

## MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNE (MSS) ETKİ EDEN İLAÇLAR

Chris J. Van Boxtel ve A. Buitenhuis

Psikotropik Ajanlar · Antiepileptikler · Antiparkinson Ajanlar · Anestetikler · Kas Gevşeticiler

### I. PSİKOTROPİK AJANLAR

#### I.a. Yatıştırıcı-Hipnotik ve Anksiyolitik Maddeler

##### I.a.1. Benzodiazepin Türevleri

Benzodiazepinlerin dört ana etkisi vardır: yatıştırma ve hipnoz, anksiyolisis, anti-epileptik aktivite ve kas gevşetme. Bu grubun içindeki çeşitli maddelerin bu dört grup faaliyet için çeşitli etkileri vardır. Sadece bazı benzodiazepinler nöbetleri bloke eder ya da kas gevşetici olarak çalışır. Bütün benzodiazepinler için en önemli indikasyonlar anksiyete durumu ve insomniadır. Kısa süre etki gösteren bazı maddelerin indikasyonları peri-operatif durumda yatıştırıcı ve hafif anestezi özellikler de içerir. Uzun süre etki gösteren benzodiazepinler alkol bırakma tedavisinde kullanılır. Bazıları özellikle epilepsi tedavisinde -bazen ise diğer antikonvülsan terapilerle kombinasyon halinde ya da tek başına- kullanılır. Diazepam özellikle çeşitli bozukluklardan kaynaklanan kas spazmlarının tedavisinde kullanılır. Etkileri uyku gecikmesinde azalma, gece uyanmalarının azalması ve dolayısıyla toplam uyku süresinin

artması olarak ortaya çıkar. Fakat birçok hastada birkaç gecede uykunun etkilerine kısmi tolerans birkaç gecede meydana gelebilir.

Yüksek dozda uykunun indüksiyonu ve merkezi sinir sisteminin (MSS) daha belirgin şekilde inhibisyonu yatıştırmanın indüksiyonundan daha gereklidir. Bu ilaçların  $\gamma$ -aminobutirik asit A (GABA A) reseptörleri üzerinde etkisi vardır. Bu reseptörün açılıp kapanabilir reseptör ile çalışan klorid kanalı vardır. Benzodiazepinler kendine eşlik eden GABA agonist açılımları ve benzodiazepin agonistleri harekete geçirir. GABA, merkezi sinir sisteminin başlıca nörotransmitter inhibitörüdür. GABA'nın GABAA reseptör kompleksini bağlayan kısmı benzodiazepinler tarafından değiştirilir. Klorid kanalı hareketsizlik halinde kapanır. Benzodiazepinler, GABA-erjiç nörotransmisyonu limbik, neo-kortikal ve mesensefalik retikular sistemlerdeki GABAA reseptörlerini uyararak ve nörotransmitterlerdeki inhibitör aktiviteyi artırarak harekete geçirirler. Benzodiazepin reseptör GABAA reseptörü içinde yer alır. Benzodiazepinler hipnotik olarak kullanıldıklarında rehavete, uyku latensinde azalmaya, uyku gecikmesinde azalmaya, uyanma sıklığında artışa ve uyanık geçen zamanın artmasına sebep olabilir.

Bir ay devamlı kullanımdan sonra hipnotiklerin kesilmesi REM uykusunun canlanmasına sebep ola-

bilir. Hipnotik faaliyetin süresi kullanılan ana maddenin sadece yarı-ömrü ile değil de özellikle ana maddenin yarı-ömrü ile belirlenen biyolojik yarı-ömrü ile ve biyolojik aktif metaboliteler ile belirlenir. Buna dayanarak benzodiazepinler 4 ana gruba ayrılabilir: midazolam ve triazolam gibi yarı ömrü 6 saatten az olan aşırı kısa süreli; lorazepam, oksazepam ve temazepam gibi yarı ömrü 6-12 saat arasında olan kısa süreli; alprazolam, bromazepam ve lorazepam gibi yarı ömürleri 12-24 saat arasında olan orta süreli; ve klordiazepoksit, klobazam, klonazepam, klorazepat, diazepam, flurazepam, ketazolam, medazepam, nitrazepam ve prazepam gibi yarı ömürleri 24 saatten fazla olan uzun süreli. Fakat, bu grupların arasında önemli miktarda çakışma olduğunu ve bu genellemeler içinde önemli istisnaların bulunduğunu göz önüne almak gerekir. Kısa süre etki eden benzodiazepinlerin uzun süreli etki eden analoğlardan daha çok yoksunluk semptomu yarattığına ve dolayısıyla daha çok bağımlılık yarattığına dair bazı kanıtlar bulunmaktadır.

En çok rastlanan ters etkiler rahatsızlık, ataksi ve psikomotor aktivite azalması şeklinde ortaya çıkar. Fakat, ters etkiler bağımlılık dolayısıyla ilaçların kötüye kullanımı şeklinde de ortaya çıkabilir. Anksiyete için tolerans 3 ay içinde gelişir. Yine de bireyler arasında tolerans gelişiminde hatırı sayılır farklılıklar görülmektedir. Benzodiazepinlerin solunum üstüne çok az etkisi vardır ki yatıştırıcı dozlarda görünmezler. Benzodiazepin intoksikasyonu vakalarında solunum yardımı sadece merkezi sinir sistemini etkileyen başka bir antidepresan kullanımı halinde gerekli olmuştur. Uzun süreli kullanımı bunama, anksiyete, tinnitüs, titreme ve algısal bozukluk gibi yoksunluk semptomlarına sebep olabilir.

Karşı indikasyonları miyasthenia gravis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve ciddi hepatik has-

talıklardır. Hem yaşlılar için hem de çocuklar için paradoksal reaksiyonlar tanımlanmıştır. Benzodiazepinlerin yaşlılar tarafından kullanılması sık sık düşmelere ve kalça fraksiyonlarına sebep olmaktadır. Benzodiazepin reseptörleri gibi tesir eden yeni hipnotikler zolpidem, imidazopiridin, ve siklopirolon gibi yeni maddelerdir. Zopiklon, benzodiazepin bağımlılığı tedavisinde bir rolü olabilir. Zopiklonun benzodiazepin ile bir ay boyunca değiştirildiği vakalarda uyku düzeninde gelişme ve zopiklonun kesilmesi halinde yoksunluk semptomlarında azalma gözlemlenmiştir.

Flumanezil, anestezi sırasında kısa süre etkili olan benzodiazepinlerin yüksek doz halinde sebep olduğu sedatif etkilerin iyileşmesini hızlandırıcı rol oynayan bir benzodiazepin antagonisttir. Kısa süreli etkisi vardır bu yüzden çoklu dozların kullanımı genellikle şarttır.

### **I.a.2. Aldehidler ve Türevleri**

Kloral hidratlar ve triklofoslar çocuklar için kullanılan hipnotiklerden bazılarıdır. Fakat çoğu durumda benzodiazepinler bu bileşiklerin yerini almaktadır ve istisnai durumlar dışında önerilmemektedirler. Kloral hidratların düşük tedavi göstergesi vardır. Bu maddelerin tadı ve kokusu kötüdür. Hipnotik etki hemen kendini gösterir fakat kısa sürede sona erer. İki haftadan sonra uykuya dalma ve uyku süresi gibi faktörlerin azalması ile birlikte tolerans etkileri kendini gösterir.

Bütün kloral türevleri aynı aracı maddeye dönüştürüldüğü için tedavi edici etkisi birbirine benzerdir. Deriyi ve mukus zarını tahriş ettiği için aç karnına kullanılmamalıdır. Bütün vücuda yayılmaktadırlar. Tedavi edici dozlarda nefes almaya veya tansiyona çok az etkisi vardır. Hepatik ya da

böbrek bozukluğuna sahip hastalarda, kloral türevleri karşı indikasyon gösterir. Önemli sayılabilecek analjezik aktiviteye sahip değildirler. İstenmeyen merkezi sinir sistemi etkileri baş dönmesi, kırgınlık, kabus görme ve ataksidir.

Paraldehid, en başta seçilecek bir ilaç olmamasına rağmen, uyku induksiyonu için kullanılabilir. Status epilepticus rahatsızlığında kullanılması hala etkili olarak görülür.

### **I.a.3. Azaspirodekanedion Türevleri**

Bu grubun ilk temsilcisi buspironudur. İnhibitör presinaptik 5-hidroksitriptamin (5HT) IA reseptörleri için kısmi agonisttir. Bu 5 HT reseptörlerinin ateşlenmesinin azalmasına yol açar. Buspiron GABA nörotransmitter sistemine etki etmez. Yatıştırıcı olmayan anti-anksiyete maddesidir. Buspiron biyolojik olarak az bulunur (%5 veya az). Genellikle protein kaplı plazma içindedir (%95), 51/kg gibi belirgin bir hacim dağılımı vardır ve yarı ömrünün tükenmesi 2.5 saat içinde meydana gelir.

Bilişsel bir zarar vermez ve kötü kullanımı için potansiyeli azdır. Yoksunluk semptomları göstermez ve antikonvülsif, hipnotik, kas gevşetici ve yatıştırıcı etkisi yoktur. Anksiyolitik etki 1 ila 3 hafta arasında kademeli olarak artar, alkolün yatıştırıcı etkisini harekete geçirmez ve genel anksiyete bozukluklarının kısa vadede kontrolü için kullanılır.

Buspironun, benzodiazepinler ve diğer medikasyonlar ile çapraz tolerans etkisi yoktur. Benzodiazepinlerin kesilmesinden sonra ortaya çıkan geri çekilme semptomları buspiron tarafından çok az derecede etkilenir. Ters etkileri içinde baş dönmesi, telaşlanma, baş ağrısı, tinnitus ve mide bulantısı vardır. Fakat bu ters etkiler genellikle hafiftir.

### **I.a.4. Muhtelif Yatıştırıcı- Hipnotik İlaçlar**

Mepiramin, prometazin ve hidrokzisin gibi birçok histamin H1 antagonistleri yatıştırıcı etki gösterirler ve bazen yatıştırıcı-hipnotik olarak kullanılırlar. İlaçları bıraktıktan sonra görülen yoksunluk semptomları yukarıda bahsi geçen hipnotikler ve yatıştırıcılardan daha hafiftir. Özellikle yaşlılarda kullanımında ihtiyatlı olunması şarttır. Meproamat da bir yatıştırıcı-hipnotik ilaçtır. Fakat, benzodiazepinlere göre daha az anksiyolitik aktivite gösterir ve ciddi merkezi sinir sistemi depresyonuna sebep olabilir. Meproamat, hepatik mikrozomal enzimler salgılamasını indüke eder ve yüksek dozları varfarin, estrogen ve oral kontraseptiflerin tasfiyesini hızlandırır. Kısmen analjezik etkisi olmasına rağmen klinik dozlarda bunlar göz ardı edilebilir. Fakat diğer ilaçların analjezik etkisini attırır. Başlıca istenmeyen etkisi rahavet ve ataksidir. İlaç bağımlılığı nadir olarak görülür.

### **I.b. Antipsikotikler**

Antipsikotikler genel olarak homojen bir sınıf değildir ve çeşitli sınıfları vardır. Genellikle dopamin (D2) ve 5-HT2 reseptörlerini bloke ederler, fakat antipsikotik tedavi için farmakolojik temeli iyi bir şekilde anlaşılmalıdır. Antipsikotik ilaçlar, her iki limbik sistemdeki D2 reseptörlerini bloke ederek dopamin aktivitesini azaltır ve davranışın normalleşmesine sebep olur. Fakat, striatumdaki D2 reseptörlerinin bloke edilmesi ekstrapiramidal ters etkilerin sebebi olarak ortaya çıkar. Asetilkolinlerin fazla kullanımı ile birlikte ortaya çıkan Parkinson benzeri semptomlar antikolinergik maddelerin kullanımını ve yönetimi ile azaltılabilir.

Antipsikotikler kolinerjik,  $\alpha$ -adrenerjik ve histamin reseptörlerini çeşitli derecelerde etkiler

ve çeşitli afiniteler bu reseptörlerin belibaşlı ters etkilerindeki farklılıkları belirler. Kas, damar ya da ağız yoluyla verilebilirler. Genel olarak, antipsikotik maddelerin farmakokinetik davranışları tamamen ya da tamama yakın hepatik metabolizma olarak karakterize edilebilir; yüksek protein bağlılığına rağmen dağılım hacmi ve tipik olarak toplam plazma konsantrasyonuna bağlı olarak yarı ömürlerinin 20-40 saat arasında değişmesi. Birçoğunun yoğun olarak metabolizmadan öncelikli geçişi karaciğer ya da mideden olduğu için biyoyararlanımı azdır. Bu bağlamda sulpirid önemli bir istisnadır çünkü oral absorpsiyonu yavaş ve inkomplettir, hacim dağılımı azdır ve sadece 0.65-1.4 l/kg civarındadır, ve nispeten kısa bir yarı ömrü vardır (6-8 saat). Bu ilacın % 90-95'i ürün içinde değişmemiş olarak vücuttan atılır.

İndikasyonlar, şizofreni, organik psikoz ve diğer akut psikotik rahatsızlıklar gibi birçok psikiyatrik rahatsızlıkları içerir. Fakat, bipolar efektif rahatsızlıkların manik fazında ve psikotik depresyonlarda kullanılırlar. Antipsikotik ilaçlar ile terapi gören hastalar daha az huzursuzluk ve ajitasyon yaşarlar, sosyal ya da otistik hastalar ise daha çok iletişime açık olurlar. Agressif ve impulsif davranışlar azalırken halüsinasyonlar ve bozuk düşünceler ortadan kalkar.

Konvansiyonel antipsikotiklerin otizm, stüpör ve duygusal kapanma gibi negatif psikotik semptomlar üzerinde az etkisi vardır. Heterosiklik bileşikler risperidon, benzdamin sulpirid ve birçok klozapin gibi iyi bilinen birçok dibenzepinler atipik antipsikotik olarak anılırlar ve daha geniş bir spektruma sahiptirler. Öyle ki negatif psikotik semptomlar üstünde de etkileri vardır. Bununla beraber düşük oranda ekstrapiramidal yan etkilere sahiptirler.

Antipsikotik maddeler, hıçkırık, Tourette sendromu, çocuklarda ve yaşlılarda aggressif davranış ve

alkol yoksunluk sendromu gibi birçok farklı indikasyonda kullanılmaktadır. Bazıları diğer maddelerdeki yatıştırıcı, analjezik ya da anestetik etkileri harekete geçirdiği için anesteziye kullanılırlar. Antidopamin aktiviteyi bloke eden antipsikotiklerin kemoreseptör tetik bölgesinde etkisi vardır ve bu yüzden antiemetik olarak kullanılabilirler.

İlacın birdenbire kesilmesi halinde bir dereceye kadar fiziksel bağımlılık oluşabilir. Birçok antipsikotik, özellikle de piperazinler ve butirofenonlar ekstrapiramidal etkiler yaratabilir. İlaça başlandıktan sonra 24 ila 48 saat sonra tortikolis, yüz ekşimesi ve opisthotonos gibi birçok akut distonik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Bradikinezi, donukluk veya titreme gibi Parkinson benzeri rahatsızlıklar tedavi başladıktan haftalar ya da aylar sonra ortaya çıkabilir. Akatizi gibi motor rahatsızlıklar haftalar hatta aylar geçmeden ortaya çıkmaz. Antipsikotik maddelerin ekstrapiramidal semptom ortaya çıkarmaya yatkınlığı onun kolinerjik reseptörleri bloke etmesi ile ters orantılı görünmektedir.

Tardif diskinezi, yüz, extremiteler ve trunkta istenmeyen hareketler olarak kendini gösterir. Akıldan tutmak gerekir ki, hastaların büyük bir kısmında bu semptomlar geri döndürülemez. Hastaneye yatırılmış psikiyatrik hastaların %10'u ila %20'sinde ve yaşlı hastaların %40'ında tardif diskinezi işaretleri görülmüştür.

Habis nöroleptik sendromu, antipsikotiklerin basit kullanımı sonrasında ortaya nadiren çıkabilecek bir durumdur. Kendini hiperpireksi, kas sıkışması, anatomik semptomlar ve bilinç bulanması şeklinde gösterir ve %10 üstünde ölüm oranı vardır. Kesin sebebi bilinmese de dopamin bloklanmasının rol oynadığı düşünülmektedir.

Diğer ters etkiler farklı organ sistemlerinde görülebilir. Her iki cinste de meydana gelebilecek endokrin etkileri uygunsuz ADH salgılanmasına sebep olabilir (SIADH). Erkeklerde jinekomasti meydana gelebilirken kadınlarda amenore ve galaktore ortaya çıkabilir. Merkezi sinir sisteminde anti-histaminerjik etkiler yatıştırıcı etkilerden genellikle birkaç gün ya da hafta sonra oluşur. Ortostatik hipotansiyon  $\alpha$ -adrenerjik bloklanma sonucunda ortaya çıkabilir. İyi bilinen antikolinerjik etkiler ağız kuruluğu, kabızlık, buğulu görme ve idrar tutulmasıdır. Bazı antipsikotiklerin nöbet eşliğini düşürdüğü dolayısıyla nöbetlere sebep olduğu söylenebilir. Solgunluk, kurdeşen, dermatitis ve pişik gibi etkiler deride gözlemlenebilir.

Retinit pigmentosa ve agranülositoz bazı özel durumlarda gözlenen reaksiyonlardır. Klozapin ile tedavi sırasında özellikle ilk birkaç ayda lökosit sayımları düzenli olarak takip edilmelidir, çünkü önemli ölçüde agranülositoz riski vardır.

Belirtmesi önemli olan bazı farmakodinamik ilaç etkileşimleri vardır. Antipsikotikler, merkezi depresan etkileri ve alkol etkisini harekete geçirebilir. Opiatların solunum-depresan etkilerini de arttırabilirler.

Rifampisin ve birçok antiepileptik gibi metabolik enzimleri bastıran ilaçlar antipsikotiklerin yok olma oranını artırır ve verimliliğini düşürür.

### **I.b.1. Fenotiyazinler**

Fenotiyazin antipsikotikler, dimetilaminopropil grubu olan alifatik fenotiyazin, piperazin yapısı olanlar ve piperidin yapısı olan maddeler olarak gruplandırılabilir.

Klormapazin, alifatik fenotiyazinlerin en iyi bilinen temsilcisidir. Düşük potansiyelli bir madde olduğu bilinmesine rağmen halen sıkça kullanılır. Yatıştırıcı antipsikotik ilaçlar arasında en etkili olanlardan biridir ve bu yüzden çalkantılı ve şiddetli hastalarda etkilidir. Ekstrapiramidal etkiler az teker-rür etmişlerdir. Fakat antikolinerjik etki belirtileri göstermişlerdir. Klorpromazine bağlı olarak daha önce normal hepatik fonksiyona sahip hastalarda hepatoksisite bildirimleri olmuştur. Alimemazin ve triflupromazin, bu grubun diğer temsilcileridir.

Piperazinler, flufenazin, tri-fluoperazin, proklorperazin, perazin ve perphenazinleri içerir. Bu maddeler daha yüksek antipsikotik potansiyele sahipken daha az antikolinerjik etkiye sahiptirler. Fakat, ekstrapiramidal etki gösterme potansiyelleri daha belirgindir. Flufenazin kısa süre etkili bir maddedir. Ajite ve şiddetli hastaların kontrolü için bunun hidroklorid formülü sıkça kullanılmaktadır. Flufenazin dekanat depo preparasyonu olarak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Belli başlı farmakolojik aktiviteleri diğer fenotiyazinlere benzese de, flufenazin zayıf bir yatıştırıcıdır ve çok az antikolinerjik ve hipotensif etki gösterir. Az derecede yatıştırıcı antikolinerjik ve kardiyovasküler etkisi olsa da trifluoperazin klorpromazine göre daha kuvvetli bir antipsikotiktir.

Piperidinler (tiyridazin, pipotiyazin ve perisiyazin) en az ekstrapiramidal etki gösterme potansiyeline sahiptir. Thioridazin en fazla yatıştırıcı etkiye sahip fenotiyazinlerdendir. Digitalisin inotropik aktivitesini azaltabilir ve miyokardiyal depresyon yaratabilir. Tiyridazin ile birlikte cinsel bozukluk yaratabilir ve özellikle QT aralığının uzaması ile karditoksisite diğer fenotiyazinlerle olduğundan daha sık görülür. Antikolinerjik özellikler, alifatik ve piperidin gruplarında en yüksekken piperazinde en düşüktür.

### **I.b.2. Butirofenonlar**

Haloperidol, benperidol, droperidol, bromperidol ve pipamperon bu grubun temsilcileridirler. Pipamperon dışındakilerin, postsinaptik D2 reseptörü için yüksek afinitelerleri vardır. Haloperidol piperazin, fenotiyazinler ile benzer farmakolojik özelliklere sahiptir. Bununla beraber aynı indikasyonlara da sahiptirler. Ajite ve şiddetli akut psikotik durumların kontrolünde haloperidol sıkça seçilen bir maddedir. Çok az antikolinergik etkiye sahiptir ve örneğin kolomazepinden daha az yatıştırıcıdır. Benperidol genellikle antisosyal cinsel davranışın kontrolünde libidoyu düşürmek için kullanılır.

Droperidol, anestezi uygulamalarında diğer maddelerin analjezik ve anestetik etkilerini hareket geçirmekte kullanılan antipsikotiklerden biridir. Pimozid, penfluridol and fluspiriden difenilbutilpiperidin türevleridir. Pimozid ve penfluridol yüksek etkiye sahip antipsikotiklerdir ve daha az ekstrapiramidal problemler ortaya çıkarırlar. Aynı zamanda daha az ters etkileri söz konusudur. Ekstrapiramidal reaksiyon riski daha fazla olmasına rağmen fluspiriden de benzer farmakolojik aktiviteye sahiptir.

### **I.b.3 Tiyoksanten Türevleri**

Flupentiksöl ve ziklopentiksölün farmakolojik profilleri piperazin benzeri fenotiyazinlere benzemektedir. Hafif depresyon geçiren hastalar flupentiksöllerin düşük dozlarından faydalanabilirler. Klorprotiksenin hem dopamin-D2, 5HT2 reseptörlerine hem de  $\alpha$ -adrenergik ve H1 histamin reseptörlerine afinitesi vardır. Psikoz tedavisinde, yatıştırma ve manik durumların kontrolünde kullanılmaktadır. Tiyotiksen benzer indikasyonlar için kullanılmaktadır, fakat klorprotiksene göre daha az derecede yatıştırıcıdır.

### **I.b.4 Benzamidler**

Benzamidler heterosiklik nöroleptiklerdir. Anti-serotonergik ve anti-D2 dopaminerjik tesirli metoklopramid ve sisaprid gibi gastroenterolojik maddeleri ve sulpirid ve tiaprid gibi antipsikotik maddeleri içermektedirler.

Sulpirid, nispeten seçici dopamin D2 reseptör antagonistidir. Genel olarak şizofreni ve akut organik psikozların kontrolü için kullanılsa da düşük dozlarda hafif aktif edici ve anti-depresan aktivite gösterir. Negatif psikotik semptomlara da etkisi olan atipik antipsikotik madde olarak kabul edilmişlerdir. Aktive edici özelliklerinden dolayı intihar eğilimli hastalarda kontrendikedirler. Fenotiazinler gibi antiemetik aktiviteye sahiptirler.

Lapidin antipsikotik etkisi zayıftır. Diğer antipsikotiklerin neden olduğu tardif hiperkinetik sendromu olan hastalarda yardımcı tedavi olarak kullanılırlar.

### **I.b.5 Dibenzazepinler**

Dibenzazepinler de trisiklik antipsikotik maddelerdir ve klothiapin, metiapin, loksapin ve zotapin gibi loxapin ile alakalı ilaçları kapsarlar. Yüksek antidopaminerjik aktiviteye sahip atipik antipsikotiklerdir. Diğer nöroleptiklerden farklı farmakolojik özelliklere sahip değildirler ve aynı indikasyonlarda kullanılırlar. Klothiapin, ekstrapiramidal reaksiyonlar yaratması ile kötü şekilde ünlenmiştir. Sadece şiddetli şizofreni durumlarında, organik psikozlarda ve akut manide parenteral kullanımı söz konusudur. Bu sınıftaki diğer dibenzazepinler klozapin ile alakalı olan maddelerdir. Klozapin, şizofreni tedavisinde kullanılan atipik bir antipsikotik olarak negatif semptomlara ağırlıkla sahip olan şizofreni hastaları için endikedir. Asi ve konvansiyonel nöroleptik

hastalar için kullanım alanı genişletilebilir. Ciddi ekstrapiramidal semptomlara sahip hastalarda diğer antipsikotiklerle değiştirilebilir çünkü semptomları teşvik etme eğilimi düşüktür. Klozapin yüksek derecede yatıştırıcı bir maddedir. Fakat dozu ile alakalı olarak epileptik olmayan hastalarda nöbetlere sebep olma riski vardır. Bunun ötesinde, diğer nöroleptikler ile karşılaştırıldıklarında bu ilaçta yaşam tehdit edici agranülositöz ve nötropeni ile birlikte kemik iliği depresyonu fazlaca görüldüğünden hastaların hematolojik takibi gereklidir. Fluperlapin ve olanzapin gibi klozapin benzeri antipsikotikler daha az etkilidir ve dopamin reseptörlerine daha az affiniteleri vardır, fakat muskarinik, 5-HT<sub>2</sub>,  $\alpha$ -adrenerjik ve H<sub>1</sub> histamin reseptörlerine bağlanırlar.

### **1.b.6. Muhtelif antipsikotikler**

Heterosiklik antipsikotik madde olan risperidon, antiserotenerjik (5-HT<sub>2</sub>) ve antidopaminerjik (D<sub>2</sub>) aktivitelerine sahip bir benzisoksazol türevidir. Risperidon büyük miktarda atipik bir antipsikotik olarak bilinir çünkü düşük dozları çok az ekstrapiramidal etkiye yol açar.

Quetiapin, benzodiazepinlerin yapısına benzerlik gösteren bir antipsikotik maddedir. H<sub>1</sub> histamin reseptörlerine yüksek, 5-HT<sub>2</sub> ve dopamin D<sub>2</sub> reseptörlerine orta derecede afinitesi vardır.

### **1.c. Antidepresanlar**

Duygulanım bozukluğunun sebebini açıklamak için birçok mekanizma mevcuttur ve hepsi normal modun sağlanması için gerekli amin nörotransmitter (örneğin norepinefrin, NE, serotonin 5-HT) seviyesine sahip olunması gerekliliği hipotezi üzerine kurulmuştur. Reseptörlerin duyarısız ya da amin sentezi, depolanması veya salgılanımı yetersiz

olduğu durumlarda depresyon oluşabileceğine dair büyük kanıtlar vardır. Bu durumun tam tersinde ise maniklik ortaya çıkar. Beyinde  $\beta$ -adrenerjik aktivitenin artması antidepresanlar ile indüklenebilir ve sonuç olarak reseptörlerin yoğunluğu azalabilir. Bu elektroşok terapide (ECT) ya da fluoksetin benzeri ilaçlarda görülmez. Yüksek serotonin (5HT<sub>1a</sub>) reseptör duyarlılığı bütün antidepresanlarda ve bir ihtimal elektroşok terapide görülür.

Yeterli dozdaki iki haftalık bir antidepresan terapisi etkinin görülmesi için gereklidir. Antidepresan medikasyona olumlu bir karşılık geldiğinde en az 6-12 ay buna devam edilmelidir. Şunu da ortaya koymak gerekir ki tedavi sürdüğü sırada hastaların tahminen %15-25'inde depresyon semptomları görülmeye devam eder.

### **1.c.1 Trisiklik Türeveleri**

Farmakolojik olarak ufak farklılıkları olsa da benzer yararlılığa sahip çok fazla sayıda trisiklik antidepresanlar geliştirilmiştir. Genellikle endojen depresyonun indikasyonunda kullanılırlar, fakat bu durum organik hastalıklarla veya anksiyete ile ilişkili depresyon vakalarında etkinliklerini dışlamaz. Depresif fazlarında olan manik-depresif hastalar da bu maddelerden fayda sağlayabilirler. Bazıları, panik durumların, fobik rahatsızlıklarda ve obsesif-kompulsif durumlarda da fayda sağlayabileceğini öne sürerler.

Yakın zamanda, trisiklik anti-depresanlar, malignan ağrı gibi kronik ağrı durumlarında ve bununla alakalı olarak dinmeyen ağrıyı azaltmak için analjezik etki yaratmak için artarak kullanılmaktadırlar.

Normal durumlarda trisiklikler sadece antikolinerjik ve yatıştırıcı etki gösterirken mod değiştirici

etki göstermezler. Depresyon vakalarında mod değiştirici etkiler 2 ila 3 hafta gecikme ile gerçekleşir. Bu gecikmenin sebebi bilinmemektedir ama farmakokinetik veya farmakodinamik sebeplerden olabilir.

Trisiklik antidepressanların nörokimyasal etkileri arasında norepinefrinin ve merkezi sinir sisteminin sinir terminallerine bağlı ilaçların serotonin geri alınımını bloke etmesi vardır. Geri alım inhibisyonunu, nörotransmitterlerinin reseptör bölgelerinde daha yoğun konsantrasyonunun ortaya çıkmasına sebep olur. DA nörotransmisyonu için etkisi yoktur ya da çok azdır. Trisiklik antidepressanların  $\alpha 2$ -adrenoseptörleri, histamin H1 reseptörleri  $\alpha 1$ -adrenoseptörleri ve muskarin reseptörleri için farklı afiniteleri söz konusudur.

Trisiklik antidepressanlar karşılaştırılabilir farmakolojik davranış gösterir. Ağız yoluyla iyi derecede absorbe edilirler, fakat antikolinerjik etki sebebi ile gastrik boşalmanın yavaşlaması emilimi geciktirebilir. 15-20 l/kg gibi yüksek derecede hacim dağılımları ve asit glikoproteine ve albumine protein bağlayıcılığı vardır. 10 ila 50 saat arasında değişen uzun yarılanma ömrü vardır. Hepatik mikrozomal sitokrom p450 enzimleri ile aynı ölçüde metabolize edilmişlerdir. Amitriptilin (örneğin, nortriptilin), imipramin ve desipraminin metabolitleri farmakolojik olarak aktiflerdir.

Trisiklik antidepressanlar karditoksiktir, taşikardiya sebep olabilir ve yüksek dozlarda ventriküler aritmi olasılığını artırır. Doza bağlı karditoksisite bu maddelerin düşük tedavi indeksinin sebebidir. Yüksek dozları kardiyak konduksiyon rahatsızlıklarına, hiperpireksiye, hipertansiyona, konfüzyona, halüsinasyonlara, nöbetlere ve komaya neden olabilir ve intihar teşebbüslerinde ölüm riski yüksektir.

Bu yüzden depresyonlu hastalara bir haftalık ilaç stoğundan fazlası verilmemelidir.

Diğer ters etkileri, ortostatik hipotansiyon, antikolinerjik etkiler ve yaşlılarda daha şiddetli görülen akut konfüzyon gibi durumlardır. Hipotansiyon ve antikolinerjik etkiye zamanla tolerans geliştirilebilir.

Trisiklik antidepressanlar ilaç etkileşimi riski açısından kötü üne sahiptir.

Başka antikolinerjik etkiler, antihistaminler, antipsikotikler ve antikolinerjik cinsi anti-Parkinson maddeler ile birleşmesi ile beklenebilir. Enzim inhibitörleri trisikliklerin etkilerini artırarak harekete geçirirken, hepatik enzimi tetikleyen maddeler hepatik metabolizmalarını artırır. Monoamin oksidaz inhibitörleri ile bir arada kullanımları hipertansiyon, hiperpireksi ve konvülsiyon üretir.

## **Lc.2 Selektif Serotonin Geri-Alım İnhibitörleri (SSRI)**

Bu sınıf antidepressan maddeler presinaptik nöronlardaki serotonin geri alınımını selektif olarak bloke ederler ve serotenerjik, adrenerjik, hitaminerjik ve muskarinik reseptörler üzerinde çok az etkileri vardır. Depresif bozuklukların kontrolünde trisiklik antidepressanlar kadar etkilidirler ve daha az kardiyovasküler etkiye ve antikolinerjik aktiviteye sahiptirler. Doz aşımında daha düşük karditoksisite riskine sahip oldukları için trisiklik antidepressanlardan daha güvenli olarak kabul edilirler.

Trisiklikler gecikmeli başlangıç etkisine sahiptirler. Örnekleri, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin, zimeditin, venlafaksin, sitalopram ve sertralindir.



Serotonin geri-alım inhibitörleri oral uygulamadan sonra hemen absorbe edilir ve tüm vücuda geniş ölçüde yayılır. Eliminasyonu genellikle hepatik aktivitedir. Fluoksetin, venlafaksin ve sertralin aktif metabolitlere demetiledir.

Geri alım inhibisyon aktivitesi serotoninle sınırlı olmasa da venlafaksin, de benzer ters etki spektrumunu yüzünden SSRI olarak kabul edilir. Diğer serotonin geri alım inhibitörleri ile karşılaştırıldığında yan ömürlerinin daha kısa sürede tükendiği görülür. Fluoksetin, norfluoksetin ve paroksetin CYP2D6 ile kendi metabolizmalarının inhibitörüdür ve lineer olmayan farmakokinetik davranışa neden olur.

Ters etkiler noze, endişe, baş ağrısı, insomni ve anksiyetedir. Libido kaybı ile birlikte oluşan cinsel bozukluk da ortak bir şikayet konusudur. Insomnia problem yaratabilir. Ürtiker ve raş ile ilişkilendirilmiştir.

Bazı SSRI'lar sitokrom P450 enziminin güçlü inhibitörleridir ve trisiklik antidepressanların metabolizmaları olarak ciddi toksiklik ortaya çıkararak inhibe edilebilirler. Benzodiazepin gibi merkezi sinir sistemi depresanları veya alkol ile birlikte alındığında sedasyon etkisi artabilir. SSRI'lar monoamin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanılmalarında ölüm vakaları görülmüştür.

### **I.c.3 Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)**

MAO inhibitörleri, monoaminlerin (norepinefrin ve serotonin) oksidatif deaminasyonunu bloke eder. Monoamin oksidaz tip A'yı (MAOA), dopamin de monoamin oksidaz tip B'yi (MAOB) inhibe eder. Böylelikle beyindeki ve periferide bulunan nörotransmitterlerdeki reseptörleri artırırlar. Ay-

nca, MAOA mide ve karaciğerde bulunan tiramini metabolite eder.

MAOI örnekleri şunlardır: fenelzin, tranilsipromin, izokarboksizid ve moklobemid. Atipik depresyon için endikedirler. Nörotransmitter seviyelerindeki değişimler birkaç günde görülür, fakat klinik etki birkaç hafta gecikme ile ortaya çıkabilir. Fenelzin seçici olmayan hidrozin tipli MAOI iken seçici olmayan bir inhibitör olan tranilsipromin hidrozin tipli değildir. Fenelzin, tranilsipromin ve izokarboksizid irreverzibil inhibitörlerdir. Fenelzin, asitilasyon tarafından kısmen metabolize edilir ve yavaş asilatörler toksisiteye daha yatkındır.

Moklobemid MAOA'nın geri dönülebilir inhibisyonu yoluyla serotonin ve noradrenalin konsantrasyonunu artırır. Yarı ömrü 1 ila 4 saat olmasına rağmen etki süresi nispeten uzundur.

MAOI düşük tedavi indeksine sahiptir. Ters etkileri arasında ortostatik hipotansiyon, iktidarsızlık ve insomnia gibi rahatsızlıklar vardır. Yüksek dozlar kendini ajitasyon semptomları ve konvülsiyonlarla takip edilen hiperrefleksi olarak gösterir. Nadir fakat ciddi hepatoksisite vakaları, bunların izokarboksizid ve fenelzin ile kullanımıyla ilişkilendirilmiştir.

Kismen, tiramin gibi indirekt hareket eden aminlerle ve bütün durumlarda semptomatik amin aktivitesinin harekete geçmesi ile ilaç etkileşimi riski vardır. MAOI ile tedavi edilen hastalar tiramin bakımından zengin olan yemeklerden uzak durmalıdır (eski peynir, kırmızı şarap, bira ve fasulye gibi sebzeler). MAOI tiramin metabolizması bloke eder ve aşırı adrenerejik stimülasyona sebep olur. Bu da hipertansiyon krizlerine sebep olabilir. İlaçların yemekler ile etkileşimi moklobemid gibi seçici MAOA inhibitörü kullanımı ile düşürülebilir. Barbitüratlar

gibi MSS depresanların ve trisiklik antidepresanların tesirini MAO'lar ortaya çıkarabilir ve artırabilir. Opioid meperidenin epileptojenik birikimi tanımlanmıştır.

#### **I.c.4. Muhtelif Antidepresanlar**

Bu maddeler endojen depresyon, organik hastalıklarla ilgili depresyon, reaktif depresyon ve anksiyete ile birlikte seyreden depresyon gibi birçok depresif bozuklukların tedavisinde etkilidir. Mianserinin başlangıç etkisindeki gecikme trisiklik antidepresanlardakine benzer. Tedavinin hemen başlamasından sonra kayda değer yatıştırıcı etki gösterir. Çok düşük antikolinerjik aktivite gösterdikleri için yaşlılarda görülen prostatik hiperplazi ve de glokom gibi hastalıklarda güvenle kullanılabilirler. Mianserinin bilinen kardiyovasküler etkisi yoktur ve kardiyovasküler hastalıklara sahip olanlarda belli kontrendikasyon görülmemiştir. Nadiren kanda diskrazi görülmüştür.

Maprotilin ve amoksapin seçici norepinefrin geri alım inhibitörleridir. Trisiklik antidepresanların birçok özelliğini taşırlar. Maprotilenin mianserinden daha az yatıştırıcı etkisi vardır ve diğer antidepresanlara göre daha çok epileptojenik etki gösterir. Doz aşımı halinde önemli ölçüde karditoksisite gösterir.

Triazolopiridinin dopamin veya nöroadrenalin transmitterlerin geri alımında kayda değer bir etkisi yoktur. Serotonin geri alımının zayıf bir inhibitörüdür fakat serotonin 5-HT<sub>2</sub> reseptörünün kuvvetli bir agonistidir. Klinik deneyler etkinliğini tahmin edememektedir.

Tradozon çok az antimuskaranik aktiviteye sahiptir ve kardiyak konduksiyon ile çok az ilgili

vardır. Mianserin gibi antikolinerjiklerin kontrendikeli olduğu hastalarda rahatlıkla kullanılabilir ve kardiyovasküler sistemlerinde aynı anda rahatsızlık olanlarda kontrendikasyon yoktur.

#### **I.c.5 Lityum**

Antimanik ve antidepresan etkileri ile birlikte, lityum bilinen en iyi mod sabitleyicisidir. Manik-depresif rahatsızlıkların nükssetmesini engellemede endikedir fakat akut manik hastaların kontrolünde etkili değildir. Lityum manik fazların propilaksisinde, depresyonda olduğundan daha fazla etkilidir. Fakat manik depresif rahatsızlıkların her ikisinde de gelişme yaratabilir. Tek kutuplu depresyonlarda lityum kullanımı endike değildir.

Tesir mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Norefefrin salgılanımı inhibisyonu ve norefefrin ve serotonin geri alımının artması olası durumlardan bazılarıdır. Muhtemelen serotonin sentezini ve döngüsünü artırır. Lityum, fosfatidilinositol-4,5-bifosfat ve diagliserol üretimini ve salgılanmasını etkiler. Son olarak, reseptör tanıma bölgelerini Mg<sup>++</sup> ile rekabet ederek guanosin trifosfat (GTP) ayırır.

Lityum, oral kullanımından hemen sonra absorbe edilir ve en yüksek konsantrasyonuna 1 ila 3 saatten sonra erişir. Lityum metabolize edilmez ve ürün ile birlikte değişmemiş olarak 24 saat olan yarı ömründe dışarı atılır. Bu, yaşlılarda ve bozuk renal fonksiyon durumlarında 40 saate varabilir. Dışarı atılmasından sonra %70-80'i soydum ile yeniden absorbe olmak için çarpıştığı yer olan proksimal renal tüp tarafından tekrar absorbe edilir. Bu yüzden düşük sodyum seviyesi lityum dışarı atılımını azaltır ve lityum toksisitesi riski ile karşı karşıya kalınabilir.

Doza bağlı olmayan yan etkileri mide bulantısı, kusma ve diyaredir. Lityum düşük tedavi indeksine sahiptir. 0.4-1.0 mEq/l arasındaki iyileştirici plazma konsantrasyonları susuzluk ve hafif poliüri gibi ters etkiler doğurabilir. 1.0-1.6 mEq/l arasındaki konsantrasyon, diyare, mide bulantısı ve hareketlerde düzensizlik gibi etkiler ortaya çıkarabilir. Toksik seviyelerde ataksi, konfüzyon ve stüpor meydana gelir ve bu durum koma ve ölüm potansiyeli taşır.

Dışlı çark belirtisi gibi ekstrapiramidal işaretler iyileştirici dozlarda gözlemlenmiştir.

Lityum ile birçok etkileşim tanımlanmıştır. Tiyazid ve loop diüretikler lityum atılımını azaltır ve ciddi lityum toksisitesine sebep olabilir. Steroid olmayan ve anti-inflamatuvar maddeler, özellikle indometasin, idrar yoluyla atılımını azalttığı için lityum toksisitesi riskini artırır.

Antipsikotik maddelerin ekstrapiramidal etkilerini ağırlaştırdığı olgusu tanımlanmıştır ve lityumun haloperidol ile kullanımı geri çevrilemez nörolojik toksisiteye sebep olabilir.

### **I.d. Psikostimülanlar**

Bu grup amfetaminleri, metilfenidatı, modafinili ve pemolini içerir. Tedavi teçhizatında amfetamine artık yer yoktur. Diğer stimule ediciler, sadece çocuklarda hiperaktivite sorunları, dikkat dağınıklığı bozuklukları ve narkolepsi için endikedir.

Çalışma mekanizmaları, dopamin ve norepfrin salınımını arttırmayı, dopamin ve bir dereceye kadar MAO gerilim inhisyonunu içerir.

Bazı davranışsal etkileri, yorgunluk hissinin azalması, zihin açıklığının artması ve konsantrasyon

yeteneğinin artmasıdır. Doz aşımı halinde psikostimulanlar MSS'yi etkiler. Ajitasyon, konfüzyon, insomnia nöbetleri ve koma bu etkiler arasındadır. Bunun yanı sıra kardiyovasküler etkiler aritmiyi, palpitationu, anjin ağrısını ve dolaşım bozukluğunu içerir.

Metilfenidat, sitokrom P450 ailesine bağlı, metabolize edici enzimlerin inhibitörüdür ve anti epileptikler, antidepresanlar ve antioagulanlar gibi birçok ilaçla etkileşimi tanımlanmıştır.

## **II. ANTİEPİLEPTİKLER**

Epilepsinin tedavisi için kullanılan birçok ilaç ve ilaç grubu aynı endikasyonlara sahip değildir ve birbirinin yerine kullanılamaz. Tesirine ve toleransa bağlı olarak hastalığın farklı biçimleri için, kısmi nöbetler, yaygın nöbetler, hafif epilepsi (petit mal) ya da ağır epilepsi (grand mal), farklı maddeler ve farklı ilaçlar tercih edilir. Altikonvülzan tedavide çoklu ilaç kullanımından sakınılmalıdır, fakat iki çeşit nöbet aynı anda varsa her biri özel bir maddeye ihtiyaç duyabilir.

Fenobarbital, primidon, fenitoin ve karbamazepin sitokrom P450 enziminin indükleyicisidir ve bileşimleri ile de enzimler için substrat etkileri yok olabilir. Bu maddelerin tedavi indeksi çok düşüktür, serum gözetimi düzenli bir şekilde yapılmalıdır.

Antiepileptikler MSS depresanlarıdır ve hastalar sedatif etkisi konusunda uyarılmalıdır. Nöral tüp defektleri dahil olmakla beraber düşük teratojenesis riskine rağmen, birçok antiepileptik ilaç fetus için daha fazla risk taşır.

## II.a. Barbüratlar ve Türevleri

Çeşitli barbüratlar arasında sadece minimal farmakolojik farklılık vardır, bu farklılıklar genellikle süreleri ve tesirleri ile ortaya çıkar ve genel olarak farmakokinetik faktörler tarafından belirlenirler. Barbüratlar antikonvülsan olarak oral olarak kullanılırlar ve damar yolu ile uygulanması sadece anestezi amaçları için kullanılır. Çünkü, yatıştırıcı-hipnotik maddeler olarak düşük tedavi indeksi ve yanlış kullanım potansiyelinin yüksek olması, onların daha güvenli olan benzodiazepinler ile değiştirilmesine yol açmıştır. Barbüratlar GABA kanlarına bağlanır ve  $Cl^-$  taşınımını ve  $Cl^-$  kanallarının iletkenliğini artırır. Genel farmakolojik aktivitesi, sinir dokusu gibi uyarılabilir dokulardaki geri çevrilebilir depresyonu kapsar. MSS'de hafif yatıştırıcılıktan derin anesteziye kadar konsantrasyona bağlı depresyon devamlılığı ortaya çıkar. Uykuya etkisi normal uyku durumlarından farklı değildir. Bilinç yitirme haline gelene kadar ağrı algısı çok etkilenmez ve hatta barbüratın düşük dozları hiper aljezik etkiler yaratabilir. Fenobarbital en selektif antikonvülsan aktivite olarak kabul edilir.

Muhtemelen, reseptörlerin azalan regülasyon temeline göre oluşan farmakolojik tolerans, mod ve sedasyonda, antikonvülsan ve öldürücü tesire göre barbüratların etkisi ile daha hızlı gelişir. LD50'nin Ed50'ye oranı 1'e yaklaşır ve bu da tedavi indeksinin azalmasına sebep olur. Bunun ötesinde barbüratlar p450 enzimlerini indüklerler ve farmakokinetik davranışa bağlı olarak kendi metabolizmalarını artırırlar.

Çok kısa sürede etki eden tiyopental anestezide kullanılır. Yüksek lipid çözünürlüğüne ve yine olan hızlı iletimine bağlı olarak MSS depresan konsantrasyonuna hızlıca erişir. Kaslara ve başka

bölgelere yeniden dağıtımını depresan etkisinin kısa sürmesinin sebebidir. Sekobarbital ve pentobarbital gibi kısa ya da orta sürede etki eden maddeler için tesir süresi metabolizmanın hızına bağlıdır. Fenobarbital gibi uzun sürede etki eden barbüratlar yavaşça metabolize edilirler, barbital ve yine fenobarbital gibi kısmen ya da tamamen dışarı atılırlar.

Birçok ilaç türü barbüratlar ile etkileşim gösterir. Buna ek olan yan etkiler yatıştırıcı kullanımı halinde gözlenir. Diğer ilaçların metabolitesini indüke edebilir ya da barbüratların metabolitesi sitokrom P450 inhibitörleri tarafından ortadan kaldırılabılır.

En çok rastlanan ters etkileri, tedavi indeksinin uzantısı olarak ortaya çıkan etkilerdir. Mod bozuklukları, muhakeme bozuklukları, motor hareket bozuklukları, entelektüel performans düşüklüğü gibi MSS depresyonları ters etkiler arasındadır. Anksiyete ve diğer paradoksal reaksiyonlar yaşlılarda ve çocuklarda görülebilir. Barbüratlar porfirin sentezini attırır ve bu yüzden kesintili porfiri de kullanımı kesinlikle kontrendikedir.

Diğer ciddi ters etkileri arasında yanlış kullanım ve bağımlılık vardır. Bazen toksik seviyelerde bastırılmış kardiyovasküler ton oluşabilir. Ölümcül barbürat toksikasyonlarında merkezi solunum depresyonu ortaya çıkar.

Fenobarbital kısmi nöbetlerin, yaygın nöbetlerin, tonik-klonik nöbetlerin ve *status epilepticus*'un kontrolünde hala kullanılmaktadır. Düşük tedavi indeksi ve bağımlılık olasılığı dolayısıyla, fenobarbitaler genellikle diğer antikonvülsanlar ile değiştirilmişlerdir. Sodyum valproat ile verildiğinde fenobarbital metabolitesini inhibe eder ve karbamazepinin serum konsantrasyonları fenobarbitalin enzim indüksiyonları nedeniyle düşebilir.

Primidon tonik-klonik ve kısmi nöbetleri kontrol etmek için oral olarak kullanılan ikinci saf bir barbitürattır. Fenobarbital ve feniletılmalonamidle metabolize olduğu için prodrogtur ve fakat parent bileşiği ve metaboliteleri anti-nöbet etkisine sahiptir. Takibi daha zordur ve ters etkileri fenobarbitalden daha sık ortaya çıkar.

### II.b. Hidantoin türevleri

Bu grup maddelerin içinde, sadece fenitoin sık olarak kullanılır. Ana endikasyonları tonik-klonik profilaksis ve kompleks ve basit kısmi nöbetlerdir. Diazepam ile başlangıç tedavisi yapılmış status epilepticus için de kullanılır. MSS'deki NA<sup>+</sup> kanallarının inaktivasyonunu uzatır ve depolarizasyon eşliğini artırır. Fenitoin, nöbetlerin yaygınlaşmasını engelleyebilir fakat nöbet odak aktivitesini ortadan kaldırmaz. Kendine özgü farmakolojik karakteristiğe sahiptir. Yavaşça ve kısmen absorbe edilirler ve ilaç formülasyonu emilimi belirgin şekilde etkiler. Kas içi enjeksiyonlara dikkat edilmelidir çünkü acı vericidir ve emilim miktarı güvenilir değildir. Fenitoin plazma albumine yüksek derecede bağlıdır. Oksidatif hepatik metabolizması çözünebilir ve bu yüzden doza bağlı kinetik eliminasyon gösterebilir. Karaciğerde metabolize edildiği ve karaciğer enzimi indükleyicisi olduğu için birçok ilaç etkileşimi tanımlanmıştır. Örneğin, oral kontraseptifler ve oral antikoagülanların tesiri azalabilir. Barbitüratlar gibi enzim indüke edicileri metabolitesini azaltabilir. Bununla beraber, enzim aktivitesinin indüksiyonuyla D vitamini engellenmesi bir araya gelirse osteomalasia ve raşitizm oluşabilir. Fenitoin tedavi indeksi sığ olduğu için tedavi seviyelerinin gözlemlenmesi zorunludur. Doza ve konsantrasyona bağlı ters etkiler, mide bulantısı, kusma, titreme, konfüzyon, baş ağrısı, baş dönmesi, nistagmus ve ataksidir. Uzun süre kullanımları genellikle hiperlazi indüke

eder. Hastaların %1'unda raş görülür. Ciddi ve muhtemelen pseudoalerjik deri semptomları meydana gelebilir.

Mefenitoin 5,5-feniletildantoine N-demetiledir ve bu aktif metabolite birçok faydasının ve toksitesinin sebebidir. Ortak olarak ciddi toksisiteler gözlemlenmiştir ve mefenitoin genellikle daha güçlü ilaçlara cevap vermeyen veya onları tolere edemeyen hastalarda uygulanır.

Ethotoin kısmi ya da yaygınlaşmış tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde bir dereceye kadar faydalı olduğunu göstermiştir ve nispeten fenitoinin tipik ters etkilerinden muafır. Düşük oranda tesiri yüzünden çok nadir olarak kullanılır, kullanıldığı zamanlarda ise diğer maddeler ile birlikte uygulanır.

### II.c Benzodiazepin Türevleri

Bu grup I.a.1 kısmında daha detaylı olarak incelenmişti. Çok az benzodiazepin antikonvülsan olarak kullanılmaktadır. Klonozepam bu antikonvülsan etki için açıkça kullanılmaktadır. Bütün epilepsi türlerinde tesir göstermiştir fakat özellikle çocuklarda miyoklonik ve atonik-kinetik nöbetlerin kontrolü için kullanılmaktadır. Status epilepticus'un oral tedavilerinde diazepam alternatifi olarak kullanılabilirler. Diğer antikonvülsanlara göre tedavi alanı geniştir.

Yorgunluk, uyku hali, ataksi gibi ters reaksiyonları yatıştırıcı etkisine bağlıdır. Bu etkiler için tolerans oluşabilir.

Yaşlılarda MSS üzerine etkilerde daha fazla duyarlılık söz konusu olabilir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda bronş hipersekresyon solunum problemleri yaratabilir.

Damar yolu ile kullanılan diazepam status epilepticus için ilk saf tedavi yöntemidir. Fakat solunum bozukluğu, hipotansiyon, bradikardiya ve kardiyak arrest gibi ciddi riskler taşımaktadır. Mikrolizma gibi rektal kullanımı özellikle çocuklar için cazip bir yöntem olabilir.

### II.d. Süksinimid Türevleri

Etosüksimid ve mesüksimid süksinimidlerdir. Etosüksimid, hafif sara kontrolü için ilk başta tercih edilen bir ilaçtır. Talamusdaki düşük eşikli  $Ca^{++}$  akımlarını inhibe eder. Ağır sara nöbetlerini hızlandıracağı için bunu engelleyerek başka bir barbitürat ya da fenitoin ile birlikte verilir. Tedavi edici etkiyle konsantrasyonu arasında yakın bir korelasyon yoktur.

Enzim indüserleri, etosüksimidin metabolizmasını artırırken ve dolayısıyla etkinliğini azaltırken diğer yatıştırıcıların depresan etkisini artırır. Çok sık meydana gelen ters etkileri arasında sedasyon, mide bulantısı ve kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklar vardır. Nadiren agranülositoz ve pasnsitopeni dahil kan diskrazi ve Stevens-Johnston sendromu gibi ciddi deri reaksiyonları görülmüştür.

### II.e. Karboksamid Türevleri

Karbamazepin trisiklik iminostilben türevidir ve yapısal olarak trisiklik antidepresanlarla alakalıdır. Aygün tonik-klonik epilepsinin kontrolünde ilk sırada kullanılacak maddedir. Kısmi nöbetler için yüksek derecede etkilidir fakat atonik nöbette ya da hafif sara nöbetlerinde etkinliği yoktur. Epilepside, fenitoin ile benzer mekanizmaya sahip olduğu söylenir trijemenal nevralsi gibi durumlarda ağrı dindirmek için kullanılması sıklıkla rastlanan endikasyonları arasındadır.

Karbamazepin ADH aktivitesini harekete geçirir ve nörohipofizil tedavisi için kullanılmaktadır. Karbamazepin mikrozomal enzimleri tetikler ve metabolitesi otoindüksiyona tabidir. Sıklıkla meydana gelen ters etkileri sedasyon, ağız kuruluğu, baş dönmesi ve gastrointestinal rahatsızlıklardır. Foto-duyarlılık reaksiyonları, ürtiker ve Stevens-Johnsons sendromlarına da rastlanmıştır. Yaşlılar mental konfüzyona, kardiyak anormalliklere ve uygunsuz ADH salgılanmasına bağlı problemlerle karşılaşabilir.

Oksarbazepin bir karbamazepin türevidir ve çalışma mekanizması tam bilinmese de karbamezepin özellikleriyle benzerlik gösterir ve de birincil yaygın tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde kullanılır. Ters etkileri de karbamazepine benzer. Fakat oksarbazepinin enzim indükte edici etkisi çok azdır ve ilaç etkileşimi profili farklıdır.

### II.f. Muhtelif Antiepileptikler

Valproik asid hafif ve yaygın tonik-klonik nöbetlerin kontrolü için kullanılan yağ asidi türevidir. çoklu tesir mekanizmaları ortaya koyulmuştur.  $Na^{+}$  kanalı inaktivasyonunu uzatmasından dolayı ağır sara nöbetlerine karşı olan verimliliği yüksektir. Fakat T-tipi  $Ca^{++}$  kanal inhibisyonunda bulunduğu ortaya sürülmüştür. GABA transaminazlarının inhibisyonu GABA seviyesini artırabilir fakat bu yüksek dozlarda mümkündür ve bu kullanım hala tartışma konusudur.

Sodyum valproat bağırsakta valproik aside dönüştürülür ve asid absorbe edilir. Emilim genellikle yemekler ya da bağırsakta çözünen kapsül yüzünden gecikebilir. Vaproik asidin düşük hacim dağılımı ve yüksek plazma bağlılığı vardır. Yaşlılarda, yüksek serbest valproik asid konsantrasyonu riski vardır ve düşük dozlarla beraber plazma konsantrasyonuna

ihtiyaç duyulabilir. Şunu da dikkate almak gerekir ki plazma konsantrasyonları ile tedavi indeksi ya da toksik etki arasında sağlam bir korelasyon yoktur ve semptomları dikkatle takip edilmesi zorunludur.

Valproik asid karaciğerde metabolize edilir ve glukoronid konjugat olarak ürin ile dışarı atılır. Valproik asid hepatik enzim indüke edicisi değildir.

Sıkça ortaya çıkan ters etkileri arasında gastro-intestinal şikayetler ve doza bağlı olarak, yorgunluk, sedasyon, ataks, disartri gibi MSS rahatsızlıkları vardır. Nadiren kemik iliği depresyonu ve pankreatit gibi tehlike potansiyeli vardır. İki yaşın altındaki çocuklar için ciddi ve ölümcül hepatoksisite potansiyeli vardır.

Hafif sara nöbetlerinin tedavisinde trimetadion etkili bir maddedir. Trimetadion dimetadiona N-demetiledir ve dimetadion, talamusdaki T-tipi  $Ca^{2+}$  akımlarını inhibe eder. Ciddi toksiste riskinden dolayı trimetadion diğer maddelere cevap vermeyen ya da diğer maddeleri tolere edemeyen hastalarda kullanılır.

Lamotrijin bir feniltiazin türevidir ve kısmi nöbetler için kullanılır. Voltaja bağımlı  $Na^{++}$  kanalını bloke ederek ya da eksitator nörotransmitter olan glutamat salgılanmasını inhibe ederek çalıştığı düşünülmür. Sıkça görülen ters etkiler baş dönmesi, ataksi, buğulu görme, mide bulantısı ve kusmadır.

Gabapentin kısmi nöbetlerde etkin olan ve ikinci bir genelleştirme gerektirmeyen yeni bir anti-epileptiktir. Diğer anti-nöbet ilaçları ile birlikte kullanılmaktadır. Hafif sara nöbetlerini de içeren karmaşık nöbet bozukluklarının tedavisinin gabapentin ile yapılması, durumu şiddetlendirdiği için kontrendikedir. Gabapentin, GABA nörotransmi-

terleriyle yapısal olarak alakalıdır ve sadece böbrek aktivitesi ile dışarı atılır, plazma proteinlerine bağlı değildir ve hepatik enzim indüke etmez. Diğer anti-epileptikler ile bilinen bir etkileşimi yoktur. Ters etkileri somnolans, baş dönmesi, ataksi ve yorgunluktur ve bir dereceye kadar tolerans birkaç haftada oluşabilir.

Vigabatrin, diğer tedavilere cevap vermeyen epilepsi durumlarında kullanılan yeni bir anti-epileptiktir. Nörotransmitterlerin inaktivasyonundan sorumlu olan enzim olan GABA nörotransmitterlerinin geri çevrilemez bir inhibitörüdür ve kısmi ve ikincil nöbetlerin tedavisinde etkinlik göstermiştir. Başlıca istenmeyen etkileri, düşük sayıda hastada görülen, depresyon ve psikoz gibi psikiyatrik rahatsızlıklardır.

Felbamat, kısmi ve ikincil nöbetlerde faydası görülen yeni bir antikonvülsandır. Lennox-Gastaut sendromunun semptomlarını azaltabilir. Fakat epileptik anemi ile ilgisi olması kullanılabilirliğini azaltır ve Lennox-Gastaut sendromu tek endikasyonu olarak kabul edilir.

### III. ANTİPARKİNSON AJANLAR

Parkinson; Alzheimer, Huntington hastalığı ve amiyotrofik lateral sklerozla bir arada, farmakolojik tedavilerin semptomatik olduğu bir nörodejenere-tif hastalıklar grubuna dahildir. En etkili tedaviler Parkinson için olanlardır. Takrin ve rivastigmin gibi asetilkolinesterazlar piyasaya yeni sürülmüş-tür ve merkezi faaliyet gösteren inhibitörler olarak alzheimerin tedavisinde en iyi seçenek olmuşlardır. Huntington ve amiyotrofik lateral sklerozun tedavisi daha az tatmin edici olmuştur.

Kolinerjik internöronlarda fazla aktiviteye sebep olan nigrostriyal trakttaki dopamin eksikliği parkinsonun patopsikolojik mekanizması olarak kabul edilir. İki yaklaşımlı farmakolojik müdahale mantıklı görünmektedir.

### III.a. Dopaminerjik Maddeler

Levodopa, dopaminin metabolik öncülüdür ve Parkinson tedavisindeki en etkili maddedir. Fakat ilaçla tetiklenmiş Parkinsonizm için uygun değildir. Oral levodopa, aromatik amino asitler için var olan aktif bir taşıma sistemi ile absorbe edilir. Levodopanın 1 ila 3 saat arası yarı-ömrü vardır. Kan-beyin bariyerindeki transportuna aktif bir süreç aracılık eder. Dekarboksilasyon ile levodopa beyinde dopamine dönüşür, tedavi edici ve ters etkilerine dopamin aracılık eder. Dopamin geri alımı gerçekleşmiş ya da dopamin metabolize edilmiş olsa da ikisi de monoamin oksidaz ile gerçekleştirilir. Striatumdaki dopamin oksidatif metabolizmasının çoğundan izoenzim monoamin oksidaz B (MAOB) sorumludur. Levodopanın dopamine periferik dönüşümü fazla olduğu için tek başına verilmesi halinde yüksek dozların kullanılması gerekir. Bu dozlar, mide bulantısı, kusma, kardiyovasküler ters etkiler gibi birçok yan etkiye sahiptir. Karbidopa ve benserazid gibi periferik dopa dekarboksilaz inhibitörleri kan-beyin bariyerini geçemez ve bu yüzden sadece periferide levodopa dekarboksilasyonu ile etki eder. Levodopanın periferik dekarboksilaz inhibitörü ile birlikte kullanımı tedavide oral levodopa dozlarını düşürür. Fakat, dekarboksilaz inhibitörleri ile nöropsikiyatrik komplikasyonlar engellenemez -hatta daha düşük dozları beyinde daha fazla levodopa bulunmasına neden olur.

Uzun süreli levodopa tedavisi ile periyodik ve paroksizmal periyodunun etkisiz olması birlikte

açılma-kapanma etkisinin arttığı görülür. Levodopa-karbidopa formülasyonlarının yavaş salgılanımı tavan-taban değişimlerini düşürebilir ve açılma-kapanma etkisini azaltabilir.

Uzun süreli kullanımında tolerans oluşur ve levodopa etkisizleşir. Bazı durumlarda doz yükseltimi ile bu durumun üstesinden gelinir. Başka bir yaklaşım ise levodopa tedavisini durdurup yeniden başlatmaktır.

Nöropsikiyatrik ters etkileri arasında anksiyete, asabiyet, depresyon ve hatta ciddi psikotik rahatsızlıklar vardır. Uzun vadede tedavi gören hastalarda rahatsız edici ve kompleks istemsiz hareketler ortaya çıkabilir. Yaşlı hastalar daha duyarlıdır ve ters etkilerin, özellikle de konfüzyon ve postural hipotansiyonun ortaya çıkma riski yüksektir.

Ergot türevleri olan bromokriptin, pergolid ve lisurid, dopamin agonistleri olarak Parkinson tedavisinde kullanılmaktadır. D2 dopamin reseptörleri için güçlü antagonistlerdir. Bromokriptin ve lisurid D1 reseptörleri için kısmi agonistlerdir. Pergolid hem D1 hem de D2 reseptörleri için agonisttir. Bununla beraber, tesirleri ve ters etki spektrumları benzerdir. Bu maddeler oral olarak kolayca absorbe edilirler ve plazmalarının yarı ömrü 3 ila 7 saat arasındadır. Pergolid, bromokriptine göre daha etkilidir. Ciddi Parkinson hastalıklarında dopamin agonistleri karbidopa-levodopa ile kullanılmaktadır.

Pramipeksol ve ropinirol ergot türevi olmayan dopamin agonistleridir. D2 dopamin reseptörleri için eğilimleri vardır. Levodopa ile birleştirildiğinde levodopa dozu oldukça düşürülür.

Amantadin, öncelikle bir anti-viral maddedir, dopamin salgılanmasını artırarak ya da geri alımı



inhibe ederek MSS'deki dopamin seviyesini artırır, böylelikle dopaminerjik transmisyonu da arttırmış olur. Hafif Parkinson hastalığında amandatinin -özellikle hastalığın erken dönemlerinde- kullanılması bu tarz anti-Parkinson etkisi yaratabilir. Levodopadan daha az yan etkisi olmasına rağmen çok az sayıda hastada etkili olmuştur.

Selejilin, orta dozlarda kullanıldığı takdirde MAO-B'nin seçici ve irreverzabl bir inhibitörüdür. MAO'nun spesifik olmayan inhibitörlerinin yaptığı gibi katekolamin periferik metabolizmasını inhibe etmez. Bu yüzden levodopayla birlikte güvenli bir şekilde kullanılabilir ve tiramin gibi indirekt etki eden simpatomimetik aminler gibi potensiyel ölümcül aktivite içermez. Selejilin, Parkinson hastalığının tedavisi için genellikle levodopa ile kullanılır. Hastalıkla beraber seyreden açılma-kapanma etkileri de daha iyi bir şekilde kontrol edilebilir. Amfetamin ve metamfetamin selejilin metabolitleridir ve anksiyete ile insomniaya yol açabilir.

Entakapon ve tolkapon, levodopanın 3-metoksi-4-hidroksi-L-fenilalanine bölünmesini inhibe eden, katekol-O-metiltransferazın selektif ve geri çevrilebilir inhibitörüdür. Levodopanın dekarboksilaz inhibitörü ile birleşmesinden daha stabile levodopa seviyelerine ulaşılabilir. Tolkapanonun ciddi hepatoksisitesi rapor edilmiştir.

### III.b. Antikolinergik Maddeler

Parkinson tedavisinde, antikolinergik maddeler levodopalar kadar etkili değildir. Buna rağmen ilaçla tetiklenmiş Parkinsonizmin tedavisinde kullanılmaktadırlar. Genellikle levodopaya dirençli hastalarda kullanılır. Düzgün çalışmayan dopaminerjik nöronların distal olduğu bölgeler olan nigrostriatumdaki kolinerjik internöronları inhibe eder.

Tesirlerine ve ters etki spektrumlarına bakıldığında, kullanılan antikolinergik maddeler arasında belirgin bir fark yoktur. Antikolinergik yan etkiler, ağız kuruluğu, üriner retansiyon ve kabızlıktır. Konfüzyon ve yorgunluk hissi yaşlı hastalarda ortaya çıkar. Risk-fayda oranı düşük olduğu için yaşlılarda kullanılması ciddi kontrendikasyonlara sebep olabilir

Triheksifenidil ve biperidinin güçlü ve merkezi antikolinergik etkileri vardır. İdiopatik ve ilaçla tetiklenmiş Parkinsonizmde endikasyonu mümkündür. Özellikle, Parkinsondaki titreme önemli ölçüde etkilenmiştir. Triheksifenidilin yüksek dozlarının mod değiştirici etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Biperiden formunda parenteral bir doz, maddenin etkinlik süresini artırır. İksininin de 6 ila 12 saat arasında etki süresi vardır.

Orfenadrinin etki süresi biperinden ve triheksifenidilden azdır. Hastalığın daha hafif seviyelerinde kullanılabilir. Daha etkili antikolinergiklerin tolere edilmediği yaşlı hastalarda kullanımı faydalı olabilir.

### IV. ANESTEZİKLER

Anestezide, premedikasyon amacıyla birçok gruptan ilaç kullanılır. Preanestezik medikasyon anestezik dozları azaltabilir, bu şekilde olmasaydı anestezinin indüke olması ve ters etki riskinin azaltılması gerekirdi. Preanestezik medikasyon, anestezinin indüksiyon oranını artırır ve operasyon öncesi acıyı ve heyecanı azaltır. Yatıştırıcı ve kas gevşetici etkisi olan benzodiazepinleri, ağrı dindirici opioidleri, mide bulantısı ve kusma için antikolinergikleri veya histamin H1 reseptörü agonistlerini içeren ilaçlar kullanılır. Nöroleptikler de antiemetik etkiler için premedikasyonda kullanılır. Anestezi, damar yoluyla ya da solunumla indüke edilir.

Genel anestezi için birçok etki mekanizması geliştirilmiştir. Genellikle, inhibitör sinapsislerdeki transmitter salgılanımını durgunlaştırır ya da eksitator sinapsisleri inhibe eder. Birçok anesteziik madde, gaz halinde ya da damar yoluyla kullanılıyor olsa da GABA nörotransmitterleri için GABA-A reseptör afinitesini artırır.

Genellikle birçok anesteziik madde, tesiri arttırmak, toksisiteyi azaltmak ve toparlanma zamanını kısaltmak için birleştirilir. Örneğin, anestezi tiyopentin gibi damar yoluyla hızlı tesir eden bir madde ile başlatılır, sonrasında anestezi nitroksid/oksijenin halotan ve benzer uçucu anesteziik ile karışımı ile sürdürülür.

#### IV.a. İntravenöz Anestezikler

Enjekte edilebilen anestezikler daha hızlı tesir eder ve kısa operasyonlarla anestezinin induksiyonu için gayet uygundur. Fakat, toparlanma süreci inhalasyon anestezisine göre daha uzundur. Beyine hızlı kan akışı, tesir bölgesine hızlıca ulaşmasını sağlar. Ondan sonra, ilaçların iskelet kası ve adipoz doku uçları gibi bölgelere geri dağılımı ve bu bölgeden hızlı perfüzyonu, beyindeki konsantrasyonun hızlıca azalmasına sebep olur. Bu yüzden metabolizma değil de, yeniden dağılım, enjekte edilebilir anesteziklerin tesirini yok etmekten sorumludur. Dokulardaki yüksek kütlelerdeki çökeltme, tesir süresini uzatabilir ve süre vücuttan atma metabolitesine bağlı hale gelir.

Kısa süre etki eden pentobarbital ya da çok kısa süre etki eden tiyopental gibi barbitürat türevi maddeler anestezi induksiyonu için kullanılır. Analjezi olmadan bilinç kaybını sağlarlar ve kardiyovasküler sisteme çok az etkisi vardır. Barbitüratlar seçici olmayan MSS depresyonuna sebep olduğu için, bilinçsizlik hali solunum depresyonu ile birleşir.

Anesteziik uygulamalarda opiatlar çok önemlidir. Opiat analjezikleri anesteziiklerin etkinliğini artırır. Operasyon sonrasında ya da premedikasyonda kullanılabilirler. Kısa sürede yüksek seviyede etki edenlere örnek olarak fentanil, sufentanil ve alfentanil örnek gösterilebilir. Hemodinamik stabiliteleleri dolayısıyla bu maddeler bozuk miyokardiyak aktiviteye sahip hastalarda kullanılabilirler. Solunum yapay olarak devam ettirilmelidir ve operasyon sonrasında depresyon ortaya çıkabilir. Genellikle, solunum anesteziikleri benzodiazepinler veya propofol ile takviye edilir.

Benzodiazepin olan midazolam intravenöz anesteziklerden biridir. Bölgesel anestezilerde yatıştırıcı olarak kullanılabilirler. Diazepamdan 2-3 kat daha etkilidir. Bu yüzden çok ciddi solunum depresyonuna sebep olabilir. Yine de barbitüratlar- dan daha az kardiyovasküler ve solunum depresan etkisi vardır. Flunitrazepam intravenöz anestezi için kullanılan ve kısa sürede etki eden başka bir benzodiazepindir. Midazolamdan biraz daha fazla etki süresi vardır.

Ketamin ve tiletamin yapısal ve farmakolojik olarak penisikfidine benzer. Tesir mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Eksitator nörotransmitter glutamik asidin zar etkilerini bloke ettiği söylenir. Ketamin, çoğunlukla anestezi ortaya çıkarır; hasta ayık görünse de duyuşsal stimulye hiçbir tepki verilmez. IV ya da IM olarak kullanılabilen ketaminin güçlü analjezik etkisi vardır. İskelet kası gevşetmede zayıf olduğu için iskelet kaslarının gevşetilmesinin gerekmediği kısa süreli operasyonlar durumunda endikedir. Ağrılı prosedürler için analjezik madde olarak kullanılabilir. İstenmeyen eksitator ve halüsinasyon olayları yüzünden kötü bir üne sahiptir

Temel etomidat endikasyonu anestezinin indüklenmesidir. Analjezik bir özelliği yoktur. Çok az

da olsa kardiyovasküler ve solunum depresanı özelliği vardır. Fakat adrenal fonksiyonunu ciddi olarak bastırabilir.

Propofol, anestezinin induksiyonu ve devamı için kullanılabilir. Çok lipofiliktir ve anestezinin induksiyonu 30 sn içerisinde gerçekleşir. Tekli bir dozdan sonra hasta 5 dakika içinde ayılır, anesteziden sonra sürekli intravenöz kullanımında, toparlama 10-15 dakikayı bulabilir. Premedikasyonların olağan sınırı içinde analjezik, kas gevşetici ve inhalasyon anestezik maddeler kullanılabilir.

#### IV.b. İnhalasyon Anestezikleri

Inhalasyon anestezikleri çeşitli kimyasal sınıflara aittir. Ana endikasyonu, intravenöz anestezinin devam ettirilmesidir. Enjekte edilen anestezikler gibi farmakolojik olarak etki ettiği reseptörler için henüz bir tahmin yoktur ve belirli bir tesir bölgesine sahip değildir. Açık olarak, hücre zarı akışkanlığı gibi hücre içi değişimlere sebep olur.

Inhalasyon anestezikleri olarak kullanılan gaz, likitten kesinlikle ayrıştırılmalıdır. Nitrojen oksid gibi gazlar oda sıcaklığında ve deniz seviyesindeki basınçta gaz formundadır. Öte yandan, halothan gibi gazımsı maddeler oda sıcaklığında ve normal basınçta sıvı haldedirler.

Inhalasyon anesteziklerinin etkilerini yok etmekte biyodeğişimin önemli bir rolü olmasa da bu biyodeğişim özellikle fluorinat anestezikler için büyük ölçüde toksikolojik önemi vardır çünkü, reaktif Halide iyonlarının oluşumu akut veya kronik olarak böbrekleri, karaciğeri ve üreme organlarını etkileyebilir. İnhalasyon anestezikleri yaygın MSS depresyonu ortaya çıkarırlar ve bu anestezinin derinliğini belirler. İskelet kaslarının gevşetilmesine

sebep olabilir ve depolarize olmayan nöromasküler bloke edici ilaçları harekete geçirebilirler. Afyonlar ise, diğer solunum depresanı ilaçlar ile kullanımında solunum depresan etkide artış görülür.

Uçucu anesteziklerin indirekt ya da sempatik tondaki azalmalarla birlikte, kardiyak ve vasküler kaslarda direkt gevşetici etkisi vardır.

Inhalasyon anesteziklerinin süksinilkolin ile birlikte kullanımından ortaya çıkan habis hipertermi nadir görülür fakat yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur.

Hala kullanımda olan anestezikler arasında nitrojen oksid ve halotan, isofluran, metoksifluran ve sevofluran gibi halojen hidrokarbon inhalasyon anestezikleri vardır. Nitrojen oksid gaz olan tek inhalasyon anestezigidir, kimyasal olarak inert durumdadır. Nitrojen oksidin genel kardiyovasküler fonksiyon üzerinde daha az etkisi vardır. Dezavantajları, kas gevşetici etkisinin olmamasıdır ve tek başına kullanılamamasıdır. Çünkü yeterli anestezi için düşük alveol konsantrasyonu gereklidir. Toparlama sürecinde hipoksi riski vardır ve bu durumu engellemek için anestezi yavaş yavaş azaltılıp bırakılmalıdır.

Halojen hidrokarbon inhalasyon anestezikleri intrakraniyal ve beyin omurilik basıncını artırır. Kardiyovasküler etkileri, düşük miyokardiyal büzülmeleri ve düşük kan basıncına sebep olan düşük kalp atım hacmidir. Habis hipertermi nitrojen oksid dışında bütün inhalasyon anesteziklerinde görülür ve en sık olarak halotan ile ortaya çıkmıştır. Özellikle halotan ve muhtemelen diğer halojen hidrokarbonlar akut ve kronik hepatoksisite potansiyeline sahiptir.

Eter enfluranlar halothandan daha tahriş edicidir fakat iskelet kası gevşetmede daha iyidir ve

kullanımlarında daha az kardiyak aritmi vakasına rastlanmıştır.

Enfluranın bir izomeri olan izofluran, insanlarda en sık kullanılan inhalasyon anesteziğidir. Miyokardiyumu kateklominier duyarlılaştırılmazlar. Kas gevşetici etkisi vardır bu yüzden nörobloke edici tesiri azdır. Halothandan daha az hepatoksisiteye ve renal toksisiteye sebep olur.

#### IV. c. Lokal Anestezikler.

Lokal anestezikler sinir dokusuna lokal olarak etkin konsantrasyonda uygulandığında, geri çevrilebilir şekilde sinir akışı iletimini bloke eder, somatik duysal, somatik motor ve otonomik sinir iletimini bloke eder. Onların etki mekanizmaları hem sıklığa hem de nöronal sodyum kanallarının voltaj bağımlı bloğuna dayanır. Küçük lifler büyük liflerden daha duyarlıdır ve miyelinli lifler miyelinsiz olanlardan daha hızlı etkilenir. Lokal anestezikler topikal anestezi, lokal infiltrasyon, periferik sinir bloğu, paravertebral anestezi, bölgesel anestezi olarak da bilinen damar içi bloğunda, epidural blok ve spinal (örneğin subaraknoid) blok için kullanılır. Lokal anestezikler iki gruba ayrılır: esterler ve amid tipi maddeler.

Ester, çoğunlukla plazma ve bir ölçüde karaciğer içindeki kolinesterazlar tarafından hidrolize edilir. Esterlerin amid grubu maddelerle karşılaştırıldığında daha fazla hipersensitivite (alerjik) reaksiyonlara sebep olduğu görülür. Tetrakain spinal anestezi de kullanılır. Yüzeysel anestezik etkileri topikal uygulamalarda kullanılır. Diğer anestezik prosedürlerde kullanmak için kullanılmayacak kadar çok toksiktir ve yavaş tesir eder. Bu grubun diğer örnekleri kokain, prokain, benzokain ve oksibuprokaindir. Amid tipi maddeler neredeyse tümüyle prokainin yerini almıştır. Benzokain ve oksibupro-

kain yüzeysel anestezik özelliklere sahiptir ve sırasıyla topikal boğaz ağrısı hemoroid ve oftalmoloji gibi kısa süreli ağrı azaltma gerektiren durumlarda topikal formülasyon kullanılır.

Amid tipi maddeler artikain, lidokain, bupivakain, prilokain ve mepivakain ve ropivakain içerir. Bunlar mikrozomal enzimler tarafından amidaz aktivitesiyle karaciğerde metabolize edilir. Amid grubu, parenteral ve lokal kullanımda tercih edilir. Eğer kazayla hızlı olarak verilmişse bu maddeler özellikle bupivakain aynı zamanda lidokaine, konvüzyon ve kardiyak arestleri içeren ciddi ve ölümcül yan etkilere neden olabilirler. Çoklu kullanım sonrasında kolaylıkla akümüle olabilirler. Lidokain bazen bölgesel anestesizde, infiltrasyon işleminde, sinir bloğu indüksiyonunda ve epidüral anesteziye kullanılabilir. Fakat aynı zamanda antiaritmik olarak da kullanılabilir. Bupivakain epidüral anestezi ve periferik sinir bloklarında kullanılan uzun süre etkili bir lokal anesteziktir.

#### V. KAS GEVŞETİCİLER

Anesteziye kullanılan non-depolarize nöromusküler ve depolarize nöromusküler bloke maddeleri 18. bölümde tartışıldı. Bu bölümde direkt etki eden kas gevşeticilerle beraber merkezi sinir sistemini etkileyen bir maddeden kısaca bahsedilecektir.

Baklofen, GABA B reseptörlerindeki GABA agonistidir ve kalsiyum alımını azaltan presinaptik inhibisyon etkisi vardır. Bunun belirtisi ekstansör ton ve klonusda artıştır. İntratekal kullanımı ciddi spastisite ağrısını kontrol altına alabilir. Merkezi sinir sistemi etkileri ise uykuya eğilimlilik, somnolans ve epilepsi hastalarında nöbet aktivitesini kapsar.

Doğrudan kas gevşetici etkileri (bkz. Bölüm I.a.1) olan benzodiazepinlerden başka doğrudan etki eden kas gevşetici olarak sınıflandırılması gereken diğer bir madde de dantrolendir. Dantrolen, sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{2+}$  salınımını bloke eder. Her ne kadar ikincisi büyük olasılıkla iskelet kaslarındaki kalsiyum metabolizmasındaki bir bozuklukla ilişkilendirilmese de, malignan hipertermi ve nöroleptik maling sendromuyla baş etmede kullanılır.

### KAYNAKÇA

- Baldessarini RJ (1996) *Chemotherapy in Psychiatry: Principles and Practice*, 2nd edition. Harvard University Press, Cambridge, MA.
- Bitton R, Schneider B (1992) Endocrine, metabolic, and nutritional effects of psychotropic drugs, in *Adverse Effects of Psychotropic Drugs*, editors Kane JM, Lieberman JA. Guilford Press, New York, pp. 341-55.
- Blin O (1999) A comparative review of new antipsychotics. *Can J Psychiatry* 44(3), 235-44.
- Butterworth JF, Strichartz GR (1990) The molecular mechanisms by which local anesthetics produce impulse blockade: a review. *Anesthesiology* 72,711-34.
- Calne DB (1993) Treatment of Parkinson's disease. *New Engl J Med* 329,1021-7.
- Cheine MV, Wahlbeck K, Rimon R (1999) Pharmacological treatment of schizophrenia resistant to first-line treatment: A critical systematic review and meta-analysis. *Int J Psychiatry Clin Pract* 3(3), 159-69.
- Cousins MI, Bridenbaugh PO (eds) (1995) *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 3rd edition. J.B. Lippincott Co., Philadelphia.
- Dawkins K, Lieberman JA, Lebowitz BD, Hsiao JK (1999) Antipsychotics: past and future. National Institute of Mental Health Division of Services and Intervention Research Workshop, July 14,1998. *Schizophren Bull* 25(2), 395-05.
- DeVane CL (1998) Differential pharmacology of newer anti-depressants. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl. 20), 85-93.
- Feely M (1999) Fortnightly review: drug treatment of epilepsy. *Br Med J* 318(7176), 106-9.
- Franks, NP, Lieb WR (1994) Molecular and cellular mechanisms of general anesthesia. *Nature* 367,607-14.
- Garattini S, Barbui C, Saraceno B (1998) Antidepressant agents: from tricyclics to serotonin uptake inhibitors. *Psychol Med* 28(5), 1169-78.
- Huber G, Gross G (1999) Conventional and newer neuroleptics in the treatment of schizophrenia spectrum disorders. *Neurol Psychiatry Brain Res* 7(1), 15-26.
- Jackson DM, Dursun S, Denovan-Wright EM (1999) Recent advances in potential atypical antipsychotics: Past, present and future hopes—Preclinical and clinical considerations. *IDRUGS* 2(9), 886-95.
- Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ Jr (1993) *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Williams and Wilkins, Baltimore.
- Kane JM (1999) Management strategies for the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl. 12), 13-17.
- Kurth MC, Adler CH (1998) COMT inhibition: a new treatment strategy for Parkinson's disease. *Neurology* 50 (Suppl. 5), 83-14.

- Macdonald RL, Kelly KM (1993) Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* **34** (Suppl. 5), S1-S8.
- Maczaj M (1993) Pharmacological treatment of insomnia. *Drugs* **45**,44-55.
- Meltzer HY (der.) (1992) *Novel Antipsychotic Drugs*. Raven Press, New York.
- Mendis T, Suchowersky O, Lang A, Gauthier S (1999) Management of Parkinson's disease a review of current and new therapies. *Can J Neurol Sci* **26**(2), 89-103.
- Mouradian MM, Chase TN (1994) Improved dopaminergic therapy of Parkinson's disease. In, *Movement Disorders* **3**, editors Marsden CD, Fahn S. Butterworth, Oxford, pp. 181-199.
- Pi EH (1998) Transcultural psychopharmacology: present and future. *Psychiatry Clin Neurosci* **2** (Suppl.), S185-S187.
- Porter B (1997) A review of intrathecal baclofen in the management of spasticity. *Br J Nurs* **6**(5), 253-60.
- Rogawski MA, Porter RJ (1990) Antiepileptic drugs: pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev* **42**,223-86.
- Rush CR (1998) Behavioral pharmacology of zolpidem relative to benzodiazepines: a review. *Pharmacol Biochem Behav* **61**(3), 253-69.
- Shields RE (1997) A comprehensive review of sedative and analgesic agents. *Crit Care Nurs Clin North Am* **9**(3), 281-3.
- Spigset O, Martensson B (1999) Fortnightly review: drug treatment of depression. *Be Med J* **318**(7192), 1188-91.
- Tandon R, Milner K, Jibson MD (1999) Institution antipsychotics from theory to practice: integrating clinical and basic data. / *Clin Psychiatry* **60** (Suppl. 8), 21-8.
- Wagner J, Wagner ML, Hening WA (1998) Beyond benzodiazepines: alternative pharmacologic agents for the treatment of insomnia. *Ann Pharmacother* **32**(6), 680-91.
- Winkelman C (1999) A review of pharmacodynamics and pharmacokinetics in seizure management. / *Neurosci Nurs* **1**(1), 50-3.