

FARMAKOLOJİ

İSTANBUL AREL ÜNİVERSİTESİ

MESLEK YÜKSEKOKULU

İLK ve ACİL YARDIM
PROGRAMI

Öğr. Gör. Neşe ARSLAN



MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

7. HAFTA



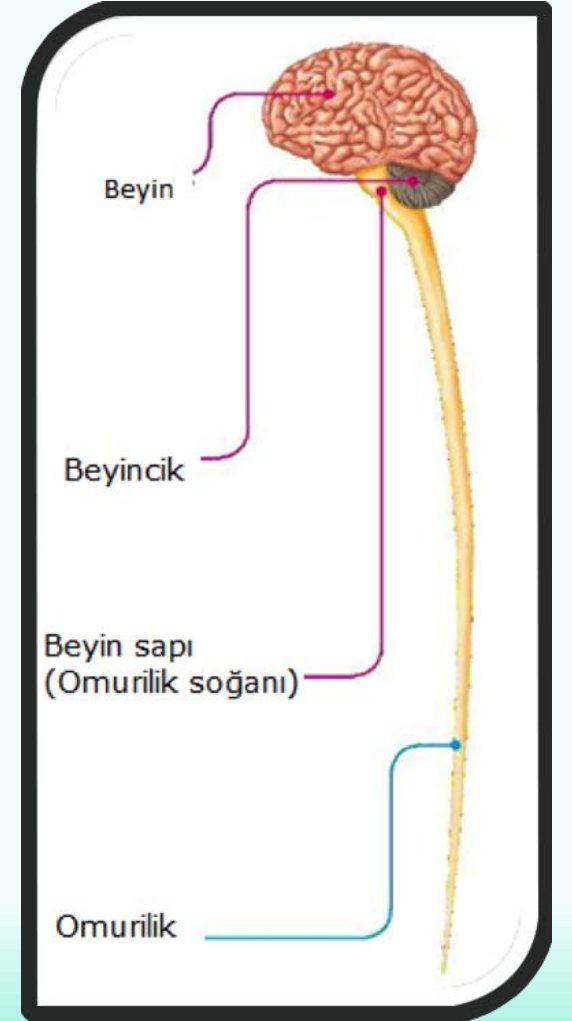
SİNİR SİSTEMİ

- **Merkezi Sinir Sistemi**

- Beyin
- Omurilik

- **Periferik Sinir Sistemi**

- Somatik
 - somatik duyu, özel duylar
 - iskelet kaslarının istemli kontrolü
- Otonom
 - viseral duyu
 - viseral organların istem dışı kontrolü
 - Sempatik sinir sistemi
 - Parasempatik sinir sistemi



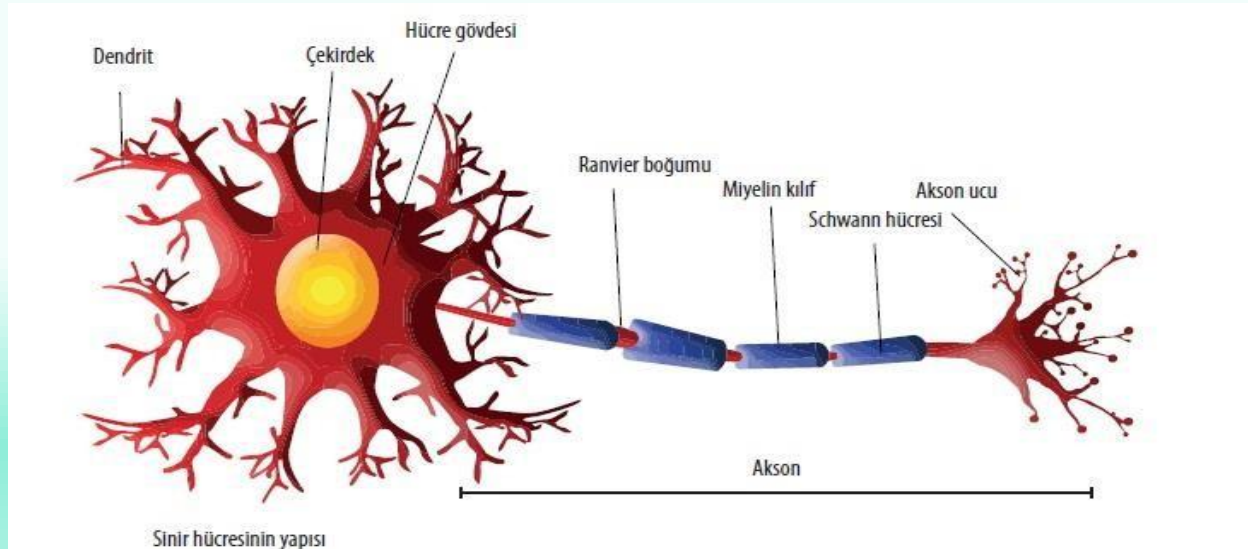
MSS Görevleri

- Şuur ve hafıza gibi mental faaliyetler
- OSS ve motor görevlerin bütünlük içerisinde yürütülmesi
- Motor ve iç organ faaliyetleri ile ruhi durumun bütünleştirilmesi
- Vücut ısısı, su dengesi, ara metabolizma
- Kan basıncı, kızgınlık siklusu, bez salgıları
- Uyku, heyecan
- Denge ve hareketlerle ilgili faaliyetler

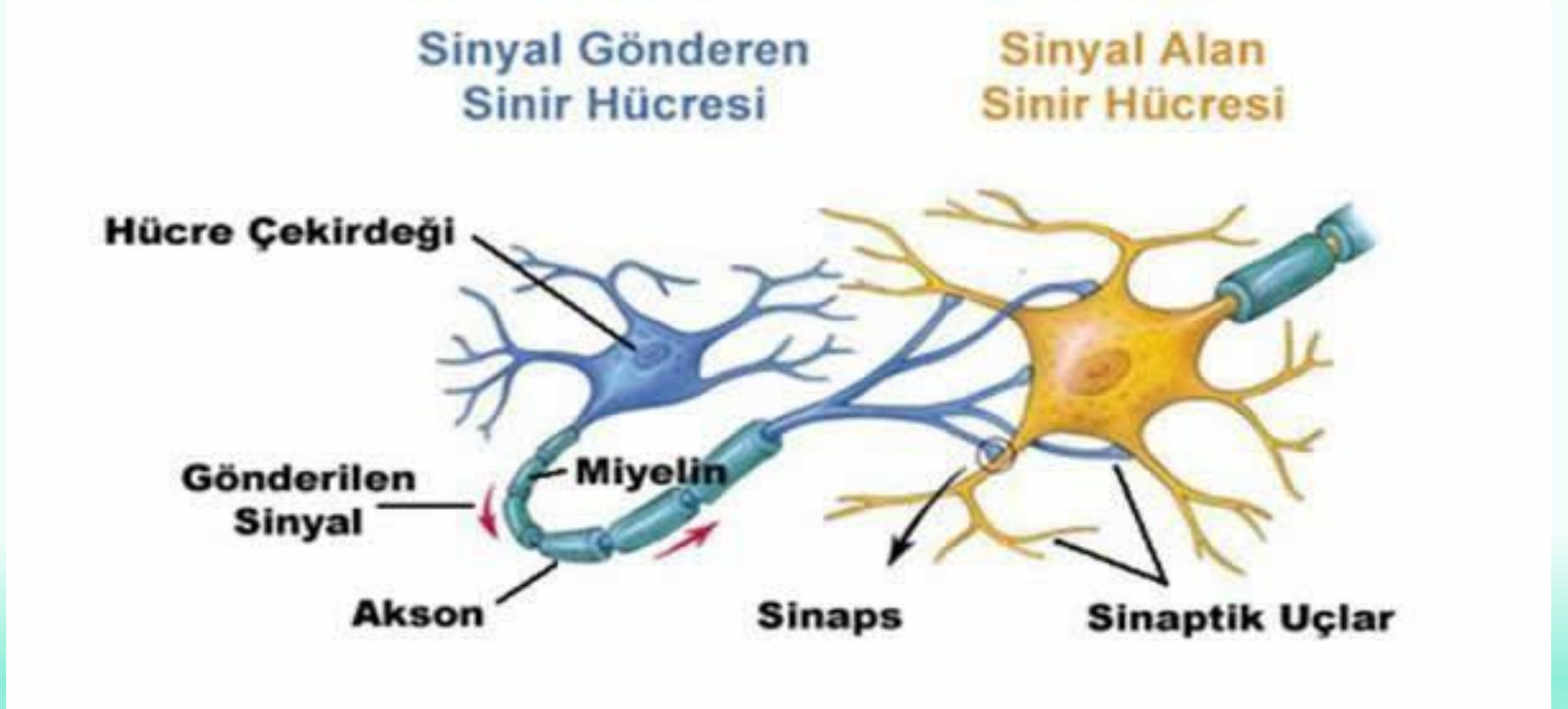
MSS Anatomisi



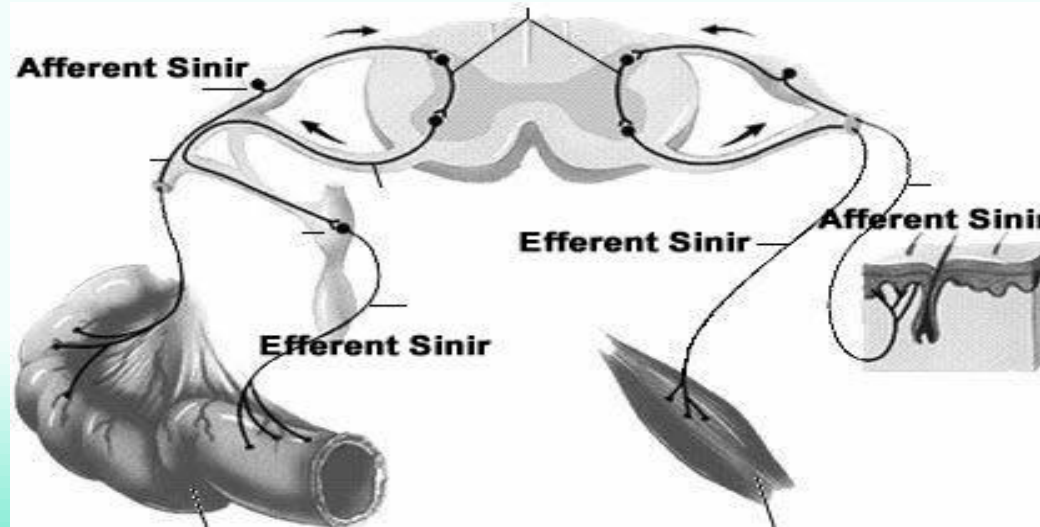
- Ana görev birimi: **Nöron (sinir hücresi)**
- **Hücre gövdesi+akson**
- Akson, sinir uyarısını (impuls) hücre gövdesinden çevreye iletir
- **Dendritler:** Uyarıyı çevreden hücre gövdesine iletir (her nöronda olmayabilir)
- Her sinir gövdesinden bir akson çıkar, bazen dallanır: **Akson yan dalları**



- **Sinaps:** Akson ve yan dallarının diğer nöronların gövde veya dendritleri ile yakınlaştığı noktalar

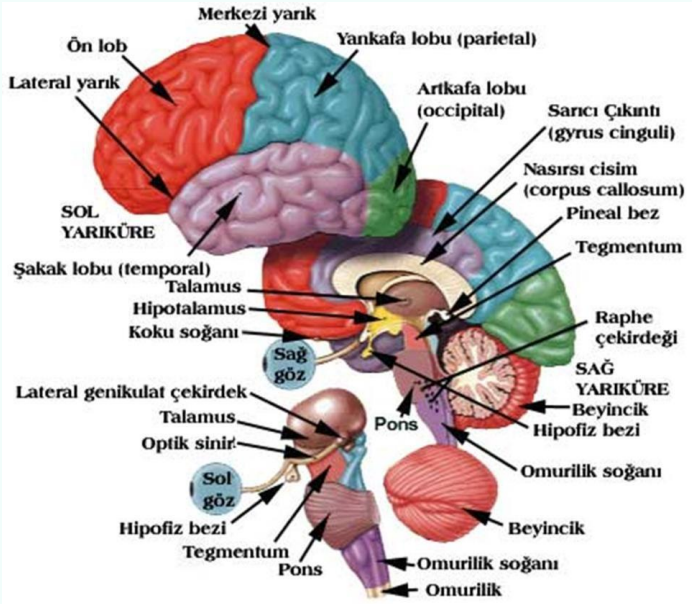


- MSS sadece efektör yapıları kontrol etmez, aynı zamanda beş duyu ile çevreden gelen uyarıları ve omurilikten gelen uyarıları alır, değerlendirir ve cevap verir.
- **Afferent sinirler:** Uyarıları getirir
- **Efferent sinirler (motor sinirler):** Gerekli cevap ve emri götürür

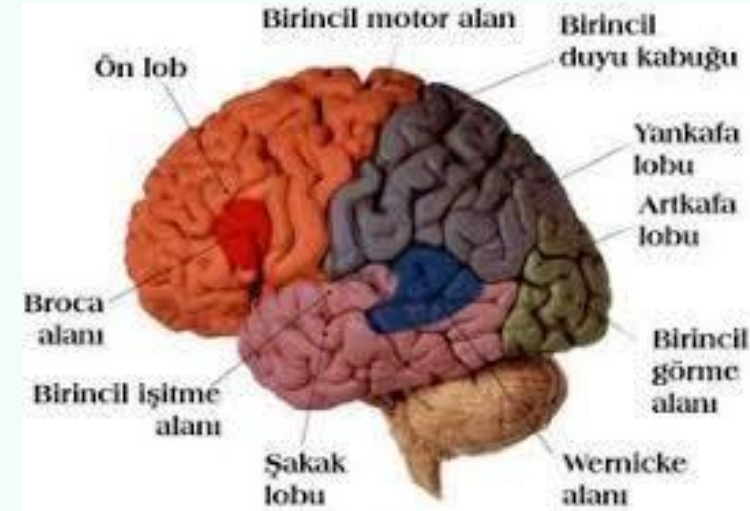


Mss'nin Başlıca Bölümleri

Beyin kabuğu

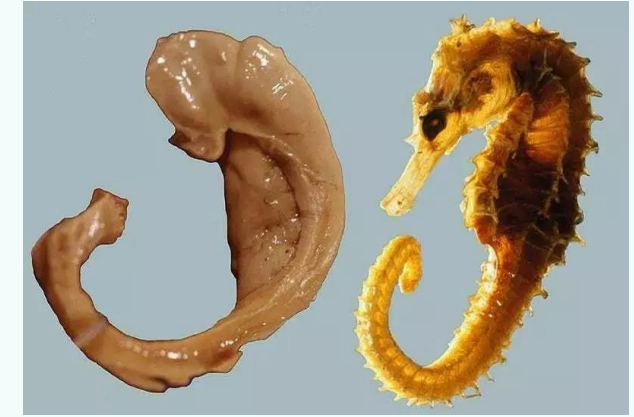
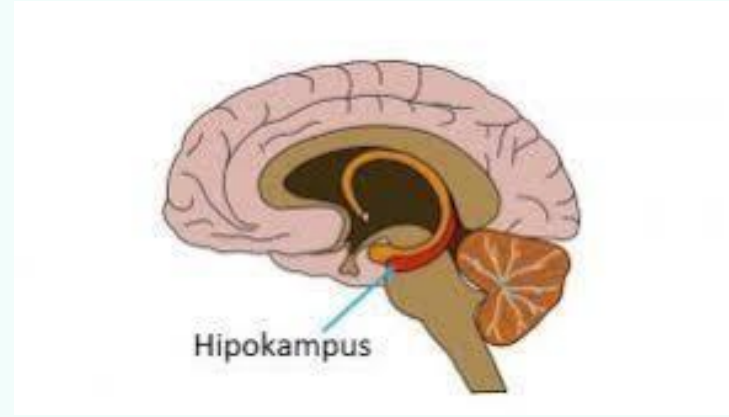
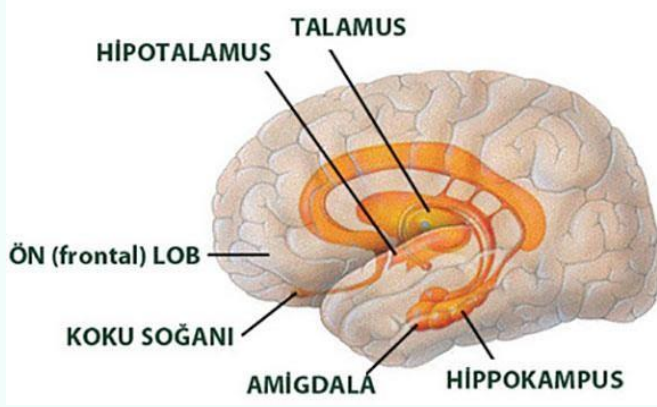


- Beyin iki büyük yarı küreden oluşur
- Beyin kabuğunda 50 milyardan fazla nöron var
- Hafıza, şuur gibi ruhi faaliyetler
- OSS ve somatik görevlerin bütünlüğünü sağlama



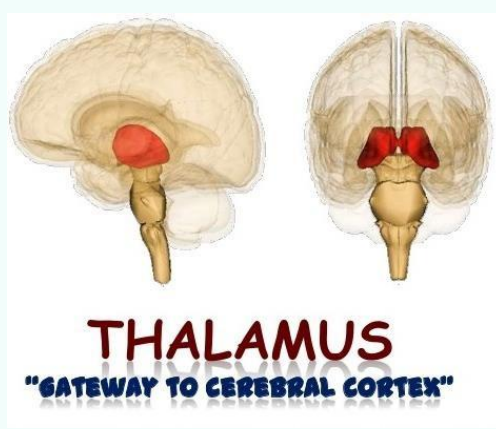
- Beyin kabuğu
- Limbik sistem
- Orta beyin
- Beyincik
- Omurilik

Limbik sistem



- Beyin kabuğu altında **viseral beyin**
- Hipokampus
- Amigdala
- Septum
- Hipotalamus
- Talamus
- Olfaktor ve piriform bölgeler
- **Motor ve viseral faaliyetler ile ruhi durumu bütünleştirmek**
- **Bireyselleşme**

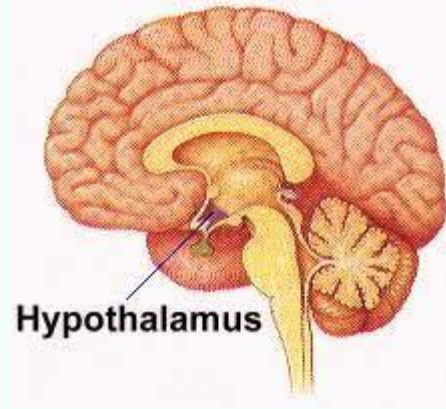
- **Temporal lopta deniz atına benzeyen beyin bölümüdür**
- **Yakın geçmişin** hatırlanmasında görevli
- Hasar görmesi durumunda amnezi meydana gelir



Beynin merkezinde, beyin kabuğu ve bazal gangliyonun altında hipotalamusun üstünde bulunur

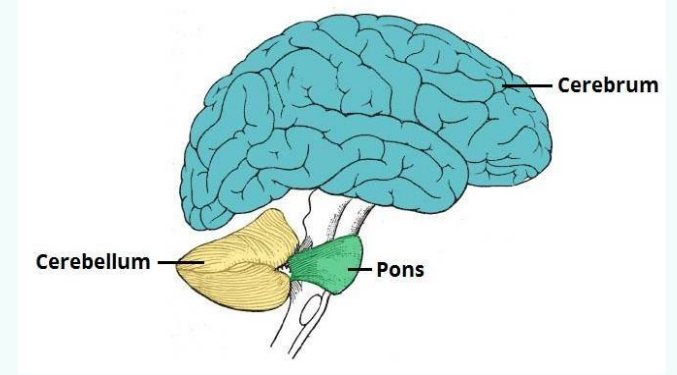
Burada bulunan nöronlar;

- Duyusal yollar ve kabuk arasında,
- Talamus ve hipotalamus arasında,
- Bazal ganglion ve beyin kabuğu birleşme bölgeleri arasında lokomotif gibi çalışır ve sinir iletimini sağlar
- Bazal ganglionlarla birlikte iç organların üzerine düzenleyici etki gösterir



- OSS'nin görevlerini düzenler
- Vücut sıcaklığını ayarlar
- Sıvı-elektrolit dengesini sağlar
- Ara metabolizmada görevlidir
- Kan basıncını düzenler
- Kızgınlık siklusunu ayarlar
- Hipofiz bezi salgılarını kontrol eder
- Uyku vb fizyolojik olayları düzenler

Beyincik

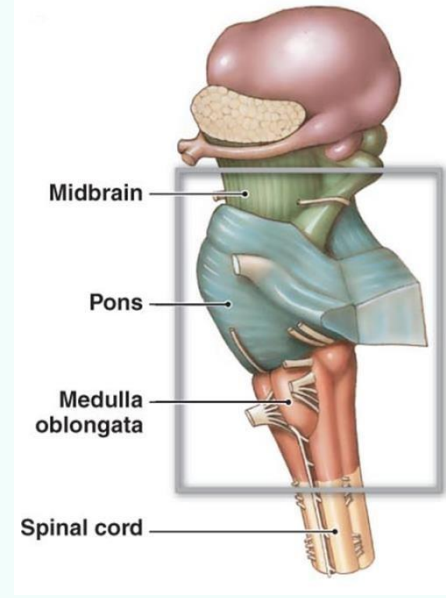


- Beyin yarıkürelerinin arkasında arka ponsdan yapılmıştır.
- Dengenin düzenlenmesi ve durumun korunmasında görevlidir

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

Orta Beyin

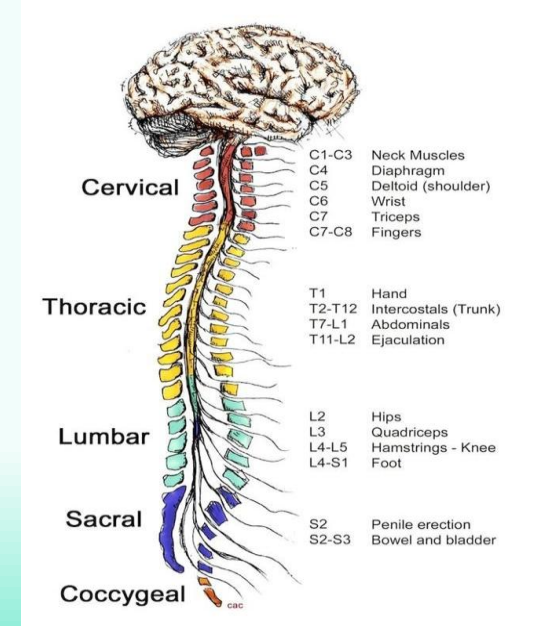
- Mezenşefalon
- Pons
- Medulla oblongata (omurilik soğanı)'dan oluşur
- Beyin yarım küresi, talamus ve hipotalamusun omurilikle bağlantısını sağlar, köprü görevi görür



- Kafa sinirlerinin çoğunun çekirdeklerini bulundurur
- Çevreden gelen uyarılara motor cevap vermede görevli retiküler etkinleştirici sistem buradadır (uyku, uyanıklık, göz hareketleri vb.)
- Kusma, kalp damar ve solunumla ilgili refleksleri bütünleştirir
- Afferent bilgilerin ilk alıcı bölgesini oluşturur

Omurilik

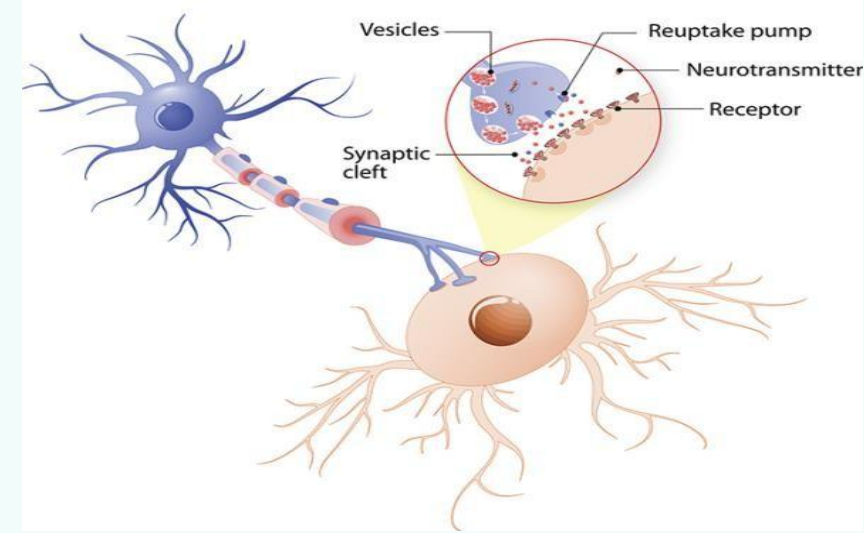
- Omurilik soğanından (M. oblongata) son bel omuruna kadar uzanır
- Deri, kas, eklem ve iç organlardan gelen uyarıları ya yerel olarak hemen değerlendirir ya da üst merkezlere iletir



MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

MSS'de İletişim Araçları

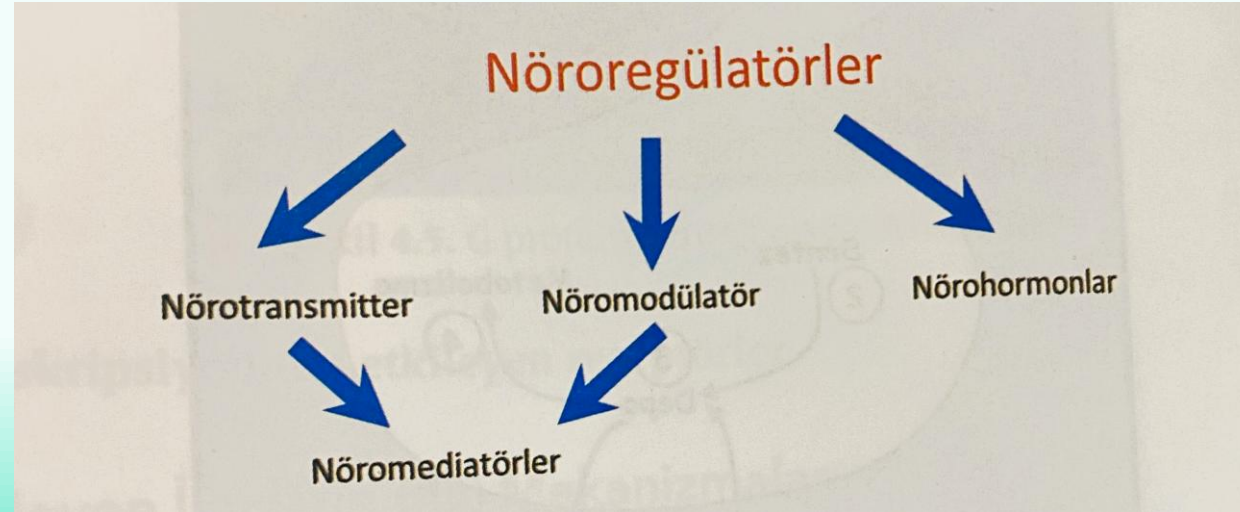
- MSS'de nöronlar, sinir uçları ile efektör yapılar, MSS ile hormonal sistem arasında sürekli bir iletişim var
- Bu iletişimi **haberciler** (messenger, transmitter, medyatör) sağlar
- Bunlara genel olarak **nöröregülatörler** denir



MSS'in kendi hücreleri arasındaki veya MSS ile endokrin sistem arasındaki iletişimde ulak olarak belirli kimyasal maddeler kullanılır. Bu maddelere **nöroregülatörler** denir.

Nöroregülatörler 3'e ayrılır.

Nörotransmitterler ve nöromodülatörler bir sinaps içinde iletişim görevi yapmaları nedeniyle birbirlerine çok benzerler ve ikisine birden **nöromediyatörler** de denilir.



Nöroregülatörler

1. Nöro-medyatörler

Sinaps ve kavşaklarda sinir ucundan salgılanır, uyarı geçişini sağlayan maddeler

2. Nöro-modülatörler

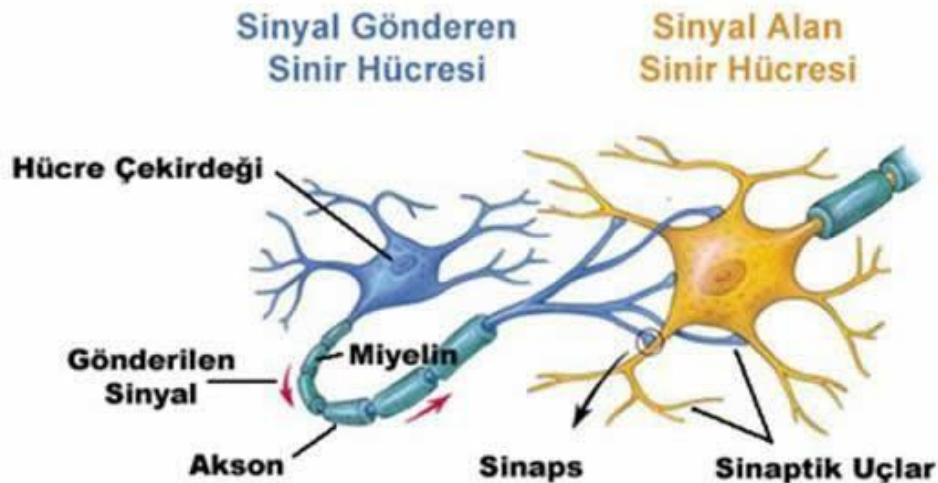
Ana sinaps ve kavşaklarda uyarı geçişini sağlamayan ama bunu ayarlayan maddeler

3. Nöro-hormonlar

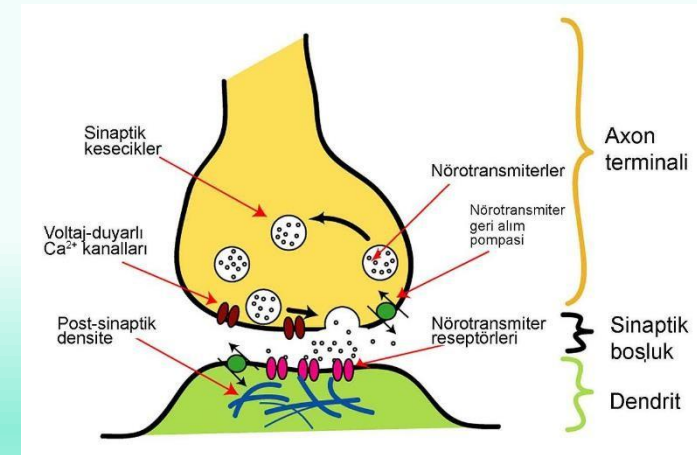
Hipotalamustaki bazı nöron gruplarında hazırlanıp, hipotalamo-hipofizyal portal sistem ile **ön hipofize** gelen ve buradan bazı hormonların salıverilmesine veya salıverilmesinin engellenmesine neden olan **hormonlar** ile hipotalamustan arka hipofize gelen **oksitosin** ve **antidiüretik hormon (ADH)**

Sinir Uçları Ve Sinapslar

- **Sinaps:** Bir nöronun akson veya akson yan dallarının diğer bir nöronun gövdesi veya dentridi ile yaptığı çok yakın temas yeri
- **Sinir ucu:** Sinaps öncesi sinirin yapmış olduğu düğme şeklindeki şişkinlik
- **Varikozit:** Akson ve yan dalları üzerinde tespih tanesi gibi şişkinlikler (NM'ler sentezlenir ve depolanır)



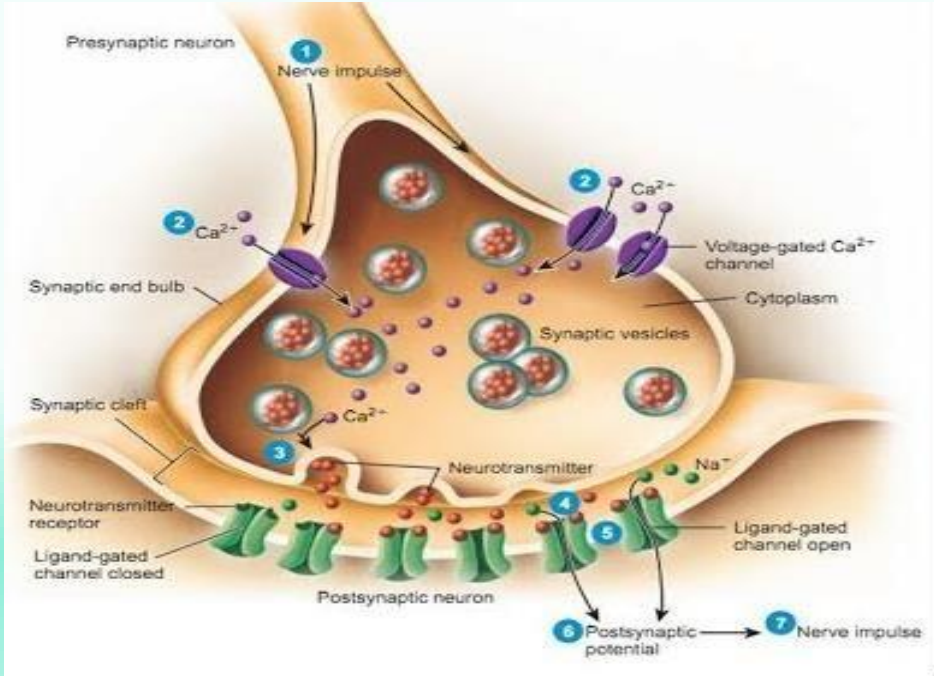
- Peptiderjik sinirler dışında NM'ler sinir ucunda sentezlenir
- Peptit yapılı NM'ler ise nöron gövdesinde hazırlanır
- NM'ler sinir ucunda binlerce **veziküller** içinde depolanır
- Veziküllerin kümelendiği alanlara **havuz** adı verilir



MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

Nöronlarda Sinyal İletimi Ve Sinaptik Potansiyeller

- Nöronlarda sinyal iletiminde **Na, K, Cl ve Ca** iyonları çok önem taşır
- Nöron dinlenme halindeyken iyon pompaları aracılığıyla hücre içinde **Na, Ca ve Cl düşük tutulur** ve hücre zarı elektriksel potansiyel **85 (bazı sinirlerde -70 mV)**'dur
- Yani hücre dışı 85 mV daha pozitifdir

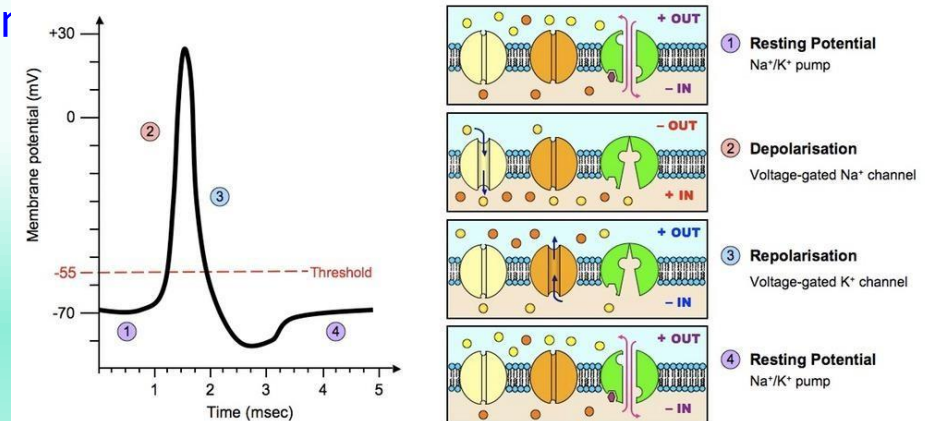


- Sinir ucuna herhangi bir uyarı geldiğinde **Ca hücre içinde yükselir ve Ca aracılığı ile NM içeren veziküller sinir ucu zarına geçici olarak yapışır**, yapışma yeri erir ve NM sinaps aralığına **dökülür**
- Serbest kalan binlerce NM, post sinaptik sinirin **reseptörlerini bombardımana tutar**
- Doğum hummasında olduğu gibi **Ca eksikliğinde zar depolarize olmasına rağmen NM salınmadığı için uyarı geçişi olmaz**

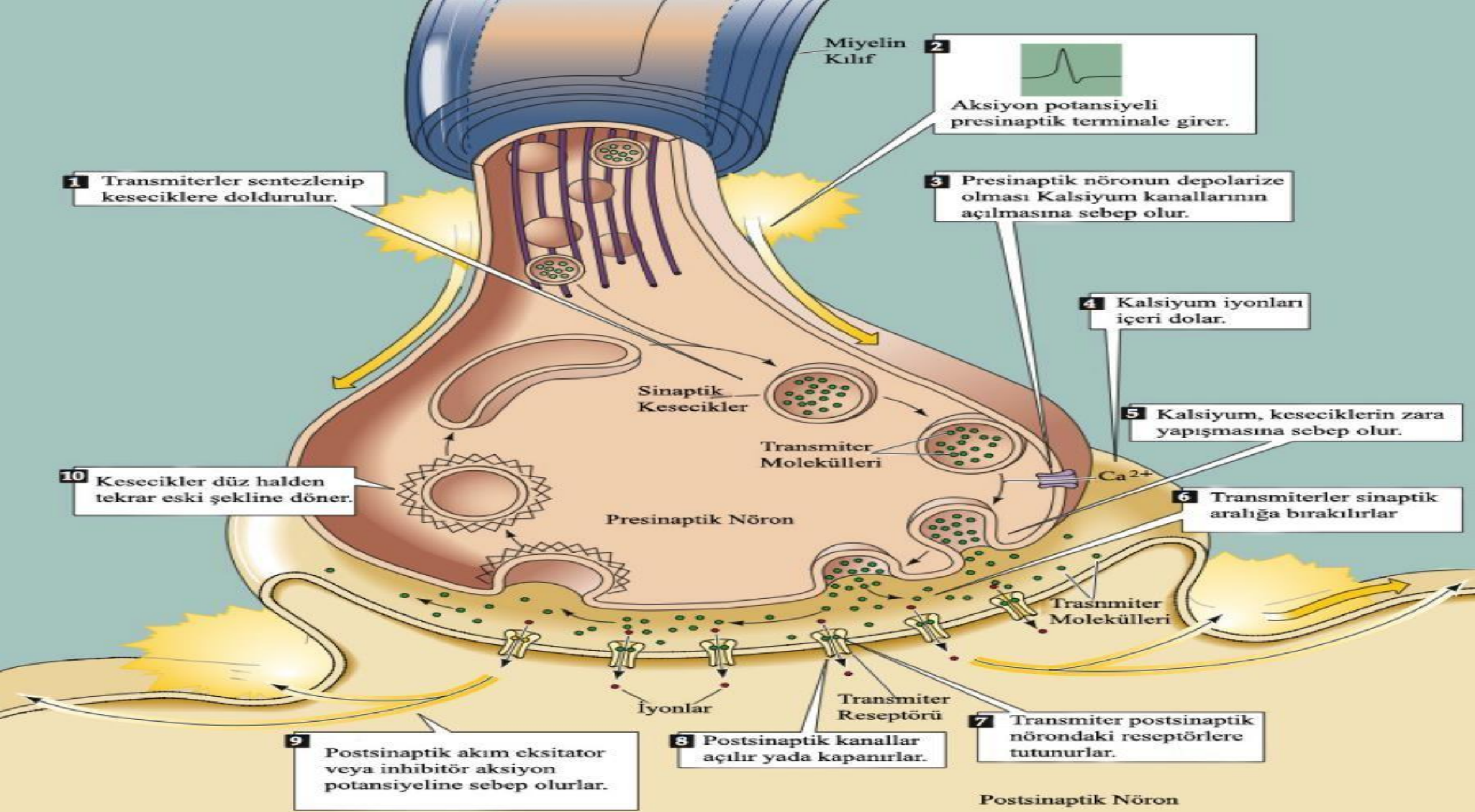
MERKEZİ SINIR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

Nöronlarda sinyal iletimi ve sinaptik potansiyeller

- NM sinaps sonrası zarda **reseptörü etkilediğinde** hücre zarının **Na⁺ iyonlarına** karşı **geçirgenliği artar**
- Bunun sonucu **yerel** olarak bir **depolarizasyon** meydana gelir
- Nöronun **uyarı eşiği** normal değeri olan **-85 mV'dan** uyarı eşiği olan **-10 veya 15 mV'a** kadar **yükselir**
- Uyarının sinaptik alandan NM'ler aracılığı ile geçişi **0.5-3**



- Bu bölge ile istirahat halindeki zarın arasındaki potansiyel farkı **uyarıcı post sinaptik potansiyel (UPSP)** olarak isimlendirilir
- Oluşan UPSP bitişik zarın uyarı eşiğinden büyükse **aksiyon potansiyeli (AP)** meydana gelir
- UPSP yerel olarak reseptörlere etki eden NM'lerin sayısına bağlıdır
- AP ise, **hep yada hiç yasasına göre çalışıp sabit olarak zar boyunca yayılır**
- UPSP'ler zar boyunca yayılan depolarizasyon (uyarı) dalgasını bu şekilde doğururlar



Nöroregülatörler

1. Amin yapılı olanlar

- NA
- Adrenalin
- Ak
- Serotonin
- Dopamin
- Histamin

2. Aminoasit yapıllılar

- GABA
- Glisin
- Glutamik asit
- Aspartik asit

3. Peptid ve glikopeptid yapıllılar

- P maddesi
- Endorfin ve enkefalinler
- ADH
- Oksitosin
- Anjiyotensin
- Vasoaktif intestinal polipeptid (VIP)
- Nörotensin
- Kolesistokinin
- Karnosin
- Bombesin
- Hipofizotropik hormonlar

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

Noradrenalin

- En yoğun amigdala ve hipokampusta
- Adrenerjik reseptörleri uyararak etkir
- Uyarıldığında **korku, endişe, heyecan, alarm** gibi terimlerle belirtilen panik durumu ortaya çıkar

Adrenalin

- MSS'de az, sadece beyin sapında
- Fizyolojik etkileri çok net değil

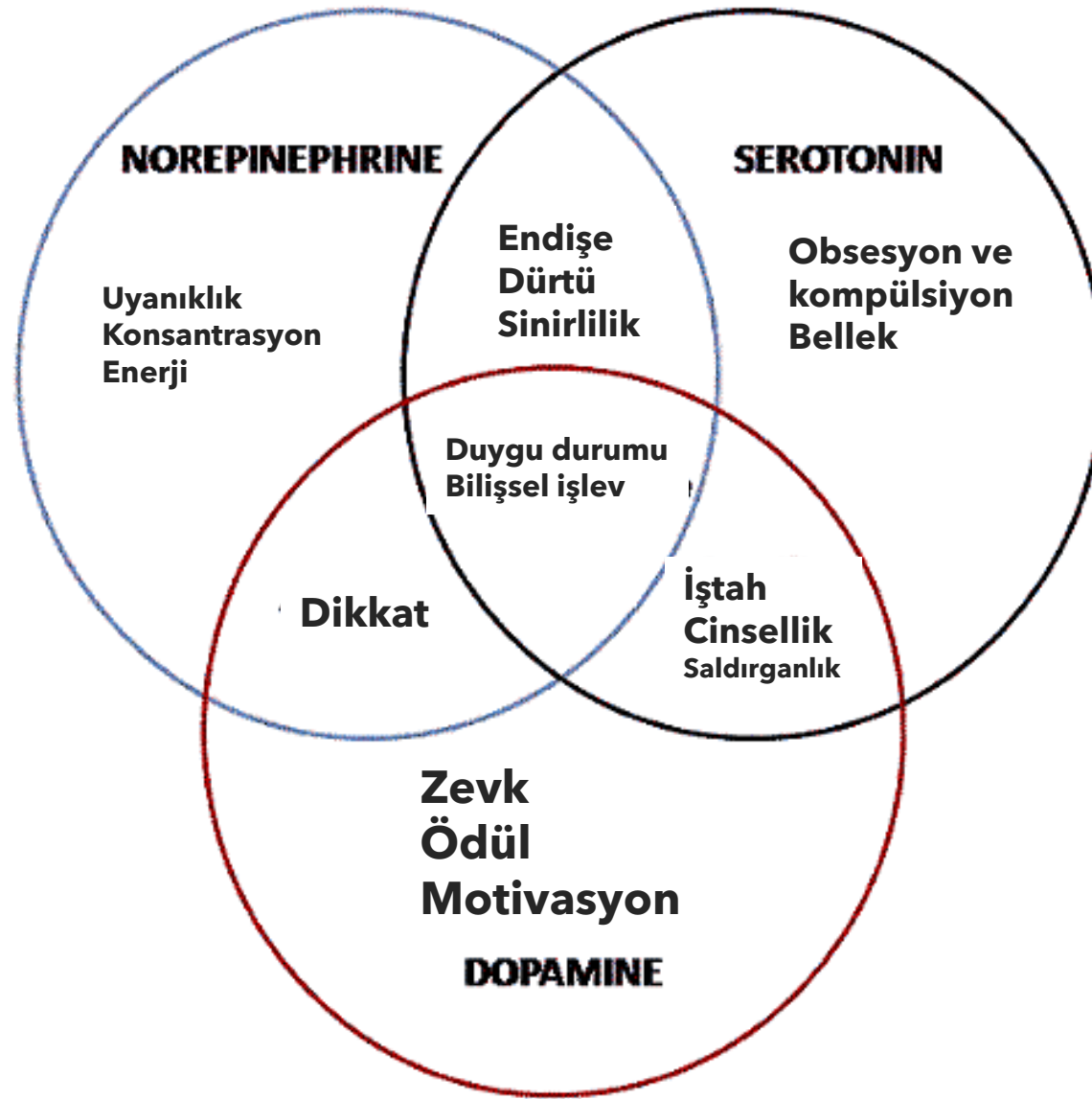
Dopamin

- Dopaminerjik sinir uçlarından salgılanır
- MSS'deki katekolaminlerin yarısından fazlasını oluşturur
- 2 tip reseptörü var: D₁ ve D₂
- Genellikle **baskılayıcı** bir NM
- **Davranış, ön hipofizden hormon salgılanması, motor görevlerin kontrolü ve düzenlenmesi**
- Dopaminerjik sistemin aşırı uyarılması **şizofreniye** yol açar

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5HT)

- MSS'deki serotonerjik sinir uçlarından salgılanır
- 2 reseptörü var: 5-HT₁ ve 5-HT₂
- Serotonerjik sistem **canlıda normal davranış kalıbının oluşması ve sürdürülmesini sağlar, normal uyku kalıbını düzenler**
- MSS'de genelde **serotonerjik ve noradrenerjik sistemler zıt çalışır**

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR



(Source: Deplin, <http://www.deplin.com/LifeWithDepression/Causes>)



Asetilkolin

- Nöro-muskuler ve parasempatik nöro-efektör kavşaklar ile otonomik gangliyonlarda uyarı geçişi
- **MSS'de bellek ve öğrenme duyularında** görev yapar

Histamin

- Sinaps sonrası zarda 2 reseptörü var: H₁ ve H₂
- MSS'deki fonksiyonu net değil

Gamma-amino butirik asit (GABA)

- Beyin ve omurilikte yaygın
- GABAerjik sinir uçlarında depolanır
- **MSS'de en fazla bulunan baskıcı NM**
- **Ağrı dışındaki duyuşal uyarıların** geçişini düzenlediği sanılmakta

P maddesi

- Ağrı duyusunun **1. nöron**dan **2. nörona geçişini** sağlar
- **Ağrı duyu sinirleri dışında bulunmaz**
- Damarlarda genişleme, bağırsak ve diğer düz kasların uyarılması, tükürük salgısının artırılması, işeme ve sodyum atılması gibi farmakolojik etkileri var

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

Endojen Opioid Peptidler (Endorfinler, Enkefalinler, Dinorfinler)

- Morfin vb. maddelerin reseptörleri olan **opiod reseptörlere etkiyen** maddelerdir
- **Başta ağrı kesilmesi** olmak üzere birçok olaya aracılık ederler
- Ayrıca hipofizden salınırlar ve adrenal bez, pankreas, böbrek , üreme organları, yağ doku hücreleri gibi yerlerde biyokimyasal olayları düzenledikleri sanılmakta
- **Beyinde genelde NM'lerin salıverilmesini düzenlerler**
- Hipofiz hormonlarının düzenlenmesinde rol alırlar

Hipotalamus Kaynaklı Hormonlar

- MSS'de **hipotalamusta hazırlanıp hipotalamiko-adenohipofizel portal sistemle (damar ağı) hipofize taşınan** nörohormonlar çok sayıda hormonun salgılanmasını düzenler
- **Saliverici ve salıverilmesini engelleyici** hormonlar olmak üzere iki grup hormon var
- Büyüme hormonu saliverici ve salıverilmesini baskılayıcı hormonlar
- Kortikotropin saliverici hormon
- Gonadotropin saliverici hormon (GnSH)
- Tirotropin saliverici hormon (TSH)
- Prolaktin saliverici ve salıverilmesini baskılayıcı hormonlar
- Melanosit saliverici ve salıverilmesini baskılayıcı hormonlar

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ (MSS)

- MSS ilaçları
kemoterapötiklerden sonra
farmakolojide en çok kullanılan
ilaç grubu!!!

1. MSS baskılayıcı ilaçlar

- Genel anestezikler
- Yatıştırıcı ve uyku ilaçları
- Çırpınma önleyici maddeler
- Psikotrop ilaçlar
- Lokal anestezikler
- Merkezi etkili kas gevşeticiler
- Narkotik ağrı kesiciler
- Narkotik olmayan ağrı kesiciler
- Antidepresanlar
- Antiparkinson ilaçlar

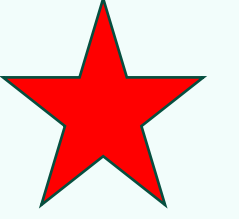
2. MSS uyarıcı ilaçlar

- Analeptikler
- Çırpınma yapıcı ilaçlar

Merkezi Sinir Sistemi'nin Farmakolojik Özellikleri

- İnsanların davranış ve hareketlerini değiştiren ilaçlar beyinde sinir hücreleri arasındaki uyarı iletimini değiştirmek yoluyla etki ederler.
- MSS etkili ilaçlar temel olarak sistem içerisinde yer alan sinapsları etkileyerek farmakolojik etkilerini oluşturur.
- Sinapslarda oluşan impuls aşırımı (transmission) ve modülasyonunda rolü olan aşama/ları değiştirerek:
 - Sinaptik etkinliği azaltırlar (inhibisyon)
 - Artırırlar (fasilitasyon)

MSS'i Etkileyen İlaçların Mekanizmaları



- **Nöromediyatör Biyosentezinin İnhibisyonu**

Bunun sonucunda nöromediyatör depoları boşaldığı için sinapslarda impuls aşırımı durur.

- **Nöromediyatör Geri Alınımının İnhibisyonu**

Sinaps aralığında mediyatör konsantrasyonunu artırır.

- **İlgili Substratın Yerine Geçmesi**

Yalancı prekürsör olan ilaçlar, sinir ucu tarafından alınır ve senteze katılır ancak sonuçta ortaya çıkan yalancı nöromediyatördür.

- **Nöromediyatör İnaktivasyonunun Engellenmesi**

Sinapslarda nöromediyatör etkinliği arttırırlar.

- **Postsinaptik Reseptörlerin Blokajı**

İlaç moleküllerinin nöromediyatörlere karşı yarışması ile reseptör bloke olur.

- **Presinaptik Reseptör Blokajı**

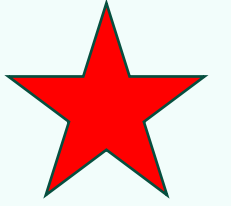
Presinaptik reseptörler otoreseptörlerdir. Agonist bir ilaç otoreseptörleri etkilediği takdirde nöromediyatörün etkinliği azalır.

- **Reseptör Desensitizasyonu**

Agonist ilaçla yapılan tedavi sırasında reseptörlerin nöromediyatöre duyarlılığı azalabilir.

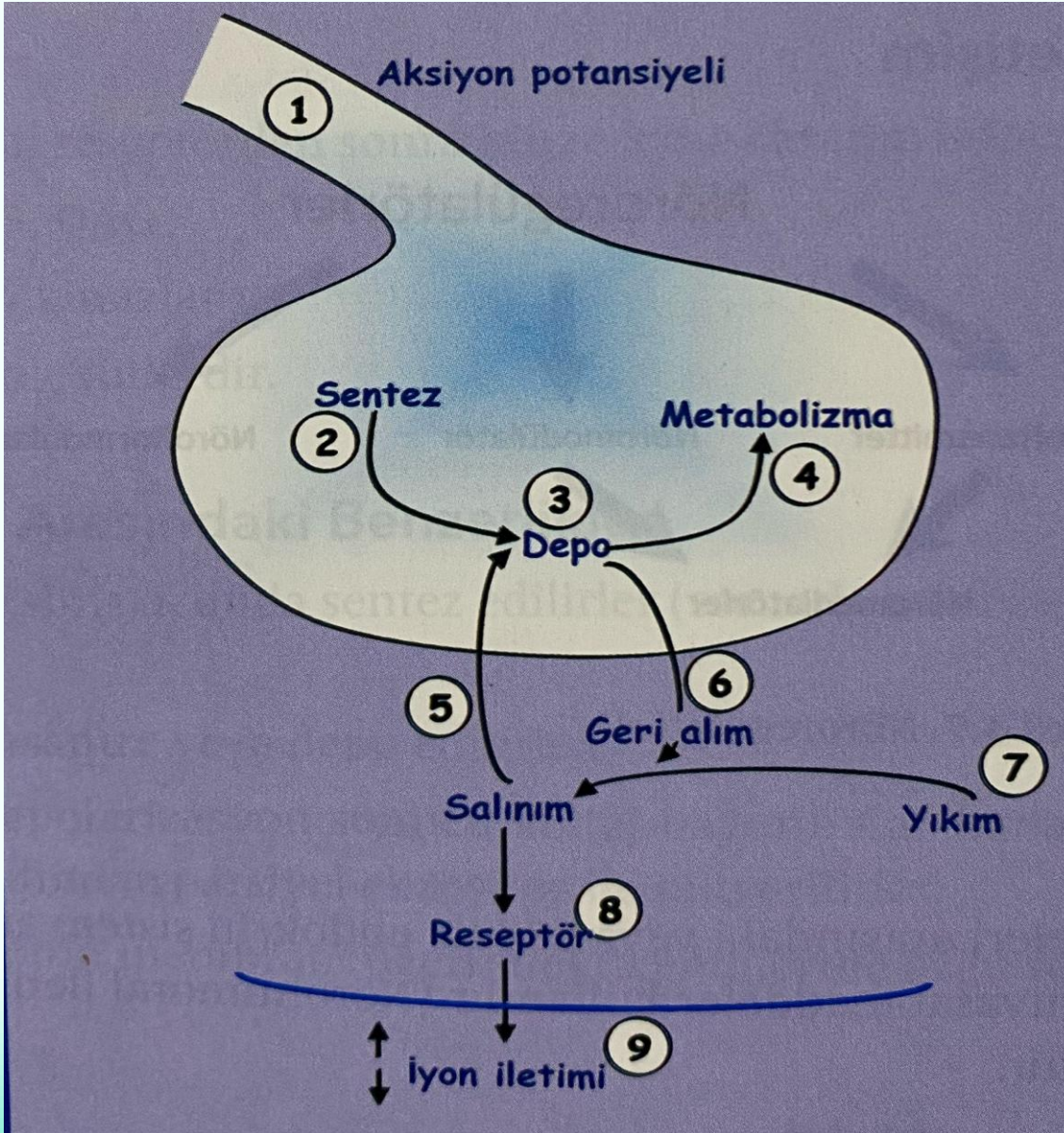
- **Reseptör Düzeyinde Affinite Artışı Ve Azalması**

- **İyon Kanallarının İnhibisyonu Ve Aktivasyonu**



Birçok ilaç MSS 'de dört hedef proteinden birini etkiler:

1. İyon kanalları
2. Reseptörler
3. Enzimler
4. Transport proteinler





MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

1. HİPNOSEDATİF İLAÇ
2. BENZODİAZEPİNLER (BDZ)
3. BARBİTÜRATLAR
4. ATİPİK BENZODİAZEPİN AGONİSTLER
5. NÖROLEPTİK İLAÇLAR (ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR)
6. KLASİK ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR
7. ANTİDEPRESAN İLAÇLAR
8. ANTİMANİK İLAÇLAR
9. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR
10. PARKİNSON TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR
11. ALKOLLER
12. SSS STİMÜLANLARI

1. HİPNOSEDATİF İLAÇLAR

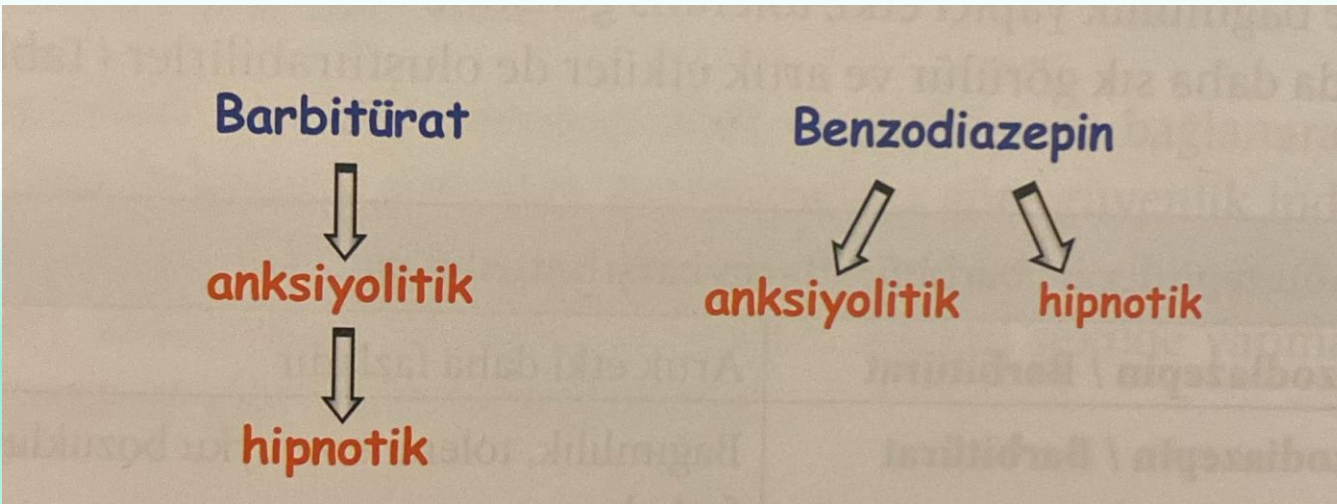
- MSS'de oluşturdukları etki doza bağlı olarak gelişen **non-selektif** depresyondur.

Benzodiazepinler ve Barbitüratlar en önemli iki hipnosedatif etkili ilaç grubudur.

- Düşük doz kullanımında barbitüratlar anksiyolitik etki oluştururlar, doz artırıldıkça hipnotik etki ortaya çıkmaya başlar.

Hipnotik ve anksiyolitik barbitüratlar aynıdır, farkı yaratan ilaçların uygulanma dozudur.

- Bir benzodiazepin ya anksiyolitik ya da hipnotiktir. Yani anksiyolitik etkisi olan bir benzodiazepin hipnotik etkisi için kullanılmaz. Bunun tersi de doğrudur. Bu genel kuralın istisnası olan Diazepam ve Midazolam, hem anksiyolitik hem de hipnotik etkilidir.



MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

HİPNOSEDATİF İLAÇLAR

Etki mekanizmaları

GABA-A reseptörlerine bağlanarak klor kanallarını açarlar ve hücre içine negatif yük girmesine neden olurlar.

Her iki ilaç grubu da hücre içine klor girişini arttırır ve hiperpolarizasyona neden olur. Böylelikle aksiyon potansiyelinin oluşumu inhibe olur.

Çoğunlukla karaciğerde metabolize edilirler, bu yüzden karaciğer yetmezliğinde etki süreleri belirgin olarak uzar.

Hipnosedatif ilaçların Ortak Özellikleri

Doza bağımlı olarak; hafif uygulama halinden komaya kadar giden bir tablo oluşturlar.

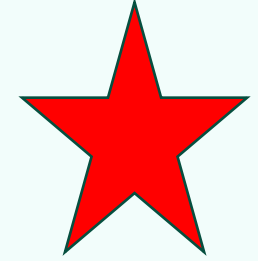
Doz artışı ile kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, nörolojik sistemde de depressan etkiler ortaya çıkartırlar.

****Analjezik etkileri yoktur.**

Bu gruptaki ilaçlar MSS'de sedasyon ortaya çıkaran diğer ilaçlarla kombine edilmemelidir sedasyon şiddetinde belirgin bir artma ortaya çıkartırlar.

Hipnosedatif İlaçların Farklı Özellikleri

BENZODİAZEPİNLER	BARBİTÜRATLAR
GABA bağımlı etki	• GABA'dan bağımsız etki
Büyük oranda ön-ilaçtırlar	• Ön-ilaç değildirler
Enzim indüksiyonu yapmazlar	• Enzim indüksiyonu yaparlar
Antitussif değildirler	• Öksürük oluştururlar
Analjezi yapmazlar	• Hiperanaljezi yaparlar
Anksiyolitik ve hipnotik olanları farklıdır.	• Anksiyolitik ve hipnotik olanları aynıdır
Daha az bağımlılık ve tolerans	• Daha fazla bağımlılık ve tolerans
Daha az uyku bozukluğu	• Daha çok uyku bozukluğu
Terapötik aralıkları daha geniş	• Terapötik aralıkları daha dar
Solunum / KVS depresan etkileri daha az	• Solunum / KVS depresan etkileri daha fazla
Kas gevşetici etkileri daha güçlüdür	• Antikonvülzan etkileri daha güçlüdür



2. Benzodiazepinler (BDZ)

GABA-A reseptörleri üzerinde bulunan BDZ reseptörlerine bağlanarak klor iyon kanallarının açılma frekansını arttıırırlar.

Barbitüratlara göre güvenlik indekslerinin geniş olması, tek başlarına ölümcül yan tesirlerinin nadir olması, karaciğer enzimlerinin yüklemeleri, anksiyolitik etkilerini genellikle selektif şekilde yapmaları ve daha az bağımlılık yapmaları gibi üstünlükleri vardır.

Etkileri:

1. Anksiyeteye karşı en etkili ilaçlardır. Bu etkilerine karşı tolerans gelişmez ve sedasyon yapmayan dozlarda gelişir.
2. Sedasyon ve hipnotik etki yaparlar, sedasyon yapıcı etkilerine çok hızlı tolerans gelişir.
3. Yüksek dozlarda solunuma baskılar, solunumu depresif edici etkilerine tolerans gelişmez.

4. Antikonvülzan etkiler oluştururlar.

Profilaksi: klonazepam, klorazepat

Akut : lorazepam, Diazepam

5. Doz bağımlı olarak entellektüel işlevleri azaltır ve öğrenme zorluğu oluştururlar.

6. Motor koordinasyonunu bozar ve psikomotor reaksiyon hızını azaltır.

7. Yüksek dozda vasküler tonusu azaltıp hipotansiyon oluşturabilirler.

8. Barbitüratlardan daha az da olsa bağımlılık yaparlar, kısa etki süresine sahip olan triazolam ve midazolam diğerlerine göre daha fazla bağımlılık, tolerans, uyku bozukluğu ve psikotik reaksiyon yapar.

9. Periferik etki ile koroner damarlarda dilatasyon ve nöronmusküler blokaj yaparlar.

10. Diğer etkileri: Görme bozukluğu, dizartri, gece kabusları, öfori, halüsinasyon, paranoya, depresyon vb.

Sınıflandırma:

Tablo 4.8. Etki sürelerine göre benzodiazepinlerin sınıflandırılması

Kısa Etkililer	Orta Etkililer	Uzun Etkililer
Midazolam (en kısa) ★	Alprazolam	Flurazepam (en uzun)★
Triazolam	Torazepam	Klorazepat
	Oksazepam	Diazepam
	Temazepam	Klordiazepoksit
	Nitrazepam	Prazepam
	Flunitrazepam	KloNazepam
	Bromazepam	Kuazepam
	Estazolam	Medazepam
	Halazepam	Prazepam
	Lorazepam	Medazepam
		Prazepam
	Estazolam	Prazepam
	Halazepam	
	Halazepam	



Lorazepam: Anksiyolitik ve hipnotik amaçlı kullanılır, karaciğerde aktif metabolik oluşturmadığı için karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda ve yaşlılarda tercih edilir.

Diazepam: Etki süresi yani eliminasyon yarı ömrü en uzun benzodiazepindir.

Alprazolam: Panik ve anksiyete bozukluklarında kullanılır.

Flumazenil: Selektif benzodiazepin reseptör Antagonistdir.

GABA-A ve GABA-B reseptörlerini eşit oranda bloke eder.

3. BARBİTÜRATLAR

Kaba reseptörlerini uyararak klor iyon kanallarının açılma süresini uzatırlar. Ortamda GABA olmasa da reseptörü GABA gibi aktive ederler.

Sınıflandırma:

Tablo 4.10. Etki sürelerine göre barbitüratların sınıflandırılması

Çok Kısa Etkililer	Kısa Etkililer	Orta Etkililer	Uzun Etkililer
Metoheksital (en kısa) ★	Sekobarbital	Amobarbital	Fenobarbital ★
Tiyopentat	Hekzobarbital	Pentobarbital	
Tiyamilal	Tetrabarbital	Allobarbital	
		Butabarbital	
		Sekobarbital	
		Aprobarbital	
		Butalbital	
		Mefobarbital	

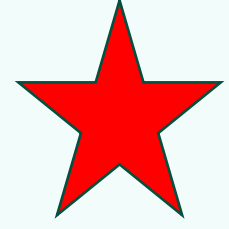
Etkileri:

- Sedasyon ve hipnoz yaparlar, hipnotik olarak kullanıldıklarında sabaha sarkan artık etkilere neden olurlar.
- Sedasyon ve hipnotik özelliklerini tolerans gelişir.
- Uygunun REM dönemine kısaltırlar.
- Anksiyeteyi azaltırlar öfori ve fiziksel bağımlılık oluşturlar.

3. BARBİTÜRATLAR

Klinik kullanılışı:

- Sedatif ve hipnotik amaçlı kullanım
- Konvülsiyonların acil tedavisinde Diazepamın alternatif olarak (ikinci tercih ilaç)
- Anestezi indüksiyon için (kısa etkili tiyapental)
- Beyin kan akımını azaltmak için
- Hemolitik sarılık ve koleste tedavisi
- **En güçlü antiepileptik etkili olan Fenobarbitaldir. ★**
- Göz içi basıncını düşürürler.
- Laringospazm ve öksürük yaparlar.
- **Barbitüratların İlaç Etkileşimleri**
- Anksiyolitik ilaçlar ve uyku ilaçlarının etkisini artırır, bu ilaçlarla beraber alınırken barbitüratların dozu azaltılmalıdır.
- Alkolle birbirlerinin etkilerini potansiyel ederler.
- Mao inhibitörleri Barbitüratların etkisini artırır.
- **Zehirlenme:** Mao inhibitörü ilaçlar, barbitüratların yıkımını azaltarak toksik etki yapma olasılıklarını artırır.



4. ATİPİK BENZODİAZEPİN AGONİSTLERİ

- BDZ yapısında olmalarına rağmen benzodiazepin reseptörlerinin parsiyel agonistidirler.
- GABA-A üzerinden hücre içine klor girişini artırır ve hipnotik amaçlı kullanılırlar.
- Etkileri hızlı başlayıp, çabuk bittiği için uykuya dalma problemi olan hastalarda kullanılır.

***BUSPİRON**

***İNVERSE AGONİSTLER-Ramelteon: Melatonin reseptör agonisti uyku ilacıdır.**

***MEPROBAMAT(Günümüzde kullanılmamakta.)**

5. NÖROLEPTİK İLAÇLAR (ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR)

- Psikoz (şizofreni) tedavisinde kullanılırlar.
- Öfori, halüsinasyon, fiziksel ve psişik bağımlılık yapmazlar.
- Katatonik şizofreninin akut tedavisinde **diazepam** birinci tercih ilaçtır.

Şizofren tablosu oluşturan maddeler :

- Fensiklidin (Melek Tuzu-pcr)
- Amfetaminler
- Kokain
- Alkol
- Opiyatlar



Sınıflandırma:

Tablo 4.12. Nöroleptiklerin sınıflandırılması

TİPİK NÖROLEPTİKLER	SELEKTİF ETKİLİLER	ATİPİK NÖROLEPTİKLER
Fenotiyazinler Haloperidol Tiyoksantinler Loksapinler	Sülpirid Pimozid	Klozapin Kuetiapin Risperidon Olanzapin Sertindol

5. NÖROLEPTİK İLAÇLAR (ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR)

FARMAKOLOJİK ETKİLERİ:

- Dopamin reseptörlerini bloke ederek **antipsikotik** etki yaparlar, antipsikotik etkiye genellikle tolerans gelişmez.
- Öfori, halüsinasyon ve bağımlılık yapmazlar.
- **Antipsikotik (Nöroleptik) İlaçların Kullanımı:**
 - Şizofreni
 - Bipolar Hastalık
 - Amfetamin, Fensiklidin Veya Kokainine Bağlı Halüsinasyon
 - Tedaviye Dirençli Depresyon
 - Tourette Sendromu
 - Antiemetik Etki
 - Nörolept Anestezi



5. NÖROLEPTİK İLAÇLAR (ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR)

Tablo 4.14. NRL ilaçların belirgin yan etkileri

Ekstrapiramidal yan tesiri en fazla yapanlar	Haloperidol/ Flufenazin
Ekstrapiramidal yan tesiri en az yapanlar	Klozapin / Aripiprazol / Diğer Atipikler
Hipotansiyon yapıcı etkisi en yüksek olanlar	Klorpromazin / Klozapin
Hipotansiyon yapıcı etkisi en düşük olanlar	Aripiprazol / Haloperidol/ Flufenazin
Sedasyon yapıcı etkisi en yüksek olanlar	Klorpromazin / Klozapin
Sedasyon yapıcı etkisi en düşük olanlar	Aripiprazol / Haloperidol/ Flufenazin
Antikolinerjik etkisi en yüksek olanlar	Klozapin / Olanzapin
Antikolinerjik etkisi en düşük olanlar	Haloperidol / Aripiprazol
Uzun yarılanma ömrüne sahip olanlar	Aripiprazol / Pimozid
Kardiyak yan tesir riski yüksek olanlar	Tioridazin / Sertindol / Ziprasidon
Antiemetik etki için kullanılmayanlar	Tioridazin / Atipikler

Tablo 4.15. NRL ilaçların belirgin yan etkileri

Antipsikotik İlaç	Etki Gücü	Ekstrapiramidal Toksikite	Sedasyon	Hipotansiyon
Klorpromazin	Düşük	Orta	Yüksek	Yüksek
Flufenazin	Yüksek	Yüksek	Düşük	Çok düşük
Tiotiksen	Yüksek	Orta	Orta	Orta
Haloperidol	Yüksek	Çok yüksek	Düşük	Çok düşük
Klozapin	Orta	Çok düşük	Düşük	Orta
Ziprasidon	Orta	Çok düşük	Düşük	Çok düşük
Aripiprazol	Yüksek	Çok düşük	Çok düşük	Düşük
Risperidon	Yüksek	Çok düşük	Düşük	Düşük
Ketiapin	Düşük	Çok düşük	Orta	Orta



MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

6. KLASİK ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR

Farmakolojik etkilerini MSS'de postsinaptik D₂ ve D₃ reseptörlerine bloke ederek yaparlar. Dopamin reseptörleri adrenerjik alfa, muskarinik, histaminerjik ve serotonerjik reseptörleri de inhibe ederler. Şizofrenin pozitif semptomlarına karşı oldukça etkili ilaçlardır.

Tablo 4.17. Klasik NRL ilaçlar			
Fenotiazin Türevi	Buturofenon Türevi	Tioksantin Türevi	Loksapin Türevi
Klorpromazin	Haloperidol	Tiotiksen	Loksapin
Tioridazin	Droperidol	Klorprotiksen	Klotiapin
Mezoridazin	Benzepridol		Metiâpin
Proklorperazin			
FlufeNazin			

FENOTİYAZİN TÜREVLERİ



- Bulantı ve kusmayı önlerler.
- Prokonvülsan etkileri vardır.
- Endokrin etkiler
- Psikomotor kayıtsızlık sendromu: Çevreye karşı ilgisizlik, psikomotor yavaşlama ve uyuşukluk.

BUTİROFENONLAR

- D reseptörlerini bloke etme özellikleri yüksek olduğu için güçlü antipsikotik etkileri vardır.

TİOKSANTİN TÜREVLERİ

- Etkilerini D1 reseptör blokajı ile oluştururlar.

LOKSAPİN TÜREVLERİ

- Antidepresan ve antipsikotik etkilidir.
- Şizoafektif bozukluk tedavisinde yer alır.



Tablo 4.18. Klasik NRL'lerin karşılaştırılması

KLORPROMAZİN	TİYORİDAZİN	FLUFENAZİN
➤ En hipotansif ➤ En sedatif ➤ En hepatotoksik	➤ En kardiyotoksik ➤ Pigmenter retinopati ➤ Ejekülasyoninhibisyonu ➤ Antiemetik etki Ø ➤ Antikolinerjik etki çok güçlü ➤ Ekstapiramidal yan etkisi en az olan fenotiyazin	➤ En antiemetik ➤ En antivertigo ➤ En güçlü fenotiyazin

7. ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

- Depresyon kliniğinin nedeni MSS'de noradrenalin ve serotonin düzeyinin azalması olarak tanımlanmıştır.
- Bu nedenle tedavide ya noradrenalin ya da serotoninin veya ikisinin birden düzeyinin artırılması gerekmektedir.
- Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar beyinde nöradrenalin ve/veya serotonin miktarını arttırarak etki yaparlar.
- Teratöjenik değildirler.
- Vücutta bulunan bir çok sistemi etkileyerek çeşitli yan tesirler oluştururlar.

7. ANTİDEPRESAN İLAÇLAR



7. ANTİDEPRESAN İLAÇLAR



A. TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR

- Hem noradrenalin hem de serotoninin nörona geri alımını non-selektif şekilde bloke ederler.
- Antidepresan etkileri kullanıma başladıktan 2-3 hafta sonra ortaya çıkar.
- Sedasyon ve Histamin reseptörlerini de bloke ettikleri için kilo alımına neden olurlar.
- Dopamin nöron geri alımını da bloke ettikleri için psikozlu hastalarda psikozu şiddetlendirebilirler.

Farklı kullanım endikasyonları:

- İrritabl Barsak Sendromu
- Kronik Yorgunluk
- Migren
- Kronik Ağrı Sendromu
- Nöropatik Sendromlar
- Fibromiyalji
- Peptik Ülser
- Uyku Apnesi
- Tikler
- **Amitriptilin:** Antidepresanlar içinde **antikolinerjik** advers etkisi en fazla olandır.
- **Klomipramin:** Anti-obsesyonel etkisi en güçlü olan ilaçtır.
- **Desipramin:** NA nöronal geri alımını en güçlü inhibe eden antidepresan ilaçtır.
- **Protriptilin:** En uzun etkili antidepresandır (t_{1/2}: 80 saat)
- **Amoksapin:** Hem bir **nöroleptik**, hem de **antidepresan** etki gösterir.

7. ANTİDEPRESAN İLAÇLAR



B. TRİSİKLİK OLMAYAN ANTİDEPRESANLAR

- **Venlafaksin:** Diğer antidepresanlardan farklı olarak muskarinik, histaminik ve alfa adrenerjik reseptörleri bloke etmeden serotonin ve noradrenalin re-uptake'ni inhibe ederler.
- **Trazadon:** Serotonin reseptör blokörü özellikleri ile antidepresan etki yapar. Yarı ömürleri en kısa olan ilaçlardır.
- **Bupropion:** Amfetaminlere benzeyen atipik antidepresandır. Nikotin bağımlılarının tedavisinde kullanılır, iştah azaltır, sedasyon ve erektile disfonksiyon yapmaz.
- **Reboksetin:** NA re-uptake'ni selektif olarak bloke ederler. Çocuklarda görülen dikkat eksiliğinin tedavisinde yararlıdır.
- **Mianserin:** NA, serotonin ve dopamin geri alımını bloke etmezler. Sinaptik aralıktaki serotonin düzeyini artırır.
- **Viloksazin:** Amfetamin benzeri stimülasyon yapar.

7. ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

C. ATİPİK ANTİDEPRESANLAR

- **Nefazodon:** En kısa etkili antidepresandır, anksiyolitik etki sağlar.
- **Bupropion:** Dopamin geri alımını daha selektif bloke eder.
- **Mianserin**

D. SELEKTİF SEROTONİN RE-UPTAKE İNHİBİTÖRLERİ (SSRI)

- Serotonin geri alımını selektif bloke ederek, sinaptik kavşaklarda serotoninini biriktirirler ve SSS'de serotonerjik aktiviteyi artırır.
- Panik bozukluklarının profilaksisi ve tedavisinde kullanılırlar.
- Yaygın anksiyete bozukluğu, majör depresyon, obsesyon, migren profilaksisi ve premenstrüel gerginlik durumlarının tedavisinde kullanılırlar.
- **Paroksetin:** Serotonin re-uptake'ni en güçlü bloke eden ilaç
- **Sitalopram:** Serotonin re up-take'ni en selektif olan antidepresan ilaçtır.

8. ANTİMANİK İLAÇLAR

LİTYUM

- Manik depresif hastalığın tedavisinde birinci tercih ilaçtır.
- Etki mekanizması net olarak bilinmemektedir.
- Antimanik özelliği daha fazla olmakla beraber antidepresan özelliği de vardır.
- Güvenlik indeksi oldukça dardır.

Endikasyonları:

- Bipolar Hastalığın Profilaksisi Ve Tedavisi
- Tekrarlayan Endojen Depresyon Tedavisi
- Aplastik Anemi
- Baş Ağrısı
- Genital Herpes
- Epilepsi
- Psikozla Birlikte Mani Varlığında
- Mani Tedavisinde Kullanılır Ve Etkisi 1-2 Hafta Sonra Ortaya Çıkar
- Sedatif Etkisi Yoktur.

8. ANTİMANİK İLAÇLAR

KARBAMAZEPİN

Antiepileptik, antidepresan ve antimanik özelliği olan bir ilaçtır.

Antimanik etkisi akut gelişir.

Lityuma cevapsız olgularda profilakside ilk tercihtir.

Akutmani tedavisinde etkilidir.

Hamile kadınlarda lityuma tercih edilir.

NÖROLEPTİKLER (HALOPERİDOL)

Akut anti manik etki gösterirler akut mani nöbetlerinin tedavisinde **haloperidal, olanzapin ve risperidon** gibi ilaçlar kullanılabilir .

9. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

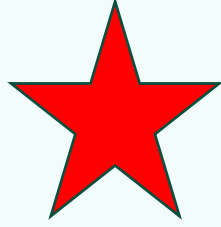
- Beyindeki hücrelerin kontrol edilemeyen, ani, aşırı ve anormal deşarjlarına bağılı olarak ortaya çıkan bir durumdur.
- Hastaların yarısında bir neden bulunamaz.
- Nöbetler büyük veya küçük olabilir.
- Nöbetler birkaç yıl arka arkaya görülmezse, doktor kontrolünde ilaçların azaltılıp kesilmesi denenebilir.
- Tedavide kullanılan **klonazepam ve fenobarbital** gibi ilaçlar bağımlılık yaptıkları için mutlaka dozları azaltılarak kesilmelidir.



9. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

GLUTAMAT ÜZERİNDEN YANIT OLUŞTURAN ANTİEPİLEPTİKLER

- Felbamat
- Lamotrigin
- Dizosilpin
- Topiramat



GABA ÜZERİNDEN YANIT OLUŞTURAN ANTİEPİLEPTİKLER

- Vigabatrin
- Gabapentin
- Barbitüratlar
- Benzodiazepinler
- Valproik asit
- Progabid
- Tiagabin
- Topiramat
- Asetazolamid

Tablo 4.22. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

Etki Mekanizması	Antiepileptik İlaç
Sodyum kanallarının bloke edilmesi	Fenitoin / Karbamazepin / Lamotrijin
T tipi kalsiyum kanallarının bloke edilmesi	Etosüksimid
GABA _A reseptörlerinin uyarılması	Benzodiazepin / Barbitürat / Primidon
GABA transaminaz enziminin inhibe edilmesi	Vigabatrin
GABA re-uptake'nin inhibe edilmesi	Tiagabin
NMDA reseptörlerinin bloke edilmesi	Felbamat
Adenozin reseptörlerine agonist etki	Karbamazepin

10. PARKİNSON TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- Normalde SSS'de bazal gangliyonlarda dopaminerjik/kolinerjik bir denge vardır.
- Eğer bu denge dopamin azalması ya da asetilkolin artması şeklinde değişirse parkinson tablosu ortaya çıkar.
- Dopaminerjik etkinliği azaltan antipsikotik ilaçlar ve kolinerjik etkinliği arttıran ilaçlar parkinson benzeri bulgulara neden olabilir.
- Parkinson hastalığının medikal tedavisinde amaç; azalan dopaminerjik etkinliği arttırmak ve artan kolinerjik etkinliği azaltmaktır.
- Dopamin santral sinir sistemine geçmediği için tedavide kullanılamaz

10. PARKİNSON TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Tablo 4.24. Dopamin aktivitesini artıran ilaçlar

Dopamin prekürsörü	Levodopa
DA reseptör agonistleri	Bromokriptin Lizurid Pergolid Apomorfin
DA salınımını artıranlar	Amantadin
MAO-B inhibitörleri	Selegilin
COMT inhibitörleri	Tolkapon / Entakapon

LEVODOPA (L-DOPA)

Dopamin verildiğinde SSS'ne geçemeyeceğim için prekürsörü olan L-dopa kullanılır.

Levodopa yan etkileri:



- En sık görülen yan etkisi bulantı kusmadır.
- Diskinezi
- Deride melanin oluşumunu arttırma

SANTRAL ANTİKOLİNERJİKLER

Parkinson hastalığında artan santral kolinerjik etkinliğe karşılık kullanılır.

- Biperiden
- Benztropin
- Triheksifenidil

11. ALKOLLER

ETİL ALKOL

- MSS'i depreşe eder.
- Cilt antiseptiği olması dışında klinik kullanımı yoktur.
- Barbitüratlar, benzodiazepin ve genel anestezi ilaçlarla çapraz tolerans gösterirler
- Ağız yolunda alınan etil alkol molekülü küçük ve iyonize kısmı düşük olduğu için çok hızlı absorbe edilir.
- Vücut kompartmanlarına kolay geçer ve plazma proteinlerine bağlanmazlar.
- Alkolün büyük bir kısmı karaciğer tarafından biyotransformasyon sonucu metabolize edilir.
- Etil alkolün bulantı, kusma, taşikardi gibi hoş olmayan etkilerinden biriken asetaldehit sorumludur.
- Küçük dozlarda sedasyon, anksiyolitik etki ve öfori oluşturur.
- Serabeller fonksiyonları bozar, asetaldehite bağlı damar düz kaslarını gevşeterek kan basıncını düşürür.
- Ufak dozlarda asetaldehite bağlı solunumu stimüle ederken yüksek dozlarda solunumu baskılar

11. ALKOLLER

METİL ALKOL (METANOL)

İlaç değeri olmayan, endüstride solvent olarak kullanılan bir maddedir.

Ucuz olması nedeniyle alkollü içkilere katılır.

Etil alkolden daha az lipofilik olduğu için santral sisteminde etil alkol kadar depresan etki yapmaz.

Metil alkolün yıkılması etil alkole benzer.

Metil alkol zehirlenmesinde santral bulgular ikinci plandadır.

Metil Alkol Zehirlenmelerinde Tedavi

- Sodyum bikarbonat solüsyonu ile asidozun düzeltilmesi
- **Etil alkol:** Formaldehit yerine daha az toksik asetaldehit oluşturmak amacıyla
- **Fomepizol:** Alkol dehidrogenaz enzimini inhibe ederek formaldehit oluşumunu azaltır.
- **Diyaliz Yapılması:** plazma proteinlerine bağlanmadığı ve böbrekten atıldığı için diyaliz yararlı olur.

ETİLEN GLYCOL

Antifriz içeriğinde ve polyester elyaf üretiminde hammadde olarak bulunur. Kaza veya intihar girişimi ile maruziyet sıktır tedavisi metil alkol zehirlenmesi gibidir.

12. MSS STİMÜLANLARI

A. KONVÜLSİYON YAPICI İLAÇLAR (ANALEPTİKLER)

Solunum hız ve derinliğini artırdığı için **solunum depresyonunu düzeltmek** amacıyla kullanılır.

En önemli yan tesirleri epilepsi benzeri kasılmalara neden olmalarıdır.

KOAH, zehirlenme durumunda ortaya çıkan **solunum depresyonu** ve erken doğan bebeklerde görülen **apne** tedavisinde yararlıdır.

*Kafein/ Teofilin/ Teobromin (Metilksantin): Fosfodiesteraz enzimini, adenozin reseptörlerini ve prostoglandin sentezini inhibe ederek etkinlik gösterir.

- **Doksapram:** En güvenli olan analeptik ilaçtır.
- **Striknin:** Konvülsan ilaçlar içinde en az seçici olandır.
- **Pentilentetrazol**
- **Bikukulin**
- **Almitrin bismesilat**
- **Fizostigmin**

12. MSS STİMÜLANLARI

B. PSİKOSTİMÜLANLAR

Amfetamin: Periferde ve MSS semptomimetrik etkinlik gösteren ilaçlardır ve psikositimülan etki yaparlar.

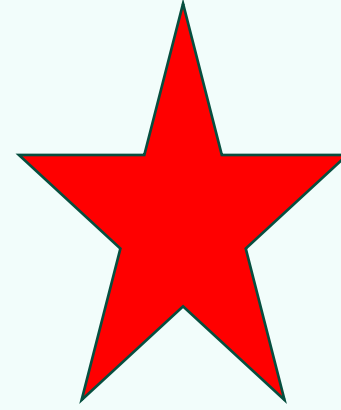
- **Noradrenalin, dopamin ve serotonin salınımını artırır** ve bu aminlerin geri alımlarını da kısmen azaltır.
- Öfori, halüsinasyon ve psişik bağımlılık yaparlar, fiziksel bağımlılık oluşturma potansiyelleri oldukça düşüktür.
- Konsantre olma yeteneği, öğrenme ve bellek fonksiyonlarını güçlendirirler. Dikkati artırır.
- Yorgunluğu ve uykuyu ertelerler.
- Solunum merkezini stimüle ederler.

12. MSS STİMÜLANLARI

B. PSİKOSTİMÜLANLAR

Amfetaminin Endikasyonları:

- İştah kesici olarak kullanımı
- Narkolepsi tedavisi (uyku önleme)
- Dikkat eksikliği tedavisi
- Sporda doping amaçlı kullanımı (kendine güven duygusunu artırır.)
- Parkinson hastalığı
- Epilepsi



12. MSS STİMÜLANLARI

B. PSİKOSTİMÜLANLAR

Kokain: bitkisel kaynaklı bir maddedir.

- MSS'de NA, serotonin ve dopamin re-uptake'ni inhibe ederek bu maddelerin sinaptik aralıktaki miktarını artırır.
- Amfetamin gibi mental berraklık, öfori, kendini iyi hissetme ve solunum stimülasyonu yapar.
- Dopaminerjik etkinliği arttırdığı için öfori, halüsinasyon ve kompulsif tarzda madde aratan çok güçlü psişik bağımlılık yapar.
- Etki gücü zayıf, etki süresi kısa ester yapılı lokal anesteziiktirler.
- ***Sistemik dolaşıma geçtiğinde kan basıncını yükselten tek lokal anestejiktir.**

Marihuana (Esrar) : Kannabinoid (CB) reseptörlerini uyararak hafıza kaybı, görsel halüsinasyonlar, zaman ve mekan algısının bozulması, motivasyonsuzluk sendromu, kas gevşeme, analjezik ve antiemetik etki gibi bulgulara neden olur.