

NÖROHÜMORAL İLETİŞİM

M. Pfaffendorf

Otonom ve Somatik Motor Sinir Sistemi • Parasempatik Sistem • Sempatik Sistem

I. OTONOM VE SOMATİK MOTOR SİNİR SİSTEMİ

Genelde, uyarımın sinirler vasıtasıyla akışında iki ihtimal vardır: Elektriksel ve kimyasal iletim. Elektriksel iletim, eğer membranın hızlı depolarizasyonunun sürekli veya saltatorik (sıçramalı) iletimi tarafından oluşturulmuş ise, aksiyon potansiyelini ifade eder. Bu iletim, membran depolarizasyonunun mesela somaya yakın bir yerlerde başladığı ve genellikle sinapsın bir parçası olan, bir başka sinirde veya düz kas gibi bir hedef organın hücresinde veya yanığın diğer tarafındaki glandüler hücrede son bulan sinirlerin doğrultusunda aksona süzül­düğü bireysel sinir hücreleri ile sınırlıdır. Aslında, bu depolarizasyon sinaptik yanığı geçemez: bu noktada uyarım akışının ikinci bir çeşidi önemlidir: nörohü­moral taşıyıcıların presinaptik salınımı ve postsinap­tik bölgeye iletimi ile nörohü­moral iletişim.

I.a. Anatomi ve Genel Fonksiyon

Otonom veya vejetatif sinir sistemi çeperler boyunca sinirler, ganglia ve pleksuslar şeklinde bu­lunur. Bu, vücudu mevcut ihtiyaçlarına göre uyar­layan ve bilinçli bir kontrol altında olmayan organ fonksiyonlarını düzenler. Mesela, kardiyovasküler sistemi, gastrointestinali, solunum ve genitüriner

kanalları sinirle donatır. Bunun dolaysız hedefleri miyositler, düz kas ve glandüler hücrelerdir.

Otonom sinirler, gangliadaki nörohü­moral ile­tişimden dönen (eferent) uyarıları nakleden iki nö­ron tarafından oluşturulur. Sinirlerin bu iki parçası, sinir uyarı iletiminde sinirin bulunduğu bölgenin anatomik yerine göre adlandırılırlar: preganglionik ve postganglionik. Postganglionik nöronlar aksi hal­de bağımsız olan bazal aktivasyonu ayarladığı hedef organa doğrudan erişir.

Gaglianın çeperlerde, yani serebrospinal aksi­sin dışında bulunması, sinir sisteminin bu parçasının temel anatomik özelliğidir. Bu otonom sinirlerin, özellikle iskelet kaslarını sinirle donatan ve merkezi sinir sisteminin dışında gangliası olmayan somatik sinirlerden, önemli farklarından birini oluşturur.

Otonom sinir sistemi eferent sinirlerle donatı­mına ek olarak otonom refleks yaylarını oluşturan periferel (çevresel) aferent fiber sensörler vardır. bunlar viseral duyumların iletiminde önemli rol oy­narlar ve kan basıncının otonom olarak düzenlen­mesi gibi viseral reflekslerden sorumludur.

Merkezi sinir sisteminde otonom sistemin en­tegrasyonu, otonom ve somatik sinir sistemlerinin de entegre edildiği birçok yerin de bilinmesine

karşın, hipotalamusta gerçekleşir. Eferent bölümde otonom sinir sistemi sempatik ve para sempatik olarak ikiye ayrılabilir. Otonom sinir sistemindeki çoğu viseral hedef organlar, genellikle söz konusu yapının karşı reaksiyonlarını ileten, hem sempatik hem de parasempatik fiberlerle donatılmıştır. Genelde, parasempatik sinirlerin aktivitesi sistemi trofotropik bölge yönünde modüle ederken yani büyümeye neden olurken, sempatik etki ergotropik olarak nitelendirilir; mesela enerji sarfetmeyi gerçekleştirmek gibi. Mekanistik anlayış sağlamamasına rağmen bu tarihsel görüş halen geçerlidir. Bu fonksiyonel farklılıklara ek olarak anatomik farklılıklar da vardır. İki sinin de örnekleri Tablo 18.1'de verilmiştir.

Otonom sinir sistemi organizmanın viseral fonksiyonlarını düzenler. Otonom sinir sistemiyle beraber farmakolojik müdahale, disfonksiyon durumunda bu düzenlemeyi etkileme olanağı sağlar. Otonom sinir sistemi merkezi ve çevresel olarak ikiye ayrılabilir. Dolayısıyla, bu noktada olası spesifik farmakolojik müdahaleler oldukça sınırlıdır. Özellikle çevresel otonom sinir sisteminin eferent bölümü farmakoterapi için hedefi oluşturur.

Anatomik, fizyolojik ve ayrıca farmakolojik anlamda otonom sinir sistemi ikiye ayrılabilir: parasempatik ve sempatik bölüm. Sempatik preganglionik fiberler, merkezi sinir sisteminden, özellikle spinal kord segmentlerinden T1'den L3'e kadar, ayrılırlar. Buna karşın, preganglionik parasempatik fiberler *nervus oculomotorius*, *nervus facialis*, *nervus glossopharyngicus* ve genel olarak *nervus vagus*'a katılırlar. Sadece, küçük pelvisteki organları sinirle donatan fiberler sakral seviyede (pelvik sinir) spinal kordan ayrılır. Otonom sinir sistemi ile farmakolojik müdahalenin sadece sinirlerle sınırlı olmadığı ve hedef organları da içerdiği açıktır. Kardiyak miyosit, düz kas hücresi veya glandüler hücre olabi-

lecek olan bu seviyede, poliganglionik sinirden çıkan ilgili taşıyıcıların aktiviteleri ilaçlarla engellenebilir veya taklit edilebilir. Sinir uçlarından alınan taşıyıcılara göre çevresel nöronlar iki alt gruba ayrılabilir. Bunlardan ilki, asetilkolini nörotransmitter olarak sentezleyen ve salınımını sağlayan kolinerjik fiberlerdir. Bu gruba otonom sinir sisteminin tüm preganglionik sinirleri gibi merkezi sinir sisteminin ayrılan neredeyse tüm eferent fiberler, iskelet kaslarını sinirle donatan somatik (otonom olmayan) motor fiberler, postganglionik parasempatik fiberler ve az miktarda postganglionik sempatik nöronlar dâhildir. Adrenerjik fiber olan ikinci grup nörotransmitter olarak noradrenalin sentezler ve salınımını sağlar ve bu grup genelde postganglionik sempatik nöronları içerir. Sinir fiberlerinin sınıflandırılmasına benzer olarak ilaçlar da **kolinerjik** ve **adrenerjik** olarak sınıflandırılırlar.

Kolinerjik ilaç asetilkolinin nöronal salınımı ile hedef organda aynı etkiye yol açmaktadır, adrenerjik ilaç ise adrenalin ve noradrenalin salınımı ile aynı etkiyi yaratır. Kolinerjik reseptörler homojen bir popülasyon değildirler ama farmakolojik anlamda, yani agonistlerle ve antagonistlerle olan farklı akrabalıklarına göre alt kategorilere ayrılabilirler. Sempatik ve parasempatik ganglia seviyesinde hücre zarlarındaki sodyum kanallarının bir parçası olan ve alkaloid nikotin ile yakın akrabalığı olan asetilkoline reseptörleri bulunabilir. Buna benzer bir reseptör çeşidi nöromotorik makasın polisinyaptik tarafındaki iskelet kası hücrelerinin zarında bulunmaktadır. Bu reseptörün adelesel çeşidi D-tubokürarin ile engellenebilirken, bu nikotinli asetilkolin reseptörünün nöronal çeşidi mesela trimetafan ile engellenebilir.

Asetilkolin reseptörlerin ikinci bir çeşidi parasempatik olarak sinirle donatılmış olan viseral organların ve merkezi sinir sisteminin hücre yüzey-

Tablo 1.1 Sempatik ve parasempatik stimulinin otonom sinir sistemindeki çeşitli hedef organlarındaki ters etkisinin örnekler

Organ veya doku fonksiyonu	Adrenerjik reseptör	Adrenerjik yanıt	Kolinerjik yanıt
<i>Göz</i>			
İris tabakasının radyal kası	α_1	Kasılma (midriyaz)	---
İris tabakasının büzgen kası	---	---	Kasılma (miyoz)
Silyer kas	β_2	Uzak görüş için gevşeme	yakın görüş için kasılma
<i>Kalp</i>			
Hız (SA nod)	β_1	Artış	Azalış
Kasılma gücü (atriyum)	β_1	Artış	Azalış
Kasılma gücü (ventrikül)	β_1	Artış	Değişiklik yok
<i>Akciğerler</i>			
Bronşiyal düz kas	β_2	Gevşeme	Daralma
Bronşiyal bez.	α_1, β_2	Salgı azalması, salgı artması	Salgı artışı
<i>Kan damarları</i>			
Küçük atardamarlar (iç organlar, deri, beyin)	α_1	Daralma	Genişleme (EDRF aracılığı ile)
Koroner damarlar	$\beta_2 (\alpha_1, \alpha_2)$	Genişleme (daralma)	Daralma
iskeletsel kas	$\beta_2 (M?)$	Genişleme	Genişleme
Ven	α_1	Daralma	---
<i>Gİ kanalı</i>			
Duvarlar (ton ve motilite)	α_2, β_2	Gevşeme	Kasılma
Büzgen	α_1	Kasılma	Gevşeme
<i>Sidik Torbası</i>			
Detrusor kası	β_2	Gevşeme	Kasılma
Trigon büzgen	α_1	Kasılma	Gevşeme
<i>Uterus (rahim)</i>			
	α_1	Kasılma	Değişken
	β_1	Gevşeme (Hamile olmayan > Hamile)	
<i>Penis, seminal pompalar</i>	α_1	Boşalma	Ereksiyon
<i>Tükürük bezleri</i>			
	α_1	K^+ ve H_2O salgısının artması	K^+ ve H_2O salgısının artması
	β	Amilaz salgısının artması	K^+ ve H_2O salgısının artması
<i>Ter bezleri</i>			
	α_1	salgı artması	salgı artması (sempatik)
<i>Karaciğer</i>			
	β_2	Glikojenoliz	Glikojen sentez
<i>Yağ hücreleri</i>			
	$\beta (\beta_3)$	Lipoliz	Değişiklik yok
<i>Renin salgısı</i>			
	β_1	Artış	Değişiklik yok
<i>İnsülin salgısı</i>			
	α_1	Azalış	Artış

EDRF, Endotel-kaynaklı Gevşetici Faktör

lerinde bulunabilir. Bu reseptör alkaloid mukarine duyarlıdır ve reseptör aktivasyonundan sonraki intraselüler transdüksiyondan sorumlu olan guanin nükleotid bağlayıcı proteinlerle (G-proteini) bağdaşmışlardır. Bundan başka, muskarinik asetilkolin reseptörlerin beş alt-popülasyona (M_1 - M_5) alt-kategorilendirilmesi birçok antagonist tarafından yapılmıştır ancak bu şimdiki kadar sadece yaklaşık olarak bir seçici ilacın (pirenzepin, M1) terapötik kullanımı ile sonuçlanmıştır.

Çevresel otonom sinir sisteminin sempatik kısmında durum bu kadar karmaşık değildir, çünkü sadece sempatik olarak sinirle donatılmış viseral organlar postganglionik sempatik nöron noradrenalin taşıyıcısına (transmitter) karşı duyarlıdır. Ancak, hepsinin G proteini ile bağdaşmış reseptör süperalesine dahil olduğu noradrenalin duyarlı reseptörler en az üç alt çeşide ayrılabilirler: α_1 -, α_2 - ve β_1 -adrenoseptörler. Bu reseptörler benzer bir şekilde sempatik kontrol altında adrenal medülladan salgılanan hüneral bir taşıyıcı olan adrenaline duyarlıdır. Adrenalinin, noradrenaline zıt olarak dördüncü çeşitle yani β_2 -adrenoseptörle birleşme eğilimi vardır. Genellikle, ilacın otonom sinir sistemiyle etkileşimi etkinin mekanizmasına göre alt sınıflara ayrılabilir:

1. Otonom reseptörlerle akrabalığı olan ilaçlar.

Bu, parasempatik bölümde, postganglionik seviyede gangliada ve muskarinde bulunan nikotindir. Sempatik sinir sisteminde ise bu, postganglionik seviyede, gangliodaki nikotin, noradrenalin ve adrenalindir.

Maddenin hedef organların hücre yüzeylerinde reseptörlerde bağlanması üç farklı sonuca yol açabilir. İlaç taşıyıcıyı taklit eder ve dolayısıyla reseptörleri aktif hale getirir. Bu durumda, bu sempatomimetik

veya parasempatomimetik ilaç olarak adlandırılan bir agonisttir. Diğer maddeler reseptörlere sadece bağlanırlar ancak aktif hale getirmeyizler, dolayısıyla doğal agonistin bu yapıyla etkileşimini engeller. Bu tip maddeler antagonist, sempatolitik veya parasempatolitik olarak adlandırılırlar. Son zamanlarda üçüncü bir etkileşim çeşidinin mümkün olduğuna dair kanıtlar vardır. Eğer bir reseptör sisteminde reseptör-agonist etkileşimi olmadan bazal aktivite görülüyorsa ilacın reseptöre bağlanması sonucu bazal aktiviteyi fiilen engellenmesi yani inverse (ters) agonizm olasılığı vardır. bu fenomen birçok sempatolitik ilaçta görülmüştür.

2. Transmitter metabolizma seviyesinde etkileşen ilaçlar (sentez, doku stoku, sinir ucundan salınım, ayrılma).

Bu ilaçlar hedef organlardaki reseptörlerle doğrudan değil sinyal iletimi yolu ile etkileşime girdikleri için dolaylı eylemli maddeler olarak adlandırılırlar. Ayrıcı enzim asetilkolin esterazın inhibitörü (engelleyicisi) olan dolaylı eylemli parasempatomimetik ilaçlar atonik barsak ve idrar kesesi ile miyastenia gravis ve glakom tedavisinde önemli rol oynarlar. Buna sempatik sinir sisteminde eşdeğer olan ise noradrenalin salgılayarak ve/ya sinir uçlarında kendi reuptakeini bloke ederek sinaptik yarıktaki transmitter (taşıyıcı) yoğunluğunu artıran dolaylı sempatomimetik ilaçlardır. Vasokonstriktif ve merkezi olarak uyaran aminler bu grubun içindedir. Ayrıca, noradrenalinin intraselüler bozukluğunu azaltan monoaminoksidaz (MAO) enziminin inhibitörleri vardır.

Sempatik sinir sisteminde noradrenalinin salınımının azaltılma olasılığı vardır. Alkaloid rezerpin, postganglionik sempatik sinirlerin noradrenalin seviyesini muhafaza etme kabiliyetine engel olma-

sıyla bilinir. Bu, ciddi hipertansiyon tedavisinde faydalı bir ölçüt olan sempatik tonun azalması ile sonuçlanır. Bu ilaçlar antiseempatotonikler olarak sınıflandırılır.

Taşıyıcıların sinir uçlarından salınımı hem merkezi hem de bölgesel olarak kontrol edilir. Sinir uçlarındaki hücre yüzeylerinde salınan taşıyıcıya duyarlı olan reseptörler vardır. bu reseptörlerin taşıyıcılarla etkileşimi karşılık olarak salınımı düzenler. Bu kısa vadeli düzenlemeye ek olarak, hedef organın otonom sinir sisteminin ortamına uzun vadeli bir adaptasyonu vardır. Sinaptik yarıdaki taşıyıcının sürekli olarak yükseltilmiş seviyeleri ya G-proteinin bağlayan reseptörlerin etkinliğini azaltarak ya da hücre yüzeyindeki reseptör yoğunluğunun aşağı regülasyonu ile hedef organın taşıyıcıya karşı desensitizasyonuna (duyarsızlaşma) neden olur. Kalp krizinde β -adrenoseptör bloke edici durumunda görüldüğü gibi antagonistin terapötik kullanımı duyarlılığı koruyabilir.

Çoğu durumda hedef organlar otonom sinir sisteminin tüm bölümlerinin fiberleri tarafından sinirle donatılırlar ve bu taşıyıcılar fonksiyonel olarak ters etkiye neden oldukları için fizyolojik koşullar altında dengeli bir durum ile sonuçlanır. Tablo 18.1'de bu fonksiyonel antagonizmin örnekleri ile beraber bu etkileri yöneltir reseptörün altkategorileri de verilmiştir. Ancak, birçok agonistin bu reseptörleri seçiciliğinde daima bir sınırlama olduğu not edilmelidir.

Hedef organ, bölümlerden birinin veya diğerinin niteliğinin düzenlenmesi yoluyla belli bir yönde etkilenebilir ve böylece organizmanın asıl ihtiyaçlarına adapte olabilir. Otonom sinir sisteminin bütün bölümleri arasındaki karmaşık etkileşimin bir örneği sidik torbasının sinirsel kontrolüdür. Sidik torbasının boşaltılması yüksek parasempatik aktivite ile

sağlanır ve yükseltilmiş sempatik ton ile engellenir. İlgili bölümü engelleyen veya geliştiren ilaçlar mikrosiyonu ya destekler ya da engeller; bunlardan ikincisi parasempatolitiklerin ve semptomimetiklerin yaygın bir yan etkisidir.

Viseral organların görevlerinin vücudun gerçek ihtiyaçlarına adaptasyonu refleks tarafından düzenlenir. Bunun örnekleri kan basıncın düzenlenmesi, pupillerin ışığa bağlı olarak büyümesi ve salya üretimidir. Otonom sinir sisteminin tüm bölümlerinin birbiri ile etkileşiminin akli durum ile güçlü bir bağlantısı vardır. Şu ana kadar sadece sempatik ve parasempatik fiberlerin postganglionik taşıyıcıları ve bunların viseral organların görevlerini düzenlemedeki rollerinden bahsedildi. Başka bir yerde bahsedildiğine göre histamin, dopamin, serotonin (5-HT), adenoziñtirifosfat (ATP), prostanooidler, anjiotensin II, P maddesi, enkefalinler, vs. gibi yapılar üzerinde düzenleyici etki uygulayan başka taşıyıcılar ve hormonlar da vardır.

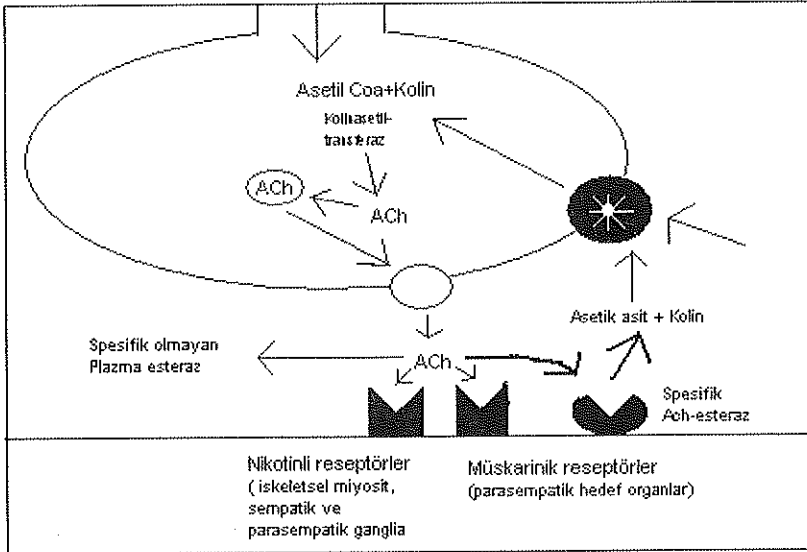
Tüm bu maddelerin ilgili organlarda bağlandıkları özel bölgeler vardır. Bu reseptörlerin bulunduğu yerler etkilerin taşıyıcı özellikli olması sonucunu ortaya çıkarır. Bu taşıyıcılar istenmeyen biyolojik etkileri için mekanizma olduğu kadar terapötik hedefler olarak da daha çok ilgi çekmeye başlamıştır.

II. PARASEMPATİK SİSTEM

Asetilkolinin en temel belirtisi, substrat olarak asetil koenzim A'yı kullanarak kolinasetiltransferaz tarafından asetillenmiş aminoasit serinden çıkan kolindir. Sinir uçlarında asetilkolin veziküllerde saklanmaktadır. Hızlı membran depolarizasyonu gibi uygun bir uyaranda bu veziküller dıştaki hücre membranı ile kaynaşabilir ve özünü sinaptik yarığa

salabilir (Şekil 18.1). Bu süreç, serbest kalsiyum iyonlarının intraselüler yoğunluğundaki artışa bağlıdır. Salınımından sonra, asetilkoline sinaptik yarıklık aracılığıyla yayılır ve postsinaptik membrandaki spesifik reseptörleri bağlar ve aktive eder. Asetilkolin, pre- ve postsinaptik membranda bulunan asetilkolin esteraz enzimi tarafından hızlıca koline ve asetik asite indirgenir. Kolin, asetilkolinin *de novo* sentezinde substrat olarak çalışması için nöron tarafından aktif olarak yakalanır. Sinaptik yarığın içindeki ve çevresindeki bu spesifik asetilkolin esterazlarına ek olarak, plazmanın içinde, suksametonyum klorür gibi hem asetilkolini hem de diğer kolin esterleri indirgeyebilen spesifik olmayan esterazlar (psödo-kolin esteraz, butirilkolin esteraz) vardır.

Asetilkolinin en temel etkileri: kalp hızı ve kalp kontraktilesinde azalma; sirkülasyonun çevresel resistansında azalma; neredeyse bütün ekskretuar glandların uyarılması; gözdeki silyar kasın; gastrointestinal kanalda ve bronşlarda; gastrointestinaldaki düz kas tonunun uyarılması; genitoüriner ve respiratuar kanal; ve pupilin daralması. Ter bezlerinin sempatik fiberler tarafından sinirle donatıldığı ama bu postganglionik sinirlerin taşıyıcılarının asetilkolin olduğu anlaşılmalıdır. Bu sebeple, parasempatik taşıyıcı asetilkolin ile ilişkili olan tüm ölçümler aynı zamanda sempatik olarak kontrol edilen termoregülatör terleme fonksiyonları ile de ilişkilidir. Asetilkolinin etkisinin moleküler temeli sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonlarının membran permeabilitesindeki (geçirgenliğindeki) değişimdir. Düz



Şekil 1.1: (a) Otonom sinir sisteminin sempatik veya parasempatik bölümü tarafından çevresel hedef organların fonksiyonel sinirle donatımı. Sempatik sinirler merkezi sinir sisteminden spinal kordun torasik ve lomber bölgelerinde ayrılırken, parasempatik sinirler tektal ve sakral bölgelerden gelirler. (b) Kolinerjik nörotransmisyonun şematik gösterimi. Ganglionik ve nöromusküler sinaps durumunda reseptörler nikotinik, sodyum kanalı ile bağlanmış çeşitlendendir, parasempatik organlarında görülen sinaps durumunda ise reseptör muskarinik, G proteini ile bağlanmış çeşittendir. Transmitter asetilkolinin (ACh) hakim ayrılma yolu enzimatik hidrolizden asetik aside ve koline doğrudur.

kas hücrelerinde, ganglia hücrelerinde ve iskeletsel kas hücrelerinde asetilkolin sodyumun permeabilitesini artırır ve dolayısıyla hücre membranında depolarizasyona sebep olur. Kalpteki pacemaker hücrelerinde asetilkolin potasyumun permeabilitesini artırır ve dolayısıyla kalp hızında azalma ile beraber hiperpolarizasyona neden olur. Birçok glandüler hücrede asetilkolin, sekretuar (salgisal) fonksiyonların artması ile sonuçlanarak, esas olarak kalsiyum iyonlarının permeabilitesini artırır.

II.a. Parasempatomimetikler

II.a.1. Direkt Parasempatomimetikler

Gerçek transmitter muskarinik reseptörde etki ettiği için, asetilkolin birçok enzim tarafından indirgenir ve sistemik tedavide kullanılamaz. Ancak, glaukom tedavisinde asetilkolin bölgesel olarak kullanılabilir. Bu yüzden, direkt parasempatomimetiklerle asetilkolin arasındaki temel fark bunların esteratik indirgenmeye karşı dirençleridir.

Alkol değil karbamatik ester olarak karbakol, esterazlar için uygun bir substrat değildir. Karbakolün belirtileri glaukom, sidik torbasının postoperatif atonik bölgeleri, gut ve paroksizmal supraventriküler taşikardidir. Karbakol gibi, betanekol da bu belirtiler için kullanılan esteraza karşı koyan bir kuarterner amonyum maddesidir.

Pilokarpin, sadece glaukom tedavisinde kullanılan, doğal olarak ortaya çıkan bir alkaloiddir. Bu, diğer parasempatomimetikler gibi *musculus ciliaris*'de sürekli bir kasılmaya neden olur. Bu pupilin daralması ve aynı zamanda intraoküler sıvının kuruması ile sonuçlanır. Bu etki yaklaşık 6 ila 12 saat süresince devam eder. Bu süre zarfında hasta miyoptur. Gözde yayılmaya karşı önemli bir bariyer

olduğu için, tüm bu maddeler göz damlası olarak verildiğinde oldukça yüksek yoğunlukta uygulanmalıdır. Tüm bu ilaçlar kural olarak bradikardiya, terleme, belirgin salya salgısı, noze, emez ve diyare ile birlikte yüksek parasempatik tonusun tipik belirtilerini gösterir. Kalp krizi geçirmiş, koroner kalp hastası, bronşiyal astım veya hipertrioidizm olan hastalarda, parasempatomimetiklerin kullanımı engellenmelidir. Tüm bu yan etkiler atropin ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir.

II.a.2. İndirekt Parasempatomimetikler

Asetilkolin esteraz inhibitörleri, yoğunluğa bağlı olarak aktif enzimlerin sayısını azalttıkları için, asetilkolinin hidrolizini azaltırlar. Fizyolojik koşullar altında parasempatik tonus, asetilkolinin postganglionik sinirlerden salınımı ile taşıyıcının enzimatik parçalanması arasında bir denge durumudur. Asetilkolinin salınımında ayrılmayı azaltarak sinaptik yarığın yoğunluğu azalır ve dolayısıyla yüksek parasempatik tona sebep olur. Bu mekanizma parasempatik hedef organlar ile sınırlı değildir ve nöromusküler junksiyon gibi tüm diğer kolinerjik sinapslarla da geçerlidir. Esteraz inhibitörleri iki gruba ayrılabilir: karbamat inhibitörleri ve organofosfor inhibitörleri.

Alkaloid fizyostigmin ile edrofonyum, neostigmin ve pridostigmin gibi sempatik maddeler asetilkolin esterazın revers inhibitörü gibi davranırlar. Bunlar asetilkolin esterazın substratı olan karbamil esterlerdir, ama asetilkolininkine göre hidroliz çok daha yavaştır. Kalıcı olarak pozitif yüklenmiş maddelerin aksine çevresel bozuklukların tedavisinde kullanılan ilaçları diskalifiye eden neostigmin ve piridostigmin merkezi sinir sistemine girebilir. Bu parasempatolitik ilaç intoksikasyonlarında antidot olarak kullanılır.

Fosfor asidin esteri veya asetilkolin esterazın organofosfor inhibitörü enzimin aktif merkezinde serini fosforlar. Fosforlanmış enzim son derece stabildir ve bu geri dönüşümsüz inhibisyon ile sonuçlanır. Bu maddelerin tesir süresi enzimin *de novo* sentezindeki hızı tarafından belirlenir.

Organofosfor inhibitörler, insektisidler (böcek öldürücü) ve kimyasal savaş (soman, tabun, sarin) için geliştirilmiştir. Bunlar, genel paralizin ve bunun ardından gelen sufokasyonun kardiyak arestinden dolayı, aşırı derecede zehirli ve öldürücüdür.

Dolaylı parasempatomimetiklerin indikasyonları doğrudan etki eden ilaçlarla, miyasteni gravis tedavisi gibi bazı durumlar haricinde, kaide olarak aynıdır. İskeletsek kasın bu zayıflığı büyük ihtimalle bu yapıya karşı bir otoimmün süreçle dayanarak nöromusküler junksiyonun postsinaptik membranındaki nikotinli asetilkolin reseptörlerindeki azalmanın kaynaklanmaktadır. Asetilkolin esteraz tüm kolinerjik sinapslarda bulunduğu için neostigmin ve piridostigmin denilen bu ilaçlar taşıyıcı yoğunluğunu artırmada kullanılabilirler ve dolayısıyla iskeletsel kasın nörotransmisyonunu geliştirebilirler. Parasempatolitik ilaçlar muskarinik reseptör stimülasyonunu dolaylı viseral organların üzerindeki etkiyi engellemek için kullanılırlar.

Neostigmin ve piridostigmin, genel cerrahide yardımcı tedavi olarak kullanılan D-tüboküarin gibi nöromusküler bloke edici ajanların etkisini tersine çevirmek için kullanılırlar. Birçok esteraz inhibitörü bunamanın dejeneratif çeşidinin (Alzheimer hastalığı) tedavisinde oldukça başarılı kullanılmıştır. Kural, miyasteni gravisin tedavisi ile aynıdır: bozuk nörotransmisyonun düzeltilmesi. Bu ilaçların merkezi sinir sistemine girebilmeleri önemli bir önkoşuldur. Ekotiyofof ve izofluorofat, glakomonun tedavi edicisi olarak kullanılırlar.

II.b. Parasempatolitikler

Parasempatolitikler, muskarinik asetilkolin reseptörlerindeki spesifik antagonistlerdir. Bunlar, postganglionik nöronun hedef organa transmisyon seviyesinde otonom sinir sisteminin parasempatik bölümünü engellerler. M1-alt kategorisi için kesin bir seçicilik uygulayan pirenzepin haricinde tüm parasempatolitikler tedavide seçici olmayan muskarinik antagonistlerdir ve dolayısıyla ilgili hedef organın genel olarak engellenmesine neden olurlar. Ayrıca, bu gruptaki tüm ilaçlar rekabetçi antagonistlerdir; mesela parasempatolitiklerle beraber intoksikasyon tedavisinde önemli olan agonist yoğunluğundaki artış sayesinde engelleyici etki ortadan kaldırılabılır.

Atropa belladonna'nın alkaloid çeşidi olan atropin klasik parasempatolitik maddedir. Muskarinik reseptöre bağlanmada asetilkolin ile yarışır. Nikotinli reseptörlerle benzerliği çok azdır, yani bu ganglionik transmisyon veya nöromotor transmisyon en azından tedavi edici dozlarda müdahale etmez. Ancak, merkezi sinir sisteminde muskarinik reseptörler önemli rol oynarlar ve atropin kan-beyin engelini etkilerken bunlar belirgin merkezi etkileri uygularlar. Muskarinik asetilkolin reseptöründeki diğer tüm antagonistler gibi atropin de otonom sinir sisteminin parasempatik bölümünün uyarıcı etkisini engeller. Tüm ekskretuar bezler (göz yaşı, ter, salya, gastrointestinal, bronş) engellenmiştir ve bu belirgin semptomlar olarak deri, göz ve ağız kuruluğu sonucunu ortaya çıkarır. Gözdeki musculus ciliaris felçli hale gelir ve bu pupilin genişlemesine ve gözün uyum sağlayamama sakatlığına neden olur. Sonuçlar bozuk bir vücut, fotofobi ve intraoküler baskıdır.

Kardiyovasküler sistemde kalp hızı üzerindeki etki belirgindir. Kalpteki pacemaker aktivitesi sıra-

sında *nervus vagus*'ün depresif etkisi yoğunluğa bağlı olarak azaltılır ve dolayısıyla kalp hızı artar. Bu, özellikle kartis sinus sendromundaki gibi vagusun aşırı uyarılması gibi birçok bradikardi çeşidinde terapötik olarak faydalı olabilir. Yüksek dozda atropin verilmesinden sonra torakik bölgede vazodilasyon haricinde vaskülatürde bir etki görülmesi çok zordur.

Fizyolojik olarak güçlü parasempatik etki altında olan tüm düz kas aktivitesi atropin tarafından etkili bir şekilde engellenir, mesela gastrointestinalde, genitoürinerde ve respiratuar kanalda. Parasempatolitikler, bu bölgelerde görülen spastik durumların (kolik) tedavisinde çok faydalı olan ilaçlardır.

Parasempatolitikler retinanın kontrolü için oftalmolojide midriyaza sebep olurlar. Bunlar damla veya onitment şeklinde bölgesel olarak uygulanırlar. İlaça sağlanan bu felçli durum, geçici olsa bile ciddi visüs bozukluğuna gözüün uyum sağlayabilmesi içindir. Dolayısıyla uzun süre etkili (7-10 gün) atropin, kısa süre etkili hematropin (1-3 gün), siklopentalat (1 gün) veya tropikamid gibi maddelerle değiştirilir. Gastrointestinal kanalda, parasempatolitikler ödyolu spazmı için olduğu kadar diyare, hipermotilite durumlarının tedavisinde de kullanılır. Mide ülseri tedavisinde gastrik salgılaşma bu ilaçlar ile engellenir. Gastrik salgılaşmanın düzenlenmesine tesirli rol oynayan M1-alt kategorisi için kesin bir seçicilik uygulayan bir muskarinik antagonist olan pirenzepin, bu indikasyonda yaygın olarak kullanılır. Bunun en temel avantajı kardiyak yan etkilerin engellenmesidir. Viseral organları ilgilendiren diğer çoğu indikasyonda olduğu gibi kuaterner amin yapısındaki metilskopolamin, heksosiklidum, izopropamid, glikopiroilat veya oksifenonium gibi tüm maddeler verilmelidir, çünkü bu maddeler merkezi sinir sistemini etkileyemezler ve merkezi yan etkilerden yoksundurlar.

Bu vagal aşırı uyarılma yüzünden oluşan bradikardianın tedavisinde kullanılan parasempatolitik ilaçlar için doğrudur. Aşırı faal karotis sinüs refleksi olan insanlar boğazı sıkma gibi vagal uyarı sonucunda baygınlık hatta bayılma geçirebilirler. Bu hastalar kuaterner amin yapısındaki parasempatolitik ilaçlardan faydalanırlar.

Atropin ve bu gruptaki diğer ilaçlar mekanikal iritasyon (intübasyon) ve volatil anestezik sayesinde bronşiyal salgılaşma refleksinin artmasını engelledikleri için genel anestezide standart ameliyat öncesi yardımcı tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Astımda, bronşiyal antikolinergik ilaçlar, bronkodilasyon veya salya ve mukusun aşırı üretimini azaltarak bronşiyal obstrüksiyonu tedavi etmek için kullanılabilirler. Bu indikasyonda merkezde tesirli olmayan ilaçlar da kullanılmalıdır.

Parkinson hastalığı, siyah maddedeki (substantia nigra) dejeneratif süreçten dolayı ortaya çıkan ekstrapiramidal sistemde dopaminerjik ile muskarinerjik nörotransmisyon arasında bir dengesizliktir. Bu bozuk faaliyet dopaminerjikteki artışla veya korpus striyatımda muskarinik aktivitenin azaltılması ile tedavi edilebilir. Merkezde tesirli olan benzatropin, biperiden, klorfenoksamin veya etopropazin gibi parasempatik ilaçlar bu hastalığın tedavisinde kullanılabilir.

Ayrıca, merkezde tesirli olan antimuskarinik ilaçlar hareket hastalığının tedavisinde etkilidir. Bu indikasyonda alkaloid skopolaminin etkili olduğu görülmüştür. Bu ağızdan, intravenöz (damar yoluyla) olarak veya transdermal terapötik sistem yoluyla uygulanabilir. Parasempatolitik ilaçlar, yukarıda bahsettiğimiz organofosfor bileşikler gibi kolino-mimetikler ile zehirlenmede antidot olarak kulla-

nılabilirler. İnsektisid olarak kullanılan bu eteraz inhibitörleri, asetilkolin yoğunluğunda büyük çapta artışa neden olurlar ve bu muskarinik reseptörlerin merkezi ve çevresel aşırı uyarılması sonucunu doğurur. Merkezi tesirli bir antimuskarinik ilaç hayati tehlike yaratan sonuçları engelleyebilir. Ancak, parasempatolitik ile yapılan bir tedavi genel paraliz ve sufokasyona sebep olacak olan nikotinli asetilkolin reseptörlerinin aşırı uyarılmasını engelleyemez. Organofosfor çeşidinden olan eteraz inhibitörleri ile zehirlenmenin tedavisinde bir diğer olanak enzim reaktivatörleridir: obidoksim ve pralidoksim gibi oksim yapıtlı maddeler. Oksim kısmının fosfor atomu ile yüksek derecede birleşme eğilimi vardır ve dolayısıyla özel koşullar altında aksi halde kalıcı olacak olan organofosfor enzim kompleksini hidroliz eder.

Muskarinik reseptörler organizma içinde hayli yaygın olduğu için parasempatolitik ilaçlar ile seçici bir terapötik müdahalenin mümkün olması çok zordur. Atropin, tüm parasempatik fonksiyonları beklendiği gibi bloke edebilir. Ters etkilerin ciddiyeti hastanın durumuna bağlıdır. İskemik kalp hastalığı, prostat hiperplazi, glakom gibi temel hastalıklar kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. Yetişkinlerde atropin yüksek dozlarda verildiğinde bile görece olarak güvenli bir ilaçtır. En temel semptomlar, kızarmış kuru deri, Non-steroid antiinflamatuar ilaçlara (NSAID'lere) duyarısız olan hipertermi, taşikardi, ağız kuruluğu, ajitasyon ve deliriyumdur. Bunlardan son ikisi merkezi sinir sistemini etkilemeyen kuaterner amin durumunda daha az vurgulanır veya hiç söylenmezler. Çocuklar atropinin hipertermik etkisine çok daha duyarlıdır ve ölümcül intoksikasyonlar 3 mg'dan daha az dozlarla tanıtılır.

Eteraz inhibitörleri ile tedavi risksiz olmadığı için atropin ve diğer parasempatolitik ilaçlar ile zehirlenme semptomatik olarak tedavi edilir.

II.c. Ganglion Bloke Edici İlaçlar

Adrenal medullada ve parasempatik ve sempatik sinirlerin gangliasında nörotransmisyon, asetilkolin ile sağlanır. Postsinaptik membranlarda taşıyıcı, nöronal olan nikotinli asetilkolin reseptörünü aktive eder. Bu reseptör çeşidi aslında bir sodyum kanalıdır ve bunun aktivasyonu sodyum akışına ve membran depolarizasyonuna yol açar. Otonom ganglia seviyesinde bir farmakolojik müdahale otonom sinir sisteminin tüm bölümlerini engeller. Bu otonomik çıkışa spesifik olmayan blokaj daha çok geniş alanda etkiler verir. Ganglion bloke edici ajanlar vasküler sistemdeki sempatik tonu azaltmak için ilk başta geliştirilir ve dolayısıyla kan basıncını azaltır. Ancak, parasempatik ganglia da bloke edildiği için bu bölüm tarafından sinirle donatılan organlardaki yan etkiler bu ilaç türünün yaygın yan etkileridir: dispepsi, kabızlık, üriner retensiyon, gözde uyum kaybı ile birlikte siklopleji, cinsel disfonksiyon. Bu geniş alandaki istenmeyen etkilerden dolayı ganglia bloke ediciler klinik olarak nerdeyse hiç kullanılmamaktadır. Nöromusküler junksiyonda olduğu gibi nörotransmisyon da reseptör blokajı (depolarize etmeyen) ile veya (depolarize eden) reseptörlerin aşırı uyarılması ile engellenebilir. Düşük dozlarda alkaloid nikotin, adrenal medulladan ganglia ve adrenalin salınımını uyarır. Yüksek dozlar postsinaptik membranın sürekli depolarize olmasına neden olur ve dolayısıyla nörotransmisyonun inaktif olması sonucunu doğurur. Klinik olarak kullanılan tüm ganglia bloke ediciler depolarize etmeyen çeşitten sempatik aminlerdir: trimetafan, heksametonyum ve mekamilamid.

Trimetafan reseptörün asetilkolinin bağlandığı yerde bloke ederken, heksametonyum kullanıldığında inhibisyon sodyum kanalında gerçekleşir.

Kuaterner amin heksametonyum veya sülfür içeren trimetafan gibi sürekli olarak pozitif yüklü ganglion bloke ediciler kan-beyin engelini aşamazlar, dolayısıyla merkezi yan etkilerden yoksundurlar. Diğer taraftan, mekamilamid, kolaylıkla merkezi sinir sistemine girer ve sakinliğe, titremeye ve akıl bozukluğuna neden olduğu gözlemlenmiştir. Aynı nedenden dolayı sadece mekamilamid ağızdan uygulanabilir. Bu günlerde, ganglion bloke edenlerin kullanımını sınırlayan, geniş spektrumlu ve oldukça spesifik kan basıncını düşüren ilaçlar vardır. Hipertansiyon acil durumları, beyin cerrahisinde kontrol edilen hipertansiyon ve akciğer ödemi tedavisi dışında otonom ganglianın farmakolojik olarak bloke edilmesinin klinik olarak yararlı olduğu başka durum yoktur.

II.d. Nöromusküler Bloke Edici İlaçlar

Otonom gangliadaki nöromusküler transmisyon ve parasempatik hedef organlara benzer olarak, asetilkolin, nöromusküler junksiyonun taşıyıcısıdır ve motonöronlar ile iskeletsel kas hücreleri arasındaki aktarıcıdır. Reseptörler nikotinli çeşittendir ve ganglia ile sodyum kanallarındaki gibilerdir. Reseptörün aktivasyonu sodyumun geçirgenliğini artırır ve dolayısıyla postjunksiyonel membranın depolarizasyonuna neden olur. Benzer olmasına rağmen reseptör, bu seviyede tesirli olan çeşitli ilaçlara karşı duyarlılığın farklı olmasından anlaşıldığı üzere, nikotinli asetilkolin reseptörün nöronal çeşidi ile aynı değildir. Bu özel reseptör çeşidi nikotinli asetilkolin reseptörünün musküler çeşidi olarak kabul edilir.

Buna ek olarak, otonom sinir sistemindeki transmisyon ile arasında da önemli farklılıklar vardır. İskeletsel kasın kasılabilme aktivitesi onun sinirle donatılmasına bağlıdır. Bazal ton yoktur ve sinirle donatımda bir eksiklik iskeletsel kas fonk-

siyonun tamamen yitirilmesi ile aynı anlama gelir. Parasempatik sinir sisteminin hedef organlarına zıt olarak iskeletsel kas hücrelerinin nöron ve kas hücresi arasındaki bağlantısı olan uç tabakada sadece asetilkolin reseptörleri vardır ve hücre yüzeyinin geri kalanı ise taşıyıcıya karşı duyarlıdır. Asetilkolin salınımı, ya potensiyel etkime ve daralmayı uyarmak için eşğin üstünde ya da hiçbir kasılma olmadan eşğin altında olan postjunksiyonel depolarizasyona neden olur. Parasempatik hedef organların gerçekleşmiş reaksiyonlarına zıt olarak bu bir 'ya hep ya hiç' transmisyonudur.

Parasempatik ve ganglionik nörotransmisyon da olduğu gibi yok edici asetilkolin esteraz enzimi serbest taşıyıcı yoğunluğunu etkili olarak azalttığı postsinaptik membranda da vardır.

Nöromusküler junksiyon seviyesinde nörotransmisyon, ya reseptörü aktive etmeden bağlandığı yerde asetilkolin ile yarışan antagonist ile ya da reseptörün aşırı uyarılmasına neden olan agonist ile farmakolojik olarak bloke edilebilir ve dolayısıyla transmisyonun blokajı ortaya çıkar.

Nöromusküler bloke edici ajanlar iskeletsel kas aktivitesini azaltmada faydalıdır. Asıl indikasyon, genel bayıltıcılar musküler tonu azaltamadıkları zaman ameliyatta gerçekleşir. Ayrıca, bu ilaçlar zehirlenme ve strikkin intoksikasyonu gibi yüksek motor aktivitesine neden olan hastalıklarda veya clostridium tetani enfeksiyonunda da faydalıdır. Bir diğer indikasyon psikiyatride elektroşok tedavisi alan hastalarda yardımcı tedavidir.

İki ön koşul unutulmamalıdır. Nöromusküler bloke edici ilaçlar yoğunluğa bağlı olarak respirasyon (soluk alma) için gerekli olanlarda dahil tüm iskeletsel kasları engeller. Eğer bu kaslar bu ilaçlar

tarafından paralize edilirse analeptikler gibi merkezi veya çevresel sinir uyarıları faydasız olduğundan suni teneffüs uygulanmalıdır. Ayrıca, etkin nöromusküler blokaja maruz kalmış kişinin rahatsızlığını tamamen belli edememesine rağmen bilincinin yerinde olup olmadığını ve acı çekip çekmediğini fark edebilmek önemlidir.

II.d.1. Depolarize Olmayan

Nöromusküler Bloke Edici Ajanlar

Depolarize olmayan nöromusküler bloke edici ajanların en bilinen örneği Güney Amerikalı Kızılderililerinin avcılıkta zehir olarak kullandığı alkaloid D-tüboküarindir. D-tüboküarine karşı duyarlılık değişkendir ve bu kişiye göre doz ayarını önemli kılar. D-tüboküarın histamin salınımına neden olabilir ve bu, intübasyon ile engellebilecek olan, kan basıncında hızlı bir düşüş, salya ve mukus salgınlmında artış, larinjeal ve bronkospazmlar gibi sonuçlar ortaya çıkarabilir. Alerjik bronşiyal astımı olan hastalarda bu ilacın kullanımı engellenmelidir. Ganglion bloke edici özelliklerinden dolayı D-tüboküarın histaminden bağımsız olarak kan basıncının düşmesine neden olabilir.

Rekabetçi faaliyet şekline göre depolarize olmayan nöromusküler bloke edici ilaçların etkisi neostigmin gibi bir esteraz inhibitörü kullanarak asetilkolinin yoğunluğunun artması ile giderilebilir. Bu ya ameliyat sonrası paralizisi sona erdirmek ya da bu tip ilaçlar ile oluşan indikasyon durumunda yapılır.

Sentetik bileşenler pankuroniyum, vekuronium, atrakurium ve gallamindir. Klinik olarak kullanılan bu sınıftaki tüm ilaçların en azından bir kuaterner amin kısmı vardır ve sürekli olarak pozitif yüklüdür. Bu durum bu ilaçların kan-beyin engelini aşmasına ve ağızdan tedavi sonrası kullanımına engel olur.

II.d.2. Depolarize Olan Nöromusküler

Bloke Edici Ajanlar

Nöromusküler bloke edici ilaçların ikinci grubu depolarize olan çeşittir. Bu maddeler asetilkolindeki iki molekülün yapısına benzerdir. D-tüboküarine zat olarak bunlar reseptörü bloke etmez, aktive eder. Bunların reseptördeki ve sinaptik yarıdaki turnoveri asetilkolininkine göre daha yavaş gerçekleştiği için, reseptörler aktive edilmiş ve postjunksiyonal membran depolarize durumda kalırlar. İskeletsel kas hücrelerinin eksitasyon-kontraksiyon bağlantısı repolarizasyon ve kas gerilimini tutmak için tekrar tekrar uyarılmaya gereksinim duyduğu için flasid paralizisi ortaya çıkar. Bu durumda bundan başka aktiveleştirme mümkün değildir ve dolayısıyla sistem bloke olmuştur. En çok bilinen depolarize eden nöromusküler bloke edici susinilkolindir. Bu spesifik olmayan esterazlar tarafından hidroliz edilebildiği için D-tüboküarinden daha kısa süre etkili olur. Bu ya kısa süreli uygulamalarda ya da zaten kontrol altına alınmış olan infüzyonlarda faydalıdır.

Ganglion uyarılmasından dolayı ortaya çıkan yan etkiler dezavantajlardır: taşikardiden sonra gelen bradikardi ve kan basıncında artış. Tüm iskeletsel kasların genel depolarizasyonu, ani kalp durması riski ile birlikte serumdaki potasyumda geçici artışa neden olur. Sinirsel hasarı, nöromusküler hastalığı, yanığı, yeni meydana gelmiş yarası veya böbrek yetmezliği olan hastalarda hiperkalemi riski daha fazladır. Susinilkolin intraoküler baskıyı artırabilir, yani göz ameliyatında bu çok dikkatli kullanılmalıdır. Susinilkolinden sonra tüm kas hücrelerinin genel olarak aktivasyonundan dolayı ortaya çıkabilecek olan kas ağrısından dolayı bazı hastalar sıkıntı çeker. Bu ameliyat sonrası ağrıyı, düşük dozda D-tüboküarinin, susinilkolinin dozunun artırılmasının gerekliliğine rağmen etkili bir şekilde engellediği görülmüştür.

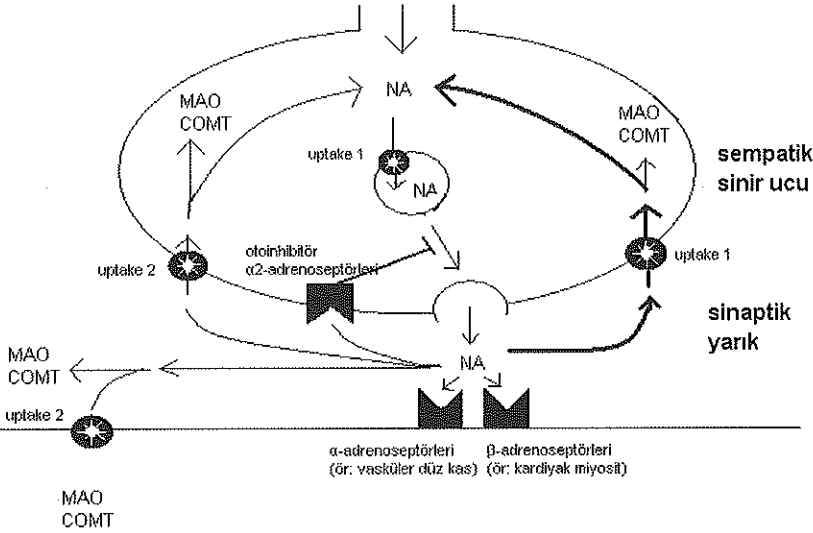
Sonradan edinilmiş veya kalıtsal olarak spesifik olmayan esterazın disfonksiyonu ile ilişkili olarak bazı hastalar susinilkoline karşı aşırı duyarlıdır. Yok etme hızının gerilemesi daha etkili ve uzun süre devam eden faaliyete neden olur.

III. SEMPATİK SİSTEM

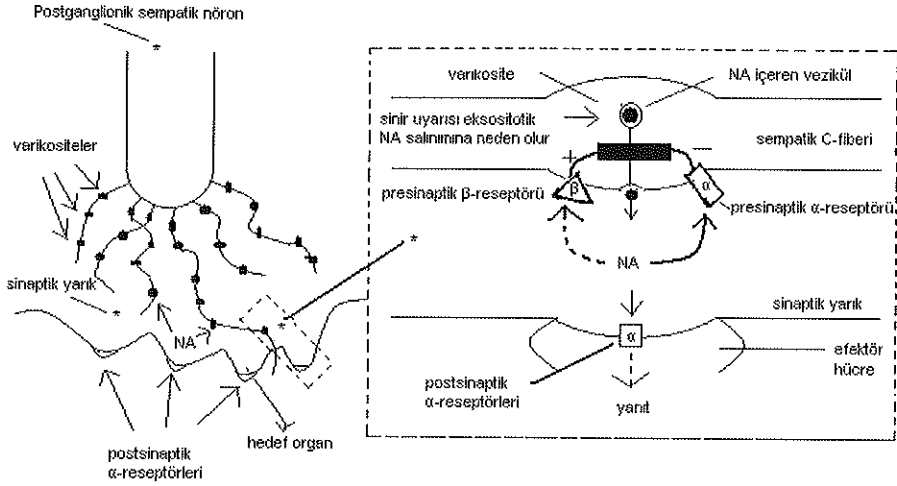
Yukarda belirtildiği gibi eferent sempatik fiberler spinal korddan (T1-L3), uyarımın hedef organa ulaşmadan önce ikinci bir nörona iletilmesi gerektiğinden, preganglionik nöronlar olarak ayrılırlar. Birinci sempatik nörondan ikinciye olan bu transmisyon ya prevertebral olarak servikal gangliada ya da paravertebral olarak sempatik ganglion zincirinde

gerçekleşir. Birçok sempatik sinirin gangliası, parasempatik sinirlerdeki gibi, hedef organa yakın veya hedef organın içindedir. Bu özellikle gutta böyledir (çölyak ganglion, süperiyör mezenterik ganglion, inferior mezenterik ganglion).

Postganglionik sempatik nöronların distal uçları birçok küçük gruba ayrılır. Bu sinir uçları hücrede varikosite denilen tekrar eden genişlemeler ile sefedin kulçıklarına benzer. Bu yapılar da nörotransmitter veziküllerde saklanır. Özel postganglionik sempatik nöronun uyarılması taşıyıcının çeşitli ve farklı bölgelere salınımına neden olur. adrenerjik sinaps sematik olarak Şekil 1.2'de gösterilmiştir. Sinir aktivitesi ile endojen nörotransmitter noradrenalin ve varikositelerden de adrenalin salınır. Noradrenalin ve adrenalindüzyon yolu ile hedef organın hücre



Şekil 1.2: Adrenerjik nörotransmisyonun şematik gösterimi. Hedef organa bağlı olarak, postsinaptik, G-proteinin bağlı reseptörler, α_1 -, α_2 - ve β_1 -adrenoseptör alt çeşidindedir. Presnaptik α_2 -adrenoseptörü inhibitoryotransmisyonu artırır. Transmitter noradrenalinin (NA) hakim ayrılma yolu noradrenalinin nöronal reuptake'dir (uptake 1, $> = 90$).



Şekil 1.3: Adrenerjik sinapsın şematik gösterimi. Sinir aktivitesi endojen nörotransmitter noradrenalin (NA) ve varikositelerden de adrenalin salar.

membranındaki postsinaptik adrenoseptörlere ulaşır. Şekil 1.3'de adrenerjik nörotransmisyon gösterilmiştir. Hedef organa bağlı olarak, postsinaptik, G-proteinin bağlı reseptörler, α_1 -, α_2 - ve β_1 -adrenoseptör alt çeşidindedir. Noradrenalin (NA) taşıyıcısının hakim ayrılma yolu sinirsel uptakedir. Postsinaptik reseptörlerin uyanılması ya endojen nörotransmitter ile ya da sentetik agonist ile ortaya çıkar, yani, klasik reseptör teorisine göre, 'uyarım'ı başlatan agonist reseptör kompleksi oluşur ve sonuç olarak fizyolojik veya farmakolojik bir etki doğurur. Bu uyarımın intraselüler efektörleri uyardığı farzedilir. Membrandaki α -adrenoseptörleri (bkz. Şekil 1.3) endojen noradrenalin ve ayrıca eksojen agonistler tarafından aktive edilirler, bunların blokajı her sinir uyarısı için bir miktar transmitter noradrenalin salınımına olanak tanırken, bu adrenoseptörler noradrenalin salınımını engellenmesine neden olurlar. Presinaptik bölgelerde esas olarak α_2 - ve β_2 -adrenoseptörleri bulunur. Damarlardaki postsinap-

tik bölgelerde α_1 -, α_2 - ve β_2 -adrenoseptörlerinin varlığı ve fonksiyonel uygunluğu ispat edilmiştir. İskeletsel kastaki nöromusküler junksiyon ile karşılaştırılırsa taşıyıcı için difüzyon uzaklığı sinaptik yarığa daha fazladır.

Ayrıca, hedef hücrenin membranı junksiyonun olduğu bölgede özelleşmiş değildir, tüm yüzeyde reseptörleri vardır. İskeletsel kas hücrelerinin 'ya hep ya hiç' tepkisine zıt olarak sempatik hedef hücrenin taşıyıcıya tepkisi yoğunluğa göre oransal veya derecelidir.

III.a. Katekolaminler

Sempatik sinir sisteminin nörotransmitterleri katekolaminlerdir: kan dolaşımı ile hedef organa ulaşması gereken noradrenalin (daha çok çevresel sinirlerin uçlarında ve merkezi sinir sisteminde), adrenalin (daha çok adrenal medullada) ve dopamin.

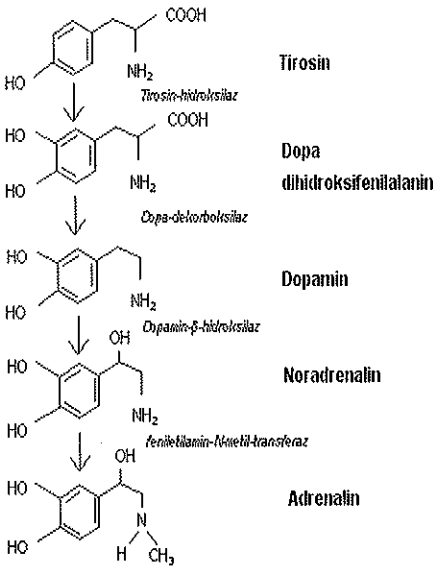
III.a.1. Noradrenalin ve Adrenalin

Hem noradrenalin hem de adrenalin L-trosin aminoasidinden sentez olurlar (Şekil 18.4'e bakınız). Aksonda ve adrenal medullanın glandüler hücrelerinde L-trosin enzimatik olarak L-dopaya hidroksillenir ve dopamine dekarbonillenir. Daha sonra dopamin veziküller tarafından alınır. Siyah maddedeki (substantia nigra) özel fiberler gibi bazı nöronlarda daha fazla işlem gerçekleşmez ve dopaminler taşıyıcı olarak çalışırlar. Postganglionik sempatik nöronlarda ve adrenal medullada yan zincirde bir hidroksil grubu daha katılır ve noradrenalin oluşturur. Adrenal medullanın glandüler hücreleri N-metilasyonu ile noradrenalin adrenaline dönüştürürler. 500-900 nm çapındaki bu veziküllerin membranları Golgi aygıtından çıkar ve hücre gövdesinden sinir uçlarına kadar taşınmaları gerekir. Adrenalin ve noradrenalin bu veziküllerde yüksek yoğunlukta ve

muhtemelen spesifik proteinlere (kromograninler) ve ATP'lere bağlı olarak saklanırlar.

Uyarılmamış bölgede elektrostatik kuvvet vezikül membranlarının en dıştaki hücre membranı ile birlikte erimesini engeller. Eğer en dıştaki hücre membranı aksiyon potansiyeli ve (adrenal medulladaki) asetilkolin ile depolarize edilmişse, elektrostatik itme pozitif yüklü iyonlar, muhtemelen kalsiyum, tarafından nötrale edilir ve veziküller dıştaki hücre membranı ile erirler ve sinaptik yarığa özlerini salarlar.

Birçok ilaç bu granüllerin eksositoz boşaltımı ile etkileşime geçebilirler. Veziküler membran sitozola kaldırılır ve tekrar kullanılır. Bu katekolamin salınımı, α_2 -alt çeşidinden presinaptik inhibitör otoreseptörleri tarafından düzenlenir. Bu negatif destek, hedef organı aşırı noradrenalin salınımına karşı korur ve bu salınım bölgesinden çok miktarda taşıyıcının kaçmasını engeller ve dolayısıyla sistemik etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Sempatik sinir uçarındaki diğer presinaptik inhibitör reseptörler, muskarinik asetilkolin reseptörleridir. Fizyolojik olarak en azından dört alt çeşit bulunmaktadır: G proteini ile bağdaşmış reseptör süperalesine mensup olan α_1 -, α_2 -, β_1 ve β_2 -adrenoseptörü. α_1 - ve α_2 - alt çeşidinden olan adrenoseptörler genellikle postsinaptik membran üzerinde birlikte bulunurlar. β_2 -adrenoseptörü sinaptik yarığın biraz uzağında bulunurlar, ancak β_1 -adrenoseptörü bu yapının yakın çevresindedirler. Farklı adrenoseptör alt çeşitlerine farklı duyarlılık gösteren birçok semptomimetikler sempatolitikler vardır. Bu dikkate değer bir terapötik uygunluktur. Agonistik taşıyıcılarda adrenoseptörlerin bulunduğu yer, iki farklı mekanizma (ya adenilat siklaz ve fosfolipaz C gibi enzimler üreten intraselüler ikinci haberci ile etkileşim ya da iyon



Şekil 1.4: Noradrenalin ve adrenalin biosentezi

kanalları ile doğrudan etkileşim yolu ile) ile aktif hale gelen G-proteinleri ile etkileşimine neden olur. Adenilat siklazın bir ürünü olan 3'-5'-siklik adenozin monofosfat (cAMP) birçok selüler süreçte bulunan bir taşıyıcıdır. Bu, fosfat gruplarını proteine ileten proteinkinaz A'yı aktive eder. Enzimlerin fosforlanması mesela onların metabolik aktivitesini değiştirir. Kardiyak kalsiyum kanalları da proteinkinaz A'nın substratıdır; katekolaminlerde pozitif inotropik etkiye katkı yapan fosforlanmış kanalın açık durumda bulunma olasılığı daha yüksektir. cAMP'nin asıl intraselüler yoğunluğu adenilat siklazın üretiminin ve teofilin veya amrinon gibi farmakolojik müdahaleler için hedef oluşturan fosfodiesteraz enziminin indirgenmesinin sonucudur.

α_1 -adrenoseptörünün intraselüler sinyal iletimi fosfolipazın G-protein bağımlı aktivasyonu ile oluşur. Bu enzim fosfatidilinositolü inositol-1, 4-5-trifosfat (IP₃) ve diasilgliserole (DAG) ayırır. Düz kas tonunun artmasına veya veziküllerdeki hormonların serbest hale geçmelerine yol açan IP₃ intraselüler kalsiyum salınımının güçlü bir indüktörüdür. Eksositoz tarafından salınan noradrenalin sadece difüzyon ile dağılır. Taşıyıcıların aslında sadece küçük bir kısmı postsinaptik membrana ulaşır ve spesifik reseptörlere bağlanır. Diğer bir kısım ise kılcak damarlar aracılığı ile sinaptik yarıktan ayrılır ve hedef hücreler (uptake 2) enzimatik olarak metabolize edilir. Öbürlerinden çok daha fazla taşıyıcı (%90) taşıyıcıyı salan nöron tarafından yakalanır (uptake 1 veya nöronal reuptake). Aksondaki noradrenalin tekrar kullanılmak üzere yine veziküllerde saklanır. Sempatik sistemin mevcut tonusu bu mekanizmaların dengesidir. Kokain, dolaylı semptomimetikler ve trisiklik antidepresanlar gibi her hangi bir farmakolojik müdahale sempatik aktivitede değişikliğe neden olur.

Birçok adrenoseptör alt çeşitlerindeki ligandların son derece spesifik yapısal özelliklerine karşın reuptake mekanizmalarında (akson ve veziküllerdeki) daha az ayırım vardır. Fenil halkasındaki hidroksilsiz bileşkerlerin adrenoseptörlere karşı birleşme eğilimi yoktur ancak reuptake mekanizmaları için substrat olarak çalışırlar, dolayısıyla noradrenalin ile rekabet halindedirler ve sonuç olarak snaptik yarıktaki yoğunlukları artar. Bu mekanizmayla sempatik tonu artıran ilaçlar dolaylı semptomimetikler olarak adlandırılırlar (örneğin; tiramin, efedrin, amfetamin)

Adrenalin ve noradrenalin spontane oksidasyona maruz kaldıkları sulu çözeltilerde dayanıksızdır. *In vivo* bu mekanizma sadece katekolamin fazlalığının olduğu patofizyolojik koşullar altında gereklidir, çünkü ketakol-O-metiltransferaz (COMT) ve monoaminoksidadaz enzimleri fiziksel miktarlarla taşıyıcıyı inaktif hale getirirler. MAO enziminin terapötik amaçlarla seçilerek uygulanabilen A ve B olarak iki alt türü vardır (moklobemid ve selegilin).

Noradrenalin sadece sempatik sinir uçlarında değil adrenal medullanın glandüler hücrelerinde de bulunmaktadır. Medulladaki noradrenalinin içeriği glandin (bezenin) ve türlerinin fonksiyonel durumlarına bağlıdır. Noradrenalin her zaman adrenalinin prekürsörüdür. Merkezi sinir sisteminde noradrenalinin yoğun olduğu bölgeler vardır: hipotalamus ve vejetatif merkezler.

Adrenalin, adrenal medulladan salınan en temel hormondur. Bu yapıdaki sempatik sinir sisteminin postganglionik nöronu olan glandüler hücreler ise ikincidir. Ayrıca, adrenalın birçok dokudaki kromafin hücrelerinde de bulunur. Noradrenalinin fonksiyonunu daha iyi anlamak için bu maddenin nöronal taşıyıcı olarak sadece sinirle donatılmış olan yapıları

etkilediği, mesela genellikle bölgesel olarak etkili olduğu, bilinmelidir. Bu etkiler, ışık şiddetinde azalma ile pupillerin büyümesi, çevresel rezistansın azalması dolayısıyla kan basıncının azalmasından kaynaklı olarak kalp hızının artması, derideki küçük kan damarlarının, çevre ısının düşmesi sonucu sıcaklık kaybının azalması için daralması, *musculus dilatator*'un aktivasyonlarıdır.

Buna karşın, adrenalin kan dolaşımına salındığı için genellikle genel bir yanıt verir. Reaksiyonların tüm örneklerinin ortak özelliği fiziksel koşullardaki artıştır: kan basıncının artar, bronşlar genişler ve kas aktivitesi için gerekli olan substratlar (glukoz, serbest yağ asitleri) harekete geçer, bellek ve duyular keskinleşir. Gastrointestinal organlar gibi özellikle gerekli olmayanların fonksiyonları azalır. Performansa artışa gerçekten veya hayali olarak gereksinim duyulduğunda adrenalin salınımı her zaman artar. Bu mekanizma fiziksel aktiviteyi desteklediğinde önemlidir ancak zihinsel olarak stres yaratıldığında zararlı olabilir. Zihinsel olarak stresin ortaya çıkması otonom fonksiyonların akli durumdan etkilenmesinin bir örneğidir. Patolojik sonuçları ile birlikte adrenalin salınımının bir diğer mekanizması da tütün kullanımınıdır.

Birçok organda perfüzyonun azaltılabilmesine rağmen, noradrenalin ve adrenalin kan basıncını artırır. Noradrenaline zıt olarak adrenalin α ve β_1 ve β_2 -adrenoseptörünü uyardığı için, adrenalinin vasküler etkileri noradrenalininkine göre daha kompleksdir. Splanknik bölge gibi birçok damar yatağında ve deride α -adrenoseptörleri tarafından uyarılmış vazokonstriksiyon hâkimdir. Ama aktif iskeletsel kaslar gibi diğerlerinde, β -adrenoseptörleri tarafından uyarılmış vazodilasyon kan akışını hızlandırır. Adrenalin miktarının düşük miktarda olması durumunda diastolik değerler yükselmeden sadece kan basıncı

yükselir. Katekolaminler antialerjik özellikleri açısından önemli olabilen vasküler endoteliumun permeabilitesini (geçirgenliğini) azaltabilirler.

Noradrenalinin bir miktar daha az etkili olmasına rağmen, adrenalinin ve noradrenalinin kalpte yarattıkları etki niteliksel olarak benzerdir. β_1 -adrenoseptörleri kalpte hâkim olan alt çeşittir. Sinüs ritmi ve ikinci pacemaker artırılmıştır (pozitif kronotropi), eksitabilite artırılmıştır (pozitif batmotropi), ve sinyal yayılma hızı artırılmıştır (pozitif dromotropi). Ventiküler fibrilasyon ortaya çıkana kadar adrenalin ekstrasistollerin artan dozları ile düzensizlik ilerler. Kardiyak areste adrenalin pacemaker aktivitesini uyarabilir. Atrium ve ventrikül kasılmalarının baskısı, kasılmanın sürekliliğinin azalmasına rağmen, artırılmıştır (pozitif intropi). Kalbin oksijen tüketimi katekolaminler tarafından orantılı olandan daha fazla artırılmıştır, yani kalp daha verimsiz ama daha fazla çalışmaktadır. Yüksek riskli koroner sistemi olan hastalarda kalbin oksijen ihtiyacındaki artış adrenalinin fizyolojik yoğunluğunun artmasından bile kaynaklansa angina pectoris kalp krizine neden olabilir.

Bronşta düz kas hücrelerinde β_2 -adrenoseptörleri hakimdir. Dolayısıyla, adrenalin nendenen (histamin, asetilkolin, kininler, prostanoidler) bağımsız olarak daralmış bronşlarda genişlemeyi başlatabilirken, noradrenalinin musküler tonu neredeyse hiç etkileyemez. Adrenalinin bu etkisi bronşiyal astımın tedavisinde terapötik olarak kullanılabilir. Bölgesel aerosol uygulaması sistemik uygulamaya göre daha az yan etkisi olduğundan ve ayrıca mukozal genişlemenin azalmasını sağlaması açısından, genelde daha faydalıdır.

Midriyazis α_1 -adrenoseptörü aracılığıyla irisinin pupil dilatör kasının çapının daralmasına neden

olur. Ayrıca, β -adrenoseptör uyarılması intraoküler baskıyı artıran göz salgısının üretimini artırırken, bu reseptör alt çeşidinin aktivasyonu bu salgının akışının artmasına neden olur. β -adrenoseptör antagonistleri (β -bloke ediciler) glakom tedavisinde kullanılabilirler.

Adrenalin ve noradrenalin hem α_1 - hem de β -adrenoseptörün uyarılmasıyla peristaltik hareketi ve intestinal düz kas frekansını azaltır. İntestinal pleksustaki presinaptik nöronlardaki α_2 -adrenoseptörü asetilkolin gibi aktive edici taşıyıcıların salınımını azaltır.

α - ve β -adrenoseptörler aracılığıyla, katekolaminlerin insan rahmi üzerindeki etkisi onun fonksiyonel durumuna bağlıdır. Hamilelik döneminde β_2 -adrenoseptörlerin uyarılması rahim tonusunu azaltır ve bu etki terapötik olarak kullanılabilir. β_2 -adrenoseptör agonistleri takolitik olarak kullanımdadır. β_2 -adrenoseptörleri mesane duvarında gevşetmeye neden olurken, sidik torbası kısmında ve üretral büzgende kasılmaya yol açan α -adrenoseptörleri vardır. Ejakülasyon α -adrenoseptörleri tarafından düzenlenir. Katekolaminler intermediyer metabolizmada daha önce bahsettiğimiz bir etki bırakırlar. β -adrenoseptörleri plazma glukozunda ve serbest yağ asidi seviyesinde artışa neden olan lipoliz ile glikojenolizi ortaya çıkarırlar. Egzersiz sırasında plazmadaki potasyumun artmasını engellemesi açısından önemli olan β -adrenoseptörleri hücrelerde potasyum uptakeine neden olur ve dolayısıyla plazmadaki potasyum yoğunluğunu azaltır.

Birkaç hormon sistemi sempatik taşıyıcıların kontrolü altındadır. İnsülin salınımı β - tarafından artırılır ve α_2 -adrenoseptörü tarafından engellenir. Aynı durum, β_1 -bloke edicilerin terapötik etkisi için

linik anlam taşıyan renin için de geçerlidir. Bundan başka hedef sistemleri, bu sistemlerin fizyolojik geçerliliği tam olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen, paratiroid hormon, kalsitonin, tiroksin ve gastrindir.

Çok çeşitli fizyolojik fonksiyonları yüzünden katekolaminler çeşitli indikasyonlarda klinik olarak kullanılabilirler. Ancak, spesifik etkiler çok yaygın olarak istenmeyen etkilerle ilişkilidir. Kişisel duyarlılık çok değişken olmasına rağmen katekolaminler çok etkili ilaçlardır (1mg dozu zehirlidir).

Bölgesel olarak uygulandığında yüzeye yakın arterler büzülürler ve dolayısıyla açık yaraların kanamaları ve ağız ve burundaki gibi mukozun genişlemesi azalır. α -adrenoseptör ile oluşan etki sistematik olarak vazodilasyon sonucu oluşan dolaşım şoku olan hastalarda kullanılabilir.

Noradrenalin değil, ama adrenalin, bu bölgede düz kas üzerindeki dilator etkiler β_2 -adrenoseptörleri aracılığıyla ortaya çıktığı için, bronşiyal astım tedavisinde kullanılabilirler. Ayrıca, hava yolu resistansı ile oldukça ilişkili olan mukozun genişlemesi β -adrenoseptör aktivasyonu ile azaltılır. Bu indikasyonda, dolaşım ile ilgili daha az yan etkisi olduğu için β_2 -mimetikleri faydalıdır.

Katekolaminlerin klinik olarak kullanımında birçok kontra-indikasyon vardır. Hipertiroidizm, kaibin sempatik taşıyıcılara karşı olan duyarlılığının anormal olarak artışı ile birlikte ortaya çıkar. Aterosklerotik riski olan koroner dolaşım, katekolaminlerin neden olduğu oksijen ihtiyacındaki oransız artışa karşı yeterli kanı sağlayamayabilir. Kan basıncında ani bir artış genel aterosklerosis olan hastalarda vas-küler ruptüre neden olabilir.

Katekolaminler lokal anestezi ile birlikte verildiğinde parmaklarda, ayak uçlarında, peniste, burunda ve kulaklarda kangrene neden olabilir. Bu bölgelerde lokal anestezi vazokonstriktif katkı maddesi olmadan yapılmalıdır.

III.a.2. Dopamin

Dopamin, noradrenalin biyosentezinde bir ara maddedir. Ayrıca, kendi başına aktif bir taşıyıcıdır: bazal gangliada (kuyruklu nükleus), nükleus accumbensde, olfaktör tüberkülede, amigdalin merkezi nükleusunda, median eminansta ve frontal korteksin bazı bölgelerinde. Bu, örneğin, ekstrapiramidal sistemde ve emezin merkezi düzenlemesinde fonksiyonel olarak önemlidir. Çevresel spesifik dopaminlerde motilitenin azalmasının sağlandığı üst gastrointestinalkanalda, splanknik ve renal arterlerin vasküler düz kas hücrelerinde reseptörler (D_1 -reseptörleri) bulunabilir. Spesifik D-reseptörleri üzerindeki etkisine ek olarak, daha yüksek yoğunluklarda dopamin α - ve β -adrenoseptörlerini de aktive eder. Klinik profili adrenalin ve noradrenalininkinden farklı olduğu için azaltılmış böbrek perfüzyonu ile birlikte dolaşım şoku olan durumlarda dopaminin özel indikasyonları vardır. Dopamin doza bağlı olarak bulanrıya, kusmaya, taşiaritmiye ve çevresel vazokonstriksiyona neden olabilir.

III.b. Sempatomimetikler

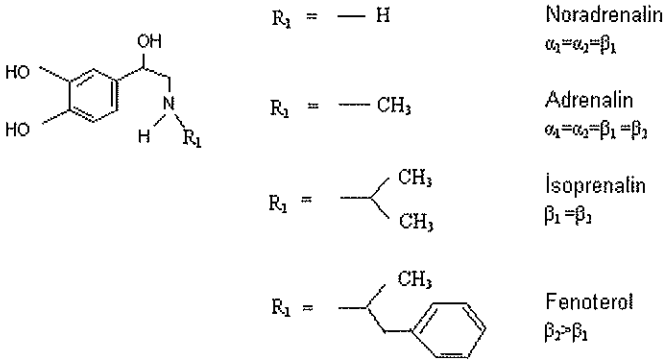
Sempatomimetikler, katekolaminlerin fenilalkamin yapısına benzeyen ilaçlardır ve adrenalinde ve noradrenalinde benzer etkilere neden olurlar. Moleküler mekanizmalarına göre doğrudan ve noradrenalinin salındığı ve/ya presinaptik sempatik aksondaki reuptakeini engelleyen, indirekt etki eden sempatomimetik ilaçlar vardır.

III.b.1. α -Sempatomimetikler

Fenil halkasındaki hidroksil grupları tüm adrenoseptörlerin aktivasyonu için bir önkoşuldur, eğer bu ikisi de yoksa, molekülün sadece indirekt sempatomimetik etkisi vardır (bkz. Şekil 1.5). İndirekt sempatomimetiklerin sadece α_1 -, α_2 - ve β_1 -adrenoseptör aktivitesi vardır, çünkü bunlar sadece sinaptik yarıdaki noradrenalin yoğunluğundaki artış yolu ile etkili olabilirler. Eğer adrenalinin N-pozisyonundaki metil grubu daha uzun veya hacimli kısım ile değiştirilirse, molekül β -ile birleşme eğilimi kazanır ve α -adrenoseptörlere karşı birleşme eğilimini kaybeder. İzopropil kısmı β -adrenoseptörleri (izoprenalin) için zaten uygundur, daha büyük ornatıklar sadece β_2 -alt çeşidine bağlanmayı geliştirirler (örn: fenoterol). Hidroksil kısmın yokluğu ve yan zincire metil grubun katılımı, molekülü daha lipofilik ve dolayısıyla ağız uygulamasından sonra sisteme giriş becerisini ve kan-beyin engelini aşmasını artırır. Bu amfetamin çeşitten olan indirekt sempatomimetik ilaçlar için olan durumdur. Yan zincirdeki metil ornatık molekülü MAO tarafından indirgenmesine karşı korur, hidroksil grupların yokluğu COMT tarafından oluşturulan yok edici bir metabolizmayı engeller.

Diğer indirekt sempatik mekanizmalar, kortikosteroidler ve metanefrin tarafından noradrenalinin (reuptake 2) ekstra nöronal reuptakeini ve moklobemid veya tranilsipromin gibi MAO'ların engellenmesidir.

İndirekt sempatomimetik ilaçlar sistemik veya bölgesel vazokonstriksiyonlar için klinik olarak kullanılabilirler. Mekanizma noradrenalinin yoğunluğunun artması olduğu için her zaman taşıkardi ve ekstrasistol gibi β_1 -adrenoseptör tarafından uyarılmış etkiler vardır. Aksonal veziküllerin yeterli miktarda



Şekil 15: Ornatiklerin katekolamin molekülü üzerindeki etkileri: fenil halkadaki hidroksil grupları tüm adrenoseptör alt çeşitlerine bağlanma eğilimi için zorunludur. Yan zincirdeki nitrojendeki ornatik ilgili adrenoseptör alt çeşidine bağlanma eğiliminin derecesini belirler.

tekrar dolması için noradrenalinin reuptake edilmesi gerekli olduğundan son zamanlarda kullanılan bir sempatik ilaç taşıyıcının tükenmesi ile etkinliğin kaybedilmesi sonucunu doğurmuştur. Kullanıma bağlı olarak etkinliğin kaybedilmesi olan bu fenomen, taşıfiksasi olarak adlandırılır. Bunların en çok lipofilik karakterinden dolayı katekolaminlere zıt olarak indirekt semptomimetikler merkezi sinir sistemine girebilirler. Mesela kortekste veya retiküler aktivasyon sisteminde adrenerjik transmisyonun merkezi uyanılması uyanıklık, tetiklik, yorgunluk hissinin kaybedilmesi, ruh halinin, inisiyatifin, özgüvenin yükselmesi, konsantre olma yeteneğinin, hazın ve zindelik hissinin artmasına neden olur. İştah gibi uyuma ihtiyacı da azaltılmıştır. Fiziksel performans ilerlemiştir. *Ephedra vulgaris*'ten bir alkaloid olan indirekt sempatik efedrin, *Catba edulis*'ten olan katinon ve norpseudeofedrin gibi eski zamanlardan beri psikostimülan olarak kullanılırlar. Norpseudeofedrin halen anoreksik bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Amfetamin ve bunun türevleri metamfetamin, fenmetrazin ve metilfenidat merkez etkili sempatik maddelerin diğer örnekleridir. Bun-

ların hepsi uyarıcı olarak ve doping amaçlı kullanılabilirler. Bunlar bağımlılık yapabilir ve adli tıpta ilaç tedavisindekinden daha önemli rol oynarlar.

Bu, özellikle *Erythroxyton coca*'dan alkaloid kokain için doğrudur. Kokainin etki etmesi için birçok mekanizma vardır: bu bir lokal anestetiktir, indirekt ve merkezi olarak etki eden bir semptomimetiktir. Bu salınan veya dışardan uygulanan katekolaminlerin etkisini artırır ama diğer indirekt semptomimetik ilaçların etkisini azaltır.

α_1 -, α_2 - ve β_1 - adrenoseptörü her zaman uyaran indirekt etkili maddelere zıt olarak indirekt etkili ilaçlar seçici olarak bazı özel alt çeşitleri mesela α_1 - adrenoseptörü aktive ederler. Bu gruptaki ilaçlar, fenilefrin, metoksamin, ksilometazolin, oksimetazolin veya nafazolin konjunktivit ve rinit tedavisinde konusal olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Mukozdaki küçük damarların daralması ile kan akışının azalması dekonjestan etkiye neden olur. İdrar retensiyonu gibi dolaşımla ilgili birçok yan etkiye değinildi. Merkezi olarak uygulanan şok

ve koma, büyük ihtimalle immatür kan-beyin engeli üzerinden merkezi sinir sistemine ilaçların sızması sonucu yeni doğan bebeklerde ortaya çıkmıştır. Özellikle oksimetazolin gibi α_2 -adrenoseptörü ile birleşme eğilimi gösteren maddelerin yüksek dozları hipotansiyonu engelleyebilir.

α_2 -adrenoseptörlerin aktivasyonu, merkezde vazomotor merkezlerinde ve çevresel olarak adrenerjik nöronların presinaptik aksonal membranında adrenerjik dışı akımın kontrolünde negatif destek olarak özellikle önemlidir.

Klonidin α_1 -ve α_2 -adrenoseptörlerin alt çeşidi olan bir agonisttir. Bu, sempatik tonusu azaltır ve dolayısıyla antihipertansif özellikleri vardır. Klonidin sakinliği, depresyonu ve ağız kuruluğu gibi çevresel yan etkiler uyurabilir. Trisiklik anti-depresanlar gibi spesifik olmayan α -adrenoseptörler bloke edici ajanlar, klonidinin antihipertansif etkisini azaltabilirler.

Metildopa, dopamin- β -hidroksilaz için yanlış bir substrattır ve bu α -metil-noradrenaline neden olur. Bu metabolit bir α -adrenoseptör agonisttir ve klonidin gibi merkezi olarak yönetilen sempatik tonusun azalmasına neden olur.

III.b.2. β -Sempatomimetikler

Adrenalin reuptake uygulamasının engellenmesi esasen bir α -adrenerjik etki iken, seçici bir β -adrenerjik etki bu gibi bir indirekt mekanizma ile elde edilemez. Tüm seçici β -sempatomimetikleri β_1 - ve β_2 - veya tüm alt çeşit reseptörleri doğrudan aktive ederler. Klinik olarak kullanılan ilk saf β -sempatomimetik yan zincirin N-pozisyonundaki metil kısmın isopropil-grubu ile değiştirilmesi haricinde adrenalinle yapısal olarak özdeştir. İsoopro-

terenol tarafından üretilen tüm etkiler (taşikardi, strok hacminde artış, vasküler resistansta düşüş, bronkodilatasyon ve hamilelikte uterus genişlemesi) ya β_1 - ya da β_2 -adrenoseptörünün salınımından kaynaklanır. İsooproterenolün metabolik etkilerinden adrenalininkine göre daha az bahsedilmiştir. Bronşiyal astımın indikasyonları, kardiyojenik veya septik şok, ani kalp durması ve premature doğumdur.

III.b.3. β_2 -Sempatomimetikler

Kalp dahil olmadan tüm inkasyonlarda β_1 -etkileri istenmemektedir. Dolayısıyla, seçici β_2 -sempatomimetiklerini geliştirmek için çaba harcanmıştır. Yan zincirin N-pozisyonundaki ornatinin bo-yutunu daha fazla artırarak (isopropilden fazla) ve fenil halkadaki hidroksil kısmın pozisyonunu değiştirerek β_1 - ya da β_2 -adrenoseptörlerine bağlanma eğilimi daha fazla olan maddeler ortaya çıkar: örneğin, orsiprenalin, salbutamol, fenoterol ve terbutalin. İsooproterenolden daha uzun süre etkili olan bu ilaçlar bronşiyal astım tedavisinde ve obstetriklerdeki uterin motilitesini engellemek amacıyla kullanılırlar. Kardiyak yan etkilerin önemli ölçüde azaltılmasına rağmen, bu β_2 -sempatomimetikleri ile tedavi sırasında metabolik etkiler ortaya çıkar: serbest yağ asitlerinin, glukozun ve ketonların plazma seviyesinin artması. Diyabetli hastalarda hiperglisemik ketoasidoz uygulanabilir. Tüm β_2 -sempatomimetikleri potasyum plazma seviyesini azaltırlar.

III.b.4. Tokolitikler

Ritodrin, geç doğumda tokolitik olarak kullanılan ilk β_2 -adrenerjik agonistiydi. Maternal, fetal kardiyovasküler ve metabolik parametreler dikkatlice gözlemlenirken, bu intravasküler olarak uygulanırdı. Terbutalin, salbutamol, izoksuprin

ve diğer maddeler bundan sonra tokolitik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar etkinin süresini metabolik stabilite ile uzatmak için geliştirildi, ancak yarılma ömrünün uzunluğuna rağmen β -mimetikler etkinliğini taşıflaksi yüzünden 48 saat içinde kaybetmekteydi. Sürekli uyarılma sonucunda reseptör yoğunluğundaki azalış bu fenomenin nedenidir. Kısa süreli etkili β -adrenoseptör agonistlerinin pulsatil uygulaması bu problemi çözebilir ancak, bu tip tedaviyle ilgili çok az deneyim vardır. Bu ilaçlar ağızdan verilmesine rağmen bu şekilde uygulandığında etkin olacaklarına dair çok az kanıt vardır. Erken doğum bu ilaçlarla 48-72 saat ertelenebilir. β_2 -mimetikleriyle tedavi ile ilgili temel problem bu agonistlerin ekstrauterin etkileridir. Uterin seçiciliğinin tam olmamasının nedeni bu ilaçların sürekli olarak β_1 -aktivitesi içinde olması ve β_2 -adrenoseptörlerinin diğer dokularda da bulunmasıdır. Dolayısıyla çevresel vazodilatasyonun bir sonucu olarak maternal hipertansiyon ve maternal ile fetal taşikardi, hastalarda belirgin rahatsızlık yaratan yaygın yan etkilerdir. Hepatik glikolizdeki artış insülin salınımının artmasına ve selüler potasyum geri alınmasına neden olur. Hipokalemi kardiyak disritime neden olabilir. Fetal hipoglisemi uzatılmış maternal hiperinsülinemiden kaynaklanabilir. Tuz-kaybittiren glukokortikosteroidler ile birlikte β -mimetikler, muhtemel ölümcül sonuçlarla beraber, pulmoner ödeme neden olabilir. Bu koşullarda yağ emilimi sınırlanmalıdır.

İndometazin gibi prostaglandin inhibitörleri de tokolitik olarak kullanılmıştır. Doğmamış çocuğun duktus arteriyozusun patensinin en azından son üç ay korunabilmesi için prostaglandin E_2 gerekli olduğundan bunların kullanımı en fazla 48 saatle sınırlandırılmalıdır. İntrakraniyal kanamanın insidansında ve yeni doğmuş bebeklerin nekrotize enterokolitinin indometazin alımında bir artış görülmektedir.

Anneye bakıldığında ise siklooksijenaz inhibitörlerinin tipik NSAID benzeri etkileri vardır; gastrointestinal kanama, bulantı ve baş ağrısı. Hiç değilse siklooksijenaz inhibitörleri ağızdan bakım tedavisinden sonra rektal destek olarak kullanılmıştır.

Magnezyum sülfat intravenöz olarak uygulanır ve genelde tokolitik olarak kullanılır. Etkinin mekanizması genellikle belirgin değildir ancak seryüklü seviyede kalsiyum ile rekabet halinde olması durumunu içerebilir. Magnezyum plazma seviyesini gözlemleyebilmek için böbrek yetmezliği olan hastalarda gerekli tedbirler alınmalıdır, çünkü bu divalent katyon böbrekler tarafından yok edilmektedir. Yeterli tokolizin gerçekleşmesi için nispeten yüksek plazma yoğunluğu gereklidir. Diğerlerine göre daha az olan yan etkiler solunum depresyonu, deprese olmuş refleksler, baş ağrıları, palpasyon ve annelerde deri kızarıklıkları ve kas gevşeklikleri ve nadiren de fetusta merkezi sinir sisteminin basılanmasıdır.

Yeni gelişmeler erken doğumun indüksiyonunda oksitosinin dahil olduğu durumlarda alternatif olabilecek olan oksitosin reseptör antagonistleridir. Olası yan etkiler annede bulantı, kusma ve baş ağrısıdır. Bu antagonistlerin doğmamış çocuklara etkisi henüz bilinmemektedir.

III.c. Sempatolitikler

Birçok patolojik koşul altında sempatik sinir sisteminin engellenmesi, vasküler rezistansın azalmasında ve kalp hızının yavaşlamasında olduğu gibi, terapötik olarak faydalıdır.

Sempatolitiklerin iki alt kategorisi vardır: direkt ve indirekt olarak etki eden mekanizmalar. Direkt sempatolitikler antagonistler olarak taşıyıcılarla

bağlanılacak yer için rekabet ederek adrenoseptörleri engelleme yolu ile etki ederler. Antisempatotik denilen dolaydı etki eden ilaçlar ise merkezi düzenlemeye veya sempatik taşıyıcı salınımının çevresel mekanizmalarına engel olur.

III.c.1. α - adrenoseptör bloke ediciler

α - adrenoseptörlerin engellenmesinin en temel indikasyonu kan basıncının artmasıdır. Prazosin, doksazosin veya terazosin gibi ilaçlar α - adrenoseptörleri selektif olarak bloke ederler ve bu arterlerin, küçük atardamarların ve venüllerin genişlemesiyle sonuçlanır. α_2 - aracılı otodestek kontrolünün değiştirilmeden olduğu gibi bırakılması gibi bu alt çeşit seçiciliği selektif olmayan fenoksibenzamin ve fentolamin gibi α_1 - , α_2 - adrenoseptör bloke edicilerle karşılaştırıldığı zaman, bu refleks taşikardi seviyesinin düşük olma nedeni olabilir. Fenoksibenzamin tüm α - adrenoseptör altçeşitleri için geri çevrilemez bir bloke edicidir. Etkisinin devam etme süresi reseptör proteinlerinin *de novo* sentezine bağlıdır. Alt çeşit seçiciliği olmayan ilaçlar genellikle feokromositoma gibi birleşme öncesi katekolamin salınımı ile ilişkili olan durumların tedavisinde kullanılmaktadır. α -bloke edici ilaçlar postüral hipertansiyona neden olabilirler. Bundan başka daha az görülen yan etkiler azaltılmış pupil dilatör tonu, adrenerjik terleme ve burun şişkinliğidir. İdrar kesesi büzgeni engellenmiştir ve bu ürün dolaşımına karşı daha az rezistansa yol açar. Bu etki üriner obstrüksiyon tedavisinde kullanılmaktadır.

III.c.2. β -adrenoseptör bloke ediciler

Bu gruptaki sempatolitikler β_1 - ve β_2 - adrenoseptör alt çeşitlerini engellerler. Bu mekanizma ile sempatik sinir sisteminin kalp ve metabolizma üzerindeki uyarıcı etkisi ve bunun düz kas üzerindeki engelleyici etkisi bloke edilir.

β -adrenoseptör bloke edici ajanlar veya β -bloke ediciler genellikle isopropilamin ile isoproterenol veya gibi bir yapıya veya tertiarı butilamin grubuna sahiptirler ve etil fenoksi kısım isopropanol temale bağlıdır. Ornatikler ilacın fizyokimyasal özelliklerini ve dolayısıyla farmakinetik profilini belirler.

Propranolol, labetalol, pindolol ve metoprolol gibi yüksek dozlarda katekolamine karşı duyarısız olan kardiyodepresan etkisine neden olan bazı maddeler membran stabilize edici ve lokal anestetik özelliklerine sahiptirler.

β -bloke ediciler için indikasyonların birçoğu β_1 -adrenoseptörü ilgilendirir. Bu alt çeşit kalpte hakimdir ve pozitif inotropi, kronotropi ve dromotropien gibi tüm kardiyak etkilere aracı olur. Temel indikasyonlar hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kardiyak aritmi ve bazı tür kalp yetmezlikleridir. Hem supraventiküler hem de ventiküler taşiaritmiklerin tedavisinde etkili olan β -bloke ediciler Vaughan-Williams sınıflandırmasına göre 2. sınıf antiaritmiktir. Bu ilaçlar eğer özellikle bir sempatik aktivitenin sonucu ise ektopik atışları azaltabilirler. Sotalol β -bloke edici L-isomerin rasemik karışımı ve 3. sınıf antiaritmik D-isomerdir. D-satolol kadar bu rasemik karışım da 3. sınıf antiaritmik olarak kullanılır.

Kardiyak indikasyonlara ek olarak β -bloke ediciler glokom tedavisinde de kullanılabilirler. Bu maddelerin sistemik ama ayrıca lokal olarak uygulanması intraoküler baskıyı azaltabilir. Bu etkinin mekanizması silyer cisim tarafından göz sıvısı üretiminin azalmasıdır. Lokal olarak uygulanmasına rağmen, β -bloke ediciler hassas kişilerde sistemik yan etkilere sebep olacak kadar yeterli miktarda emilebilirler.

Hipertiroidizm özellikle kalpte gelişmiş sempatik aktivite ile karakterize edilirler. Bu koşullar altında β -adrenoseptörlerin saluter olarak engellenmesi her tür β -bloke edici tarafından başarılabilir. Klinik olarak kullanılan bazı maddeler tiroksinin (T₄) aktif 3,5,3'-triiodotironine dönüşümünü (deiyodinasyon) azaltabilirler. Bu etkiler özellikle tiroid krizinin tedavisinde faydalı olabilir. β -adrenoseptör bloke edici (-)propranolol engellemezken, rasemik propranolol durumunda (+)-isomerin deiyodinasyona engel olduğu görülmüştür.

β -bloke ediciler tarafından tedavi edilebilecek migren, tremorun bazı çeşitleri ve alkolden uzaklaşma sendromu gibi birçok nörolojik bozukluk vardır. Anksiyetenin somatik belirtileri β -adrenoseptör blokaja oldukça iyi cevap verirler. B-alt çeşidi seçiciliğiyle beraber β -bloke ediciler ekstrakardiyak yan etkileri engellemede faydalı olabilirler.

β -bloke edicilerin yan etkileri genelde otonom invazyondaki dengesizlikten ortaya çıkarlar. Bu durum özellikle diğer antiaritmiklerle ve nonhidropiridinlerle beraber verildiğinde, kalpte AV-blok ve aritme neden olan propagasyon uyarımının engellenmesine neden olabilir. Akut miyokard enfarktüsünden sonra veya kompanse edilmiş kalp yetmezliği durumunda β -bloke ediciler gerekli uyarıyı ortadan kaldırarak kardiyak dekompanasyona neden olabilirler. β_2 -alt çeşidinin blokajı özellikle deride ellerde ve ayaklarda soğukluk hissine neden olabilecek vazokonstriksiyonu ortaya çıkarır. β -bloke ediciler için depresyon (uykusuzluğun eşlik ettiği veya etmediği), sakinlik, halüsilasyon ve ajitasyon gibi birçok merkezi yan etki vardır.

Hidrofilik maddelerin merkezi yan etkilere daha az neden olduğu görülmüştür. Bronşiyal tonus β_2 -adrenoseptör uyarısının gevşetici etkisi altında olduğu için özellikle seçici olmayan β -bloke ediciler respiratuar rezistansı artırır. Hassas hastalarda bu hava yolu obstrüksiyonuna ve hatta akut astuma neden olabilir. β_2 -adrenoseptörlerin blokajı serbest yağ asitlerinin ve glukozun mobilizasyonuna engel olur. Bu diabetli hastalarda hipoglisemiye neden olabilir. Ayrıca, bu hastalar taşikardi gibi sempatik etkili uyarıcı semptomlar β -bloke ediciler tarafından da baskılandığı için tehlikenin farkına varmayacaklardır. B₁-seçici bloke edicilerin diğer seçici olmayan maddelere göre bu yan etkiye neden oldukları daha az görülmüştür.

III.c.3. Antisempatotonikler

Antisempatotoniklerin klinik olarak en temel kullanımı ciddi hipertansiyonda olduğu için bu tip ilaçlar 20. ünite de daha detaylı olarak incelenecektir. *Rauwolfia serpentina*'dan elde edilen alkaloid rezerpin sempatik tonu azaltmak için klinik olarak kullanılan ilk ilaçtır. Sakinlik, depresyon, halsizlik ve kabus gibi birçok merkezi yan etkilere ek olarak rezerpinin istenmeyen etkilerinin yapısı otonom denge nin parasempatik bölüme kayması ile belirlenir: miyozis, nostril tıkanıklığı, değişmiş saliv üretimi, gastrik asit üretiminde artış, bardikardi ve diyare.

Rezerpin gibi guanetidin de vaziküler taşıyıcı stoğunun yeterliliğini engeller. Rezerpine zıt olarak, guanetidin merkezi sinir sistemine giremez ve dolayısıyla merkezi etkili tüm yan etkilere yoksundur.

İLERİ OKUMA

Adrenerjik sistem

Fillenz M (1990) *Noradrenergic neurons*. Cambridge University Press, Cambridge

Hein L, Kobilka BK (1995) Adrenergic receptor signal transduction and regulation. *Neuropharmacology* **34**, 357-66

Hieble JP, Bondinell WE, Ruffolo RR Jr (1995) α - and β - adrenoceptors: from gene to clinic. 1. Molecular biology and adrenoceptor subclassification. *J Med Chem* **38**, 3415-44

Insel PA (1996) Adrenergic receptors- evolving concepts and clinical implications. *N Engl J Med* **344**, 580-5

Kügelen I, Starke K (1991) Noradrenalin-ATP co-transmission in the sympathetic nervous system. *Trends Pharmacol Sci* **12**, 319-24

Ruffolo RR Jr., Bondinell WE, Hieble JP (1995) α - and β - adrenoceptors: from gene to clinic. 2. Structure-activity relationships and therapeutic applications. *J Med Chem* **38**, 3681-716

Starke K, Göthert M, Kilbinger H (1989) Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. *Physiol Rev* **69**, 864-989

Summers RJ, McMartin LR (1993) Adrenoceptors and their second messenger systems. *J Neurochem* **60**, 10-23

Kolinergik sistem

Hulme EC, Birdsall NJM, Bickey NJ (1990) Muscarinic receptor subtypes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **30**, 633-73

Jenden DJ (1980) regulation of acetylcholine synthesis and release. In *Psychopharmacology and Biochemistry of Neurotransmitter Recep-*

tors, Olsen RW, Yamamura HL, Usdin E, editors. Elsevier, New York.

Mitchelson F (1988). Muscarinic receptor subtypes. *Pharmacol Ther* **37**, 357-423

Sargent PB (1993) The diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Annu Rev Neurosci* **16**, 403-43.

Taylor P, Radic Z (1994). The cholinesterases: from genes to proteins. *Annu rev Pharmacol Toxicol* **34**, 281-320

Wessler I, Kirkpatrick CJ, Racke K (1999) The cholinergic 'pitfall': acetylcholine, a universal cell molecule in biological systems, including humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **26**, 198-205

Whittaker VP (der.) (1988) The cholinergic synapse. In *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 97. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

Nöromusküler bloke edici ajanlar

Bevan DR, Bevan DJ, Donati F (1988) Muscle relaxants in clinical anesthesia. Mosby, St. Louis.

Savarese JJ, Wastila WB (1986) Current research in relaxant development. *Semin Anesth* **5**, 304-11

Erken doğumun önlenmesi

Keirse MJNC, Grant A, King JF (1989) Preterm labor. In *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*, Chalmers IA, Enkin, M, Keirse MJNC, editors. Oxford University Press, Oxford

Lyne SJ (1994) The initiation and inhibition of labor toward a molecular understanding. *Semin Reprod Endocrinol* **12**, 284-97.

Menticoglou SM, Morrison I, Harman CR, Manning FA, Lange IR (1992) Maximum possible impact of tocolytics in preventing preterm birth: a retrospective assessment. *Am J Perinatol* **9**, 394-7.