen sonra ele alınmaları kavramsal açıdan gereklidir. Öte yandan, santral etkiyle de çizgili kas gevşetici etkisi olan ilaçlar vardır. Bu ilaçları da etki mekanizmaları bakımından SSS farmakolojisi kapsamında ele almak gerekir. Tüm bu karmaşaya rağmen çizgili kas gevşetici ilaçlar farmakolojik bir bütün olarak bu bölümde incelenecektir.

### 1- Nöromüsküler kavşak blokürleri:

**A- Nondepolarizan nöromüsküler blokürler:** Sinir-kas kavşağında innervasyonu bloke ederek, çizgili kaslarda gevşeme yapan ilaçlardır. Motor sinir terminallerinde nörotransmitter olan asetilkolinin kas tipi nikotinik reseptörler ( $N_m$ ) üzerinde oluşturduğu agonizmayı kompetitif olarak bloke ederler. İlk keşfedileni kürardır. Bu nedenle bu ilaçlara kürar benzeri ilaçlar da denir. Kimyasal yapısındaki quaterner amonyum iyonu sebebiyle kan-beyin bariyerini aşamazlar ve etkilerini tümüyle periferde gösterirler.

**B- Depolarizan nöromüsküler blokür: Süksinilkolin.** Asetilkoline yapıca benzer. Sinir-kas kavşağında asetilkolinle aynı reseptöre bağlanır. Ancak, asetilkoline göre düşük efikasisi olan bir ligandır. Reseptöre daha uzun süre bağlı kalmasına rağmen, düşük efikasisi nedeniyle, etkin bir kas kasılması yapamaz. Çizgili kaslarda başlangıçta ufak kasılmalar (fasikülasyon) gözlenir. Bağlanması uzun süreli olduğu için, normal uyarıyla sinaptik aralığa salınan asetilkolin reseptörüne bağlanamaz. Böylece, başlangıçtaki ufak depolarizasyon sonrasında çizgili kas gevşemesi etkisi ortaya çıkar. Plazmada nonspesifik esterazlarla parçalandığı için etki süresi oldukça kısadır.

NÖROMÜSKÜLER BLOKÜRLERİN BAZI FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

	ELİMİNASYON YOLU	ETKİ SÜRESİ (dak) (DAKİKA)	TÜBOKÜRARİNE GÖRE RELATİF POTENS
<b>İSOKİNOLİN TÜREVLERİ</b>			
Doksaküryum	Böbrekler	> 35	6
Metakürin	Böbrekler (% 40)	> 35	4
Tübokürarin	Böbrekler (% 40)	> 35	1
Atraküryum	Spontan (1)	20-35	1.5
Mivaküryum	Plazmakolin esteraz (2)	10-20	4
<b>STEROİD TÜREVLERİ</b>			
Panküronyum	Karaciğer-böbrek	> 35	6
Pipeküronyum	Böbrek (%60)-karaciğer	> 35	6
Roküronyum	Karaciğer (%75-80)	20-35	0.8
Veküronyum	Karaciğer (%75-80)	20-35	6
<b>DİĞER</b>			
Süksinil kolin	Plazmakolin esteraz (2)	< 8	etki mekanizması farklı (3)
(1) Ester bağlarının nonenzimatik-enzimatik hidrolizi			
(2) Bütiril kolinesteraz (pseudokolin esteraz)			
(3) Depolarizan kolinoreseptör agonisti			

Nöromüsküler blokürlerin bazı farmakolojik özellikleri yukarıdaki tabloda özetlenmiştir. Nondepolarizan olanlar kimyasal yapılarına göre isokinolin türevleri veya steroid türevleri olarak ikiye ayrılırlar. İsookinolin türevleri ağırlıklı olarak böbrekler yoluyla itrah edilirler. Steroid türevleri ise ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize olurlar. Bu ilaçların cerrahi girişim sırasında uygulanmaları gerektiği için, bireyin karaciğer veya böbrek fonksiyonları bakımından ne durumda olduğu, hangi çizgili kas gevşetici ilacın kullanılması

gerektiğini belirler. Süksinilkolin plazma kolinesteraz aktivitesiyle parçalanır. Diğer kimyasal gruplardan bazı nöromusküler blokörlerin de aynı yolla parçalandığını belirtmek gerekir.

Diğer bir sınıflama, etki sürelerine göre yapılabilir. Cerrahi operasyonun planlanan süresine göre önemli olacak bir kriterdir. Kısa sürecek bir cerrahi müdahalede uzun etki süreli bir nöromusküler blokörün kullanılması bireyin derlenmesini (reanimasyon) geciktirir. Nöromusküler blokör kullanıldığında solunum kasları da gevşeyeceği için spontan solunumun bloke olacağını hatırlamak gerekir. Uzamış nöromusküler blokajı yine farmakolojik olarak ortadan kaldırmak olasıdır. Asetilkolin esteraz inhibitörleri (örneğin; neostigmin) bu amaçla kullanılabilir.

Bu grup ilaçlar d-tübokürrarine (kürar) göreli olarak potens bakımından da sınıflanabilir. Bu bakımdan en potent olanlar arasında **Panküronyum** da bulunur. Potent olanların etki süresi de genellikle uzundur.

## 2- Santral etkili çizgili kas gevşeticiler:

Kullanım amaçlarına göre sınıflanabilirler:

**A- Spastisite tedavisinde kullanılan çizgili kas gevşeticiler:** Spastisite, çizgili kaslarda spazmlarla karakterize olan ağır bir Nörolojik durumdur. Serebral palsiye bağlı olarak veya inme (stroke) sonrasında ortaya çıkabilir. Gelişen spazmlar sebebiyle çizgili kas fonksiyonunun rehabilitasyonu zorlaşır. Rehabilitasyon sürecine yardımcı olmak amacıyla kullanılırlar.

Kullanılabilecek ilaçlar arasında ilk söz edebileceğimiz **Diazepam**dır. Bir benzodiazepin türevidir. Sedatif-hipnotik olarak kullanılan dozlarından daha yüksek dozlarda kullanıldığında çizgili kas gevşetici etkisi ortaya çıkar. Bu durumda sedatif etki de belirgindir. Supraspinal etkilerinin yanı sıra spinal düzeyde refleks arkında presinaptik inhibisyon yaparak spastisitenin çözülmesinde etkili olduğu düşünülür.

Diğer bir farmakolojik seçenek **Baklofendir**. GABA<sub>B</sub> reseptörlerinin agonistidir. Spinal düzeyde etkili olduğu düşünülür. Refleks arkında internunsiyal nöronlardan eksitator nörotransmitter salınımını inhibe ederek spastisitenin çözülmesinde yardımcı olabilir.

Bu grupta ele alacağımız son ilaç **Dantrolendir**. Aslında, periferik bir etki mekanizmasıyla santral kaynaklı spastisitenin çözülmesinde kullanılır. Çizgili kaslardaki sarkoplazmik retikulumda bulunan Ryanodin reseptörlerinin blokörüdür. İntrastoplazmik olarak kalsiyum iyonu salınımını bloke ederek, eksitasyon-kontraksiyon kenetinin optimal iş görmesini engeller.

Spastisitenin yanı sıra Dantrolen, malign hipertermi tedavisinin spesifik ilacıdır. Malign hipertemi temel olarak vücut sıcaklığının kontrolsüz artışı halidir. Bu artış çizgili kaslarda üretilen ısıya bağlıdır. Bu yönüyle vücut sıcaklığında artışla karakterli diğer bir klinik durum olan ateşten (*fever*) farklıdır. Ateş, regüle bir şekilde vücut sıcaklığının daha yüksek bir değerde sürdürülmesi durumudur. Fizyopatolojik mekanizmalardaki farklılıklar sebebiyle standart antipiretik ilaçlar malign hipertemi durumunda yararlı olmazlar. Bu durumda, bireyin fiziksel olarak soğutulması esastır. Spesifik bir farmakolojik yaklaşım olarak da Dantrolen uygulanır.

Malign hipertermiminin temel fazyopatolojik mekanizması, Ryanodin reseptörlerinin aşırı uyarımı sonrasında çizgili kas sarkoplazmasına kontrolsüz kalsiyum iyonu salınımına bağlı olarak çizgili kaslarda fasikülasyonlar oluşur (*shivering*) ve ısı üretilir. Üretilen ısının sıcaklığa dönüşümüyle de

hipertermi ortaya çıkar. Dantrolen, Ryanodin reseptörünü bloke edici etkisiyle kalsiyum salıverilmesini bloke eder. Fasikülasyonlar durur. Hipertermik durum ortadan kalkar.

Çeşitli ilaçlar malign hipertermite sebep olabilir. İnhalasyon genel anesteziyelerini (özellikle Halotan) ve birinci kuşak nöroleptik ilaçları bu bağlamda örnek olarak verebiliriz.

### **B- Akut çizgili kas spazmlarının çözülmesi için kullanılan santral etkili çizgili kas gevşetici ilaçlar:**

Özellikle travmaya bağlı olarak oluşan lokal kas spazmlarının çözülmesi için kullanılırlar. Sportif aktiviteler sonucunda oluşan yaralanmaları bu kapsamda örnek verebiliriz. Öte yandan, genellikle hareketsiz yaşam tarzı sonucunda paravertebral kaslarda oluşan akut spazmları gidermek amacıyla da sıklıkla başvuru alan ilaç seçenekleri arasındadır. Bu gruptaki ilaçlar için en tanınmış gelebilecek adlandırılma, antiromatizmal olarak bilinmektedir.

Antiromatizmal niteliği bu ilaçların osteoartrit için semptomatik olarak kullanılıyor olmalarından kaynaklanmaktadır. Osteoartrit, orta-ileri yaşlarda görülen, özellikle diz eklemünde dejenerasyonla seyreden, yaşam kalitesini çok olumsuz etkileyen bir klinik durumdur. Osteoartrit tedavisinde kullanılan ve antiromatizmal olarak da bilinen bu ilaçlar, hastalığı tedavi etmek konusunda etkili bir yaklaşım olmaktan çok uzaktır.

Antiromatizmal olarak bilinen ilaçlardan öncelikle söz edilmesi gerekenler **Fenprobamat, Mefenoksalon** ve **Metokarbamol**dür. Çizgili kas gevşetici etkilerinin yanı sıra, sedasyon yapıcı etkileri de vardır. Bu etkilerin mekanizması tam bilinmemektedir. Türkiye ilaç piyasasında nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlarla kombine halde bulunurlar. Kombinasyonun osteoartrit tedavisinde görülen yararlı etkisi genellikle kas gevşetici etkinliğe bağlı değildir. Bu nedenle osteoartrit tedavisinde altın standart Parasetamoldür.

Akut çizgili kas spazmlarının çözülmesinde önemli olabilecek seçenekler arasında enjektabl formda bulunan santral etkili kas gevşetici ilaçlardan özellikle söz etmek gerekir. Hızlı bir etki sağlayabildikleri için gündelik uygulamada el altında bulundurulması gereken ilaçlardır. **Feniramidol ve Tiyokolşikozit** bu kapsamdaki ilaçlardır. Tiyokolşikozid yeni geliştirilen, bu endikasyonda daha etkili olduğu düşünülen bir ilaçtır. Enjektabl formlarının yanı sıra oral yolla da kullanmaya uygun farmasötik formları vardır. Teratojenite riski bakımından kategori X olan bir ilaçtır. Anne sütüne geçebildiği bilinmektedir.

Akut çizgili kas spazmlarının çözülmesinde kullanılacak bir diğer seçenek **Tizanidindir**. Adrenerjik alfa-2 reseptörlerinin agonistidir. Özellikle, supraspinal bölgede belirgin olan bu etkisi nedeniyle belirgin bir sedasyona sebep olur. Santral kaynaklı spastisite tedavisinde de kullanılabilir.