

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.

5. DERS: SANTRAL SİNİR SİSTEMİ STİMÜLANLARI: PSİKOSTİMÜLASYON VE MOTOR STİMÜLASYON

Dersin amacı: Santral Sinir Sisteminin ilaçla uyarılması sonucunda ortaya çıkabilecek, santral stimülasyon türleri hakkında bilgi vermek. Özellikle, psikostimülanların kötüye kullanıma yol açabilecek özelliklerini tanımlamak. Santral stimülasyon kavramı üzerinden, psikoz ve epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların farmakolojisini anlamak üzere bir temel oluşturmak.

Giriş: Santral Sinir Sisteminin ilaçla stimüle edilmesi, aynı sistemin ilaçlarla progressif olarak deprese edilmesi kavramından farklılıklar gösterir. Progressif depresyon, santral inhibitör tonusun nonspesifik ve uygulanan ilacın dozuna bağımlı olarak gideren daha derinleşen bir nöronal aktivite inhibisyonu olarak ele alınıp değerlendirilmiştir. Oysa santral stimülanlar daha baştan psikostimülanlar veya motor stimülanlar olarak ikiye ayrılır. İlaç dozunun artırılması bu iki kategorideki yanıtın daha şiddetli olarak görülmesiyle sonuçlanır. Ama, biri diğerine dönüşmez. Bu bağlamda progressif depresyona göre daha spesifik farmakolojik mekanizmalar üzerinden ele alınıp incelenebilir. Santral stimülanların klinik kullanımları oldukça kısıtlıdır. Ancak, özellikle psikostimülanlar kötüye kullanım potansiyeli taşırlar. Bunların kontrolsüz ve yasa dışı kullanımı ciddi sosyal sorunlar oluşturur.

1- **Psikostimülanlar:** Genel grup olarak amfetaminler ve amfetamin benzeri maddeler olarak ele alınırlar. Yani, d-amfetamin (dekstroamfetamin) ve türevleri olarak bilinirler.

Psikostimülasyon ilginç bir durumdur. Özellikle bilişsel mental fonksiyonlarda hızlanma şeklinde kendini belli eder. Genel bir öfori hali bulunmakla birlikte, bireyin kendine daha fazla güven duyduğu gözlenir. Sonuç olarak, bireyin riskli davranışlar yapma olasılığı artar. Bununla birlikte empati yapma yetisi azalır. Kognitif performansı artırıcı etkisi vardır: Bir konunun daha kolay kavranması, daha kolay hatırlanması mümkün olur. Dikkat ve konsantrasyon artar. Açlık ve uykusuzluk hissedilmez. Sonuçta, mental olarak çok enerji harcamayı gerektiren, genel anlamda uyanıklılığın artışı ile karakterli bir durumdur. Sürdürülebilir bir durum değildir. İlaç etkisi altında yorgunluk gizlenir veya ertelenir. Etki geçtiğinde yoğun bir yorgunluk ve santral depresyon hali ortaya çıkar.

Sözü edilen ve tanımlanan bu tablo nedeniyle bu grup ilaçlar sıklıkla kötüye kullanılırlar. Bu etkiler topluca doping etkisi olarak da adlandırılır. Daha iyi performans göstermek isteyen atletler, kısa bir süre çalışarak daha yüksek başarı elde etmek isteyen öğrenciler, uykuyu hissetmeyerek daha uzun süreyle direksiyon kullanmak isteyen sürücüler, bu ilaçların kötüye kullanımları için örnek oluştururlar. Daha da kötüsü, son yıllarda terör saldırılarında çok sayıda bireyi acımasızca yok eden kişilerin bu tür ilaçları kullanarak bu tür eylemlere daha pervasızca kalkışabildikleri fark edilmiştir. Bu durum farmakoterörizm olarak nitelendirilmektedir (Ek kaynak 1).

Kötüye kullanımlarının yanı sıra diğer bir istenmeyen etkileri, fiziksel bağımlılık oluşturmalarıdır. Kronik kullanımlarıyla oluşan fiziksel bağımlılık tablosu, nöronal hasarla da karakterizedir. Sonuçta psikoz benzeri bir tablo ortaya çıkar. Aslında bu, çok olumsuz bir durum olmasına rağmen, amfetamin ve benzeri ilaçlarla oluşan psikoz tablosu, şizofreni de dahil olmak üzere bir dizi psikiyatrik hastalığın etyopatogenez olarak anlaşılması için bir temel oluşturmuştur. Amfetaminle deney hayvanlarında oluşturulan stimülan etki, deneysel olarak şizofreni hastalığının modellerinden biri olarak kabul edilir. Bu tabloyu bloke etme potansiyeline sahip olan ilaçlar klinikte nöroleptik (antipsikotik) olarak kullanılabilirler. Dolayısıyla amfetaminle oluşan davranışsal değişikliklerin modellenmesi, nöroleptik ilaçlar için bir tarama (*screening*) testi olarak kullanılmıştır.

Yirminci yüzyılın ortalarında keşfedilen **d-amfetamin (dekstroamfetamin)** ve türevleri arasında **metilamfetamin** ve **amfetaminle etil teofilinin** kombinasyonları bulunur. Doping yapıcı etkileri nedeniyle o zamanlar çok yaygın olarak kullanılmış olmalarına rağmen, gelişen fiziksel bağımlılık ve nöronal toksisite sebebiyle günümüzde kullanımları yasaklanmıştır. Buna rağmen kimyasal olarak çok kolay sentezlenmeleri ve azalmayan talep sebebiyle sokak ilacı olarak varlıklarını hala sürdürmektedirler. Tanınmış örnekleri arasında **fenetilin (Captagon)** ve **metilendioksimetamfetamin (MDMA: Ecstasy)** sayılabilir.

Tüm bu olumsuzluklarına rağmen bazı türevleri ilaç olarak kullanılmaktadır. Örnek olarak **Metilfenidat** verilebilir. Dikkat eksikliği hastalığı veya narkolepsi tedavisinde önemli bir seçenektir. Bu endikasyonlarda Metilfenidatın kırmızı reçeteye yazılarak kullanılabilirdiğini hatırlatmak gerekir.

Ayrıca, bu gruba giren bazı türevler santral etkili anoreksi ilaçları olarak da ruhsatlanmışlardır. **Fenfluramin** ve **Sibutramin** bu gruptandır. Kalp kapakçıklarında oluşturdukları lezyonlar sebebiyle artık kullanılmamaktadırlar. Türkiye ilaç piyasasından da toplatılmışlardır (Ocak, 2010).

Amfetaminlerin ve bu gruba giren diğer ilaçların temel farmakolojik etkisi katekolaminlerin sinaptik aralıktan geri alınımı bloke etmektir. Düşük dozda uygulandıklarında noradrenalinin geri alınımı bloke edilir. Blokaj, noradrenalinin geri alan

taşıyıcı proteine amfetamin ve benzerlerinin daha yüksek afinite göstermeleri sonucunda gerçekleşir. Sinaptik aralıktan noradrenalin yerine amferamin presinaptik uca alınır. Dolayısıyla, noradrenalin daha uzun süreyle sinaptik aralıkta kalmış olur. Doz artınca, dopaminerjik sinapslarda da benzer bir durum ortaya çıkar. Bu gruptaki ilaçların bazıları serotonin geri alımı üzerine de inhibitör etki gösterir. Özellikle santral anorektik etkinin bu yolla oluştuğu düşünülmektedir.

2- **Motor stimulanlar:** Düşük dozlarda uygulandıklarında solunum sayısını artırıcı etki oluştururlar ve analeptik olarak adlandırılırlar. Geçmişte bu amaçla da kullanılmışlardır. Özellikle yeni doğan döneminde gelişen solunum depresyonunun tedavisinde bir seçenek olarak düşünülmüşlerdir. Günümüzde böyle bir kullanımları yoktur. Çünkü, yeni doğandaki solunum depresyonu büyük ölçüde aspiratörle solunum yollarının açılmasıyla giderilebilmektedir. Öte yandan, daha büyük risk, bu grup ilaçların daha yüksek dozlarda konvülsif nöbetlere yol açabilmeleridir. Konvülsan ilaçlar olarak da bilinirler.

Deney hayvanlarında bu grup ilaçlarda oluşan konvülsiyonlar deneysel epilepsi modeli olarak kullanılmaktadır. Konvülsiyonlar epilepsi hastalığında gözlenen nöbetlere benzer özellikler taşımaktadır. Deneysel olarak oluşturulan bu konvülsiyonları inhibe edebilen ilaçlar klinikte antiepileptik olarak kullanılabilirler.

Konvülsan ilaçların etki mekanizmaları iyi bilinmektedir. Suprasinal olarak etkili olanları (**Pentilentetrazol** veya **Pikrotoksin** gibi) GABA_A reseptörü inhibitörüdür. Reseptördeki klorür kanalına bağlanarak kanalın açılmasını bloke ederler. Bu yolla jeneralize tonik-klonik konvülsiyonlara sebep olurlar. Konvülsiyonların iskelet kaslarında kontrolsüz kasılmalarla karakterizedir. Eğer bu kasılmalar, fleksör ve ekstansör kasların aynı anda kasılmasıyla karakterize ise tonik kasılma olarak adlandırılır. Ama, kasılmalar fleksör ve ekstansör kas gruplarında resiprokal olarak görülüyorsa, bu durumda klonik adını alır.

Bazı konvülsanlar ise spinal kaynaklı kas kasılmalarına sebep olur. Bu grupta iyi bilinen bir örnek **Striknindir**. Spinal düzeyde yerleşen glisin reseptörlerinin antagonisti bir ilaçtır. Uygulanma sonrasında motor kasılmalar fiziksel uyaranlara hassas bir şekilde indüklenebilir. Oluşan kasılmalar tonik karakterdedir.

Spinal veya supraspinal düzeyde oluşturulan epilepsi benzeri bu nöbetler, antiepileptik ilaçların etki yeri ve mekanizmalarını açıklanması bakımından çok değerlidir. Bu tür epilepsi modelleri, epilepsiyi anlamak bakımından çok önemli bir rol oynamışlardır.

EK KAYNAK:

1- Psychopharmacology, 2016, Editör yazısı: Pharmacoterrorism: the potential role of psychoactive drugs in the Paris and Tunisian attacks. 233: 933-935