

Otonom Sinir Sistemi

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi Farmakoloji Toksikoloji

Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

- OSS istem dışı çalışan düz kaslar, iç organlar ve salgı bezlerinin görevlerini kontrol eder
- Solunum, kalp hızı, kan basıncı, mide–bağırsak kanalı, idrar yolları

OSS'nin bölümlenmesi

- Sempatik sinir sistemi
- Parasempatik sinir sistemi
 - Pregangliyonik lif
 - Postgangliyonik lif
 - Otonom gangliyon
 - Nöro–efektör kavşak, sinaps

Sempatik Sinir Sistemi

- Torako–lumber sistem
- Adrenerjik, adrenoseptiv sistem
- İntermediyolateral kolon
- Sempatik gangliyonlar
 - Paravertebral
 - Prevertebral
 - Soliyak, ön mezenterik, arka mezenterik

- Terminal
- Adrenal bez

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 – kolinerjik

SSS'nde Uyarı Geçişi

- Sinirsel
 - Noradrenalin (ter bezleri ve bazı çizgili kas damarları hariç)
 - Nöropeptid–Y ve ATP
- Hormonal
 - Adrenal bez öz kısmı
 - Enkefalin, noradrenalin, adrenalin

Nöromediyatör madde

- Noradrenalin

Adrenerjik reseptörler

- Reseptör – enzim ya da iyon kanalı ile
- 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 alt tipleri;

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

PSS'nde uyarı geçişi

- Sentezi
 - Asetilkoenzim A + kolin (*asetilkolin transferaz*)
- Depolanması
 - Granülsüz veziküllerde (300.000'den fazla)
- Etkisinin sona erdirilmesi

- Asetilkolin esteraz (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

Enterik Sinir Sistemi (parakrin sinir sistemi)

Sempatomimetik ilaçlar

- Adrenerjik–noradrenerjik ilaçlar
- Hem alfa, hem de beta resp.
- Bazıları reseptör alt tiplerine
- Doğrudan ya da dolaylı etkiler

Sınıflandırma;

- Katekolaminler (A, NA, IPT,...)
- Katekolamin olmayanlar
 - Alfa–mimetikler
 - Beta–mimetikler
 - MSS’ni uyarıcılar
- Beta–feniletanolamin türevleri
- Benzen halkası –etilamin zinciri
- Katekol çekirdeği
- Katekolaminler çok kısa etkili
- Yapıdaki gruplar etkinliği değiştirir

Katekolaminler

- Adrenalin, NA, IPT, dopamin,

Adrenalin, NA, IPT

- Özellikleri
 - A ve NA vücutta bulunur
 - Tuzları şeklindedirler
 - Isı, ışık, hava; yükseltgeyici

- Farmakokinetik
 - A ve NA ağız yoluyla alınınca
 - Barsak duvarı ve karaciğerde MAO ve KOMT,
 - Aerosol, püskürtme ve parenteral
- Etkileri
 - Damar düz kasları
 - Alfa; daralma, kasılma
 - Beta; genişleme, gevşeme
 - Deri ve mukozalarda alfa resp.
 - Koroner damarları genişletir
 - Kan basıncı
 - Adrenalin bilinen en güçlü damar daraltıcılardan
 - Kalp; IPT>A>NA
 - Solunum; belirgin etkisi yok
 - Mide-barsak;
 - Düz kasları gevşetir,
 - Salgıları azaltıcı etki,
 - Uterus; alfa ve beta respt. var
 - Göz; pupillada genişleme
 - MSS; etkisiz
 - 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
- Çeřitli çok tiplerinin sağaltımında

Dobutamin

- Konjestif kalp yetmezliğinde

Protokilol, etil noradrenalin

Sempatomimetik aminler

- Katekol çekirdeği taşımazlar
- Doğrudan, dolaylı ya da her ikisi
- Alfa-mimetik, beta-mimetik, MSS uyarıcıları
- Yalancı NM kavramı
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

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

Sempatolitik ilaçlar

- SSS'nde ilaç ve sinirlerle oluşturulacak etkiyi önlerler
- Sinir ucu – reseptör – ya da her ikisini etkiler
- Anderenjik nöron blokörleri / reseptör blokörleri
- İstenmeyen etkileri

Adrenerjik reseptör blokörleri

- İlk 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 ya da her ikisine
- Reseptör ve alt tiplerine seçici...
- Sınıflandırma 5 grupta

Haloalkilaminler

- *Fenoksibenzamin, dibenamin*
- Ağızdan ve Di 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, ...
- Farmakokinetikleri farklı
- 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 venülleri 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 anestezi etkisi*
- 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–salıverilme kenetini kırar
- Alfa metil paratirozin; tiroksin hidralazın etkinliğini önler

Parasempatomimetik ilaçlar

- Kolinerjik ilaçlar
- Parasempatik nöro efektör kavşaklar, sempatik/parasempatik gangliyonlar, adrenal bez, nöro muskuler kavşaklar ve MSS'nin bazı kısımlarında
- Sınıflandırma; doğrudan ve dolaylı etkili olanlar

Doğrudan etkili olanlar

- Kolin esterleri, doğal alkaloidler–sentetik analogları

Kolin esterleri

Asetilkolin

- Etkileri
- Kalp damar sistemi
 - Kalpte 4 önemli etki oluşturur
 - Endotel kaynaklı gevşetici faktör
- Düz kaslar
 - Sindirim, solunum, uterus, idrar yolu; uyarıcı etki
- Salgılar
 - Salgı artışına yol açar
- Adrenerjik yapılar
- Göz

- Yerel olarak pupillada daralma

Karbakol

- En güçlü kolin esteri
- Mide-barsak hareketleri ve sıklığını artırır
- Damar dışı düz kasları kasar
- Veteriner hekimlikte yaygın;
 - Rumen tembelliği, peklıklar, mumifiye fötüs ...

Betanakol, Metakolin

Dolaylı etkili Parasempatomimetikler

- AkE etkinliğini engellerler
- Fizostigmin, neostigmin, edrofonium, organik fosforular
- Etki şekilleri
 - Dönüşümlü ya da dönüşümsüz
- Etkileri
 - Sindirim kanalı, göz, iskelet kaslarına yönelik etki
 - Gözde pupil daraltıcı
 - Neostigmin; Myastenia gravis'te
- Kullanılmaları
 - Dönüşümlü etkililer;
 - İris ve lensin yapışmalarını çözmede
 - Rumen tembelliğinde
 - Basit ve tıkanmalı kabızlıklarda

Parasempatolitik İlaçlar

- Antikolinergik, antimuskarinik, atropinik ilaçlar
- Düz kas, kalp kası, salgı bezleri; muskarinik etkiler
- Efektif yapı ya da reseptörlerin duyarlılığı farklı

Etki Şekilleri

- Dönüşümlü/yarışmalı bağlanarak
- İlaç dozunun artması etkiyi önler
- Atropin her üç reseptörde; Pirenzepin; özellikle M₁ resept.

Sınıflandırma

- Belladon alkaloidleri; yarı-sentetik/sentetik türleri, seçici etkili ilaçlar ve papaverin benzeri düz kas gevşeticileri

Belladon alkaloidleri

- Kaynak ve özellikleri
 - Solanaceae ailesinde,
 - *Atropa belladonna* (Atropin), *Hyocyamus niger* (Skopolamin), *Datura stamonium* (Atropin)
- Yapı-etki ilişkisi
 - Tropik asidin tropin ya da skopin ile esteri
- Farmakokinetik
 - Atropin/skopolamin ağız yoluyla hızlı ve tam emilir
 - Vücutta tüm kesimlere dağılır
 - Kan-beyin engelini, plasentayı geçer
 - Tavşanlar atropine en duyarlı tür

- Etkileri
 - Atropin; kalp, mide–bağırsak ve solunum düz kaslarında
 - Skopolamin; iris, siliyer kas ve salgı bezlerinde
 - Atropin MSS’ni uyarır, skopolamin baskılar
 - Kalp hızında artış
 - Mide–bağırsak hareketleri sıklığı ve şiddetini azaltır
 - Düz kaslı yapılarda; solunum yollarını hafif gevşetir
 - MSS; atropin medulla ve yüksek beyin merkezlerini uyarır
 - Göz; pupillada gevşeme ve uyum bozulmasına yol açarlar
 - Salgı bezleri; göz yaşı, tükürük, solunum yolu salgısını azaltır.
 - Terleme ve ısı kaybını önlerler.
- İstenmeyen etkileri
 - Ağızda kuruluk, susama, peklik, ...
- Kullanılmaları
 - Premedikasyon, spazm çözücü, pupil genişletici
 - OF zehirlenmelerinde
 - Skopolamin; taşıt tutmasında

Yarı–sentetik ve sentetik türevleri

- Yarı sentetik, sentetik şekilde
- Kuarterner amin türevleri
 - Sindirim kanalından sınırlı emilir
 - MSS’ne etkisiz
- Tersiyer amin türevleri
 - Homatropin, ökatropin, adifinin,

- Kuvartener amin türevleri
 - Atropin metilnitrat, skopolamin metil bromür, Hiyosin-N-butylbromür (buscopan), metantelin

Seçici etkili ilaçlar

- Pirenzepin, telenzepin; M₁ resept.
- Mide-barsak, yemek borusu, *mide salgısı*

Papaverin benzeri maddeler

- Düz kasları doğrudan etkilerler

Otonom Gangliyonları Etkileyenler

- Sempatik/parasempatik gangliyonlarda; nikotin reseptörleri
- Hemikolinium, botulismus toksini, heksametonyum, lobelin
- Uyarıcılar / bloke edenler

Gangliyonları uyarıcılar

- Etkileri seçici değil;
- Nikotin, lobelin, TMA, DMFP
- Hızlı etkililer (nikotin)
- Yavaş etkililer (muskarin, ...)

Nikotin

- Özellikleri
 - Nicotina tabacum, N. rustica
- Farmakokinetik
 - Deri, mukoza, solunum yoluyla
 - Karaciğer, akciğer ve böbrekte yükseltgenme
 - İdrar ve sütle atılır
 - Tütün dumanındaki PAH'lar; ME etkinliğini
- Etkileri
 - Farklı yapılarda uyarıcı/baskılayıcı
 - MSS önce uyarı sonra baskılanma
 - Nikotin; psişik ve fizik bağımlılık
 - Dopamin salınımı ile
 - Mide-barsak hareketlerini uyarır
 - Salgı bezleri; artırıcı ve azaltıcı
- Kullanımı
 - Sağaltım yönünden önemi yok

Lobelin, TMA ve DMFD

Gangliyonları bloke edenler

- Reseptörleri yarışmalı kapatırlar
- Neostigmin, fizostigmin ile önlenir
- İlaçlar 2 grupta toplanır
 - Önce uyarı sonra felç yaparlar
 - Ak ile yarışarak bloke ederler
- Farmakokinetik

- Ağız yoluyla emilim az
- Mekamilamin sindirim kanalından iyi/hızlı emilir
- Hücreler arası sıvıda dağılır
- Kan-beyin engelini zor aşar
- Kullanılması
 - AkE etkinliğini engelleyen insektisidlerle zehirlenmelerde

Nöro-Muskuler Blokan İlaçlar

- Motor sinirlerin çizgili kaslarla birleştiği yer
- Yarışmalı ve yarışmasız etki
- Nikotinik reseptörleri kapatarak gevşemeye
- Hemikolinium, botulismus toksini
- Aminoglikozidler, yerel ve genel anestezipler, Mg ve Ca iyonları
 - Ak salınımını azaltır
- Katekolaminler ve Ca iyonları
 - Ak salınımını artırır
- Nöro-muskuler kavşak (sinir plağı)
- Nöro-muskuler kavşakta uyarı geçişi
- *Yarışmalı (depolarizasyonsuz)*
 - Kürar, d-tübokürarin,
- *Yarışmasız (depolarizasyonlu)*
 - Süksinilkolin
- Farmakokinetik
 - Sindirim kanalından az emilir;
 - Etkisi kısa sürede başlar; yeni bir dağılım kinetiği

- Etkileri
 - İskelet kasları
 - Yarışmalılar; yumuşak felç
 - Yarışmasızlar; spazmlı felç
 - Göz; göz içi basınç artar
- İstenmeyen etkiler
 - Son derece tehlikeli ilaçlar
 - Kalp–damar ve solunum yetmezliği
- İlaç etkileşmeleri
 - Eter, halotan, enfluran; sinerjistik
 - Aminoglikozidler, Mg; etkiyi artırır
- Kullanılmaları
 - Genel anestezide kas gevşetici
 - Vahşi hayvanların yakalanmasında
 - Kemik–eklem rahatsızlıklarında
 - Tetanoz vb. çırpınmaların önlenmesinde
 - Mide–barsak, yemek borusu ve gırtlakta spazm çözücü
 - Hayvanları tutma/yakalamada