

BÖLÜM 12

NÖROFARMAKOLOJİ

Ahmet İNAL¹

GİRİŞ

Santral sinir sisteminde bir nöronun diğer nörona bilgi aktarılması sinapslar aracılığıyla olmaktadır. Bu sinapslar elektriksel ve kimyasal olarak ikiye ayrılır. Ayrıca santral sinir sisteminde nöromodülasyon voltaj kapılı ya da ligand kapılı iyon kanalları aracılığıyla sağlanır. Voltaj kapılı iyon kanalları sodyum, potasyum, kalsiyum kanalları olarak çalışır ve membran potansiyelinin değişmesine cevap verir. Nörotransmitterler ise ligand kapılı kanallar, iyonotropik reseptörler veya metabotropik reseptörler aracılığıyla etki gösterir. Nörotransmitterlerin peptid yapılı olup olmamalarına göre sentez yerleri değişir. Peptid yapılı olanlar akson gövdesinde sentez edilirken, peptid yapılı olmayanlar akson sonlanmalarında sentez edilir. Sentez edilen nörotransmitterler sinaptik veziküllerde depolanarak salınır. Akson boyunca yayılan aksiyon potansiyeli aracılığıyla nörotransmitter salınımı meydana gelir. Santral sinir sistemini etkileyen ilaçlar esas olarak sinaptik etkinliği düzenleyerek etki gösterirler. Nöronlar görevleri, yerleşimleri, salıverdikleri nörotransmitterin özelliğine göre sınıflandırılırlar. Endokrin sistem ulak olarak adlan-

dırılan belirli kimyasal maddeler ile iletişim halindedirler. Santral sinir sisteminde nöromediyatörler; nörotransmitterler, nöromodülatörler ve nörohormonlar olarak üçe ayrılırlar. Bu üç iletişim şekline başka bir iletişim yolu parakrin iletişimdir. Bu iletişim şeklinde bir hücre salgıladığı lokal hormonlarla komşu hücreleri etkilemesi olayıdır. Parakrin hücre salgıladığı madde aracılığıyla kendi kendini etkilerse otokrin etkileşim yapmış olur. Nörotransmitterler, sinapslarda presinaptik uçtan salınıp post sinaptik membranı etkileyen maddelerdir. Nörotransmitterlerin etkisi nöromodülatörlere göre hızlı ve kısadır. Nöromodülatörler sinapslarda impuls aşırımını ayarlayan maddelerdir.^{1,2,7}

SSS'deki Nöromediyatörler

Kimyasal yapılarına göre;

1. Amin yapılı nöromediyatörler
2. Amino asit yapılı nöromediyatörler
3. Peptid yapılı nöromediyatörler (Tablo1)

1-AMİN YAPILI NÖROMEDİYATÖRLER

Dopamin

Monoamin grubu nörotransmitter arasında yer alır. Beyindeki katekolaminlerin %50'sini

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD., ainal@erciyes.edu.tr

görülebilir. Çay, kahve, kola gibi kafein içeren gıdalarla alınması durumunda CYP1A2 inhibisyonu nedeniyle tizanidin metabolizması yavaşlar ve plazma düzeyi yükselir. Tedavide bu tür gıdalarla ya da kafein içeren ilaçlarla alınmamalıdır.³⁶

Tiyokolşikozid

GABA_A reseptörleri ile glisin reseptörleri üzerinde agonistik etkisi vardır. Ağızdan biyoyararlanımı %30-35 civarında olan tiyokolşikozidin plazma yarılanma ömrü 7-8 saattir. Karaciğerde metabolize edilerek safraya itrah edilir. Enterohepatik sıklusa girer.³⁷

Botulinum Toksini

Lokal kas spazmlarında etkilidir. Lokal enjeksiyon yoluyla kullanılır. Distonide antikolinergik tedavinin yerine kullanılabilir. Yan etkileri üst solunum yolu enfeksiyonu, kas güçsüzlüğü, ateş, ağrı ve üriner inkontinanstır.³⁶

İdrosulamid ve Riluzole

Santral sinir sisteminde glutamaterjik transmisyonu azalttığı düşünülmektedir. Yeni ilaçlardır.³¹

SONUÇ

Santral sinir sistemi hastalıklarında kullanılan ilaçlar gerek etkileri gerekse yan etkileri açısından değerlendirildiğinde daima güncellenmektedir. Unutulmamalıdır ki ilaçlar tedavide kullanılırken akılcı ilaç kullanımı kriterlerine göre; etkin, güvenli ve ucuz olarak tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. R. Benjamin Free, Janet Clark, Susan Amara, and David R. Sibley. Neurotransmission in the Central Nervous System. Lawrence L. Brunton, Randa-Hilal Dandan, Björn C. Knollmann, Editors. Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis Of Therapeutics. 13. Edition. New York: Mc Graw Hill Education; 2018.p.243-266
2. John A. Gray. Introduction to the Pharmacology of CNS Drugs. Bertram G. Katzung, Editor. Basic and

- David M. Treiman. GABAergic Mechanisms in Epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 3:8-12
3. Dona Lee Wong, T. C. Tai, David C. Wong-Faull et al. Epinephrine: A Short- and Long-Term Regulator of Stress and Development of Illness A Potential New Role for Epinephrine in Stress. *Cell Mol Neurobiol* (2012) 32:737-748
4. Dai-Hung Ngo, Thanh Sang Vo. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules* 2019, 24, 2678:1-23
5. Brian S. Meldrum. Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology. *The Journal of Nutrition*, Volume 130, Issue 4, April 2000, Pages 1007S-1015S
6. Janice C. Froehlich. Opioid Peptides. *Alcohol Health Res World*. 1997; 21(2): 132-136.
7. S.Öğuz Kayaalp, İ. Tayfun Uzday. Santral Sinir Sistemi Farmakolojisinin Temelleri. S. Öğuz Kayaalp, Editör. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2010.p.623-659
8. Semai Bek, Tayfun Kaşıkçı, Güray Koç, Gençler Genç, Zeki Gökçil, Zeki Odabaşı. Epilepsi Tedavisinde Klasik ve Yeni Antiepileptik İlaç Seçimi. *Türk Norol Derg* 2009;15:71-77
9. Roger J. Porter, Michael A. Rogawski. Antiepileptic Drugs. Bertram G. Katzung, Editor. *Basic and Clinical Pharmacology*. 14. Edition. New York: Mc Graw Hill Education; 2018.p.409-440
10. Misty D. Smith, Cameron S. Metcalf, and Karen S. Wilcox. Pharmacotherapy of the Epilepsies. Lawrence L. Brunton, Randa-Hilal Dandan, Björn C. Knollmann, Editors. Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis Of Therapeutics. 13. Edition. New York: Mc Graw Hill Education; 2018.p.303-327
11. S. Öğuz Kayaalp, Turgay Dalkara. Antiepileptik İlaçlar. S. Öğuz Kayaalp, Editör. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2010.p.884-901
12. Martin J Brodie, Patrick Kwan. Current position of phenobarbital in epilepsy and its future *Epilepsia*. 2012 Dec;53 Suppl 8:40-6
13. Ingrid Fricke-Galindo, Adrian LLerena, Helgi Jung-Cook, Marisol Lopez-Lopez. Carbamazepine adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Jul;11(7):705-718
14. David M. Treiman. GABAergic Mechanisms in Epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 3:8-12
15. Ahmed Naguy, Najah Al-Enezi. Lamotrigine Uses in Psychiatric Practice. *Am J Ther*. Jan/Feb 2019;26(1):e96-e102
16. Katherine A Lyseng-Williamson. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs*. 2011 Mar 5;71(4):489-514
17. Katherine A. Lyseng-Williamson. Topiramate, A Review of its Use in the Treatment of Epilepsy. *Drugs*. 2007;67(15):2231-56
18. Wolfgang Löscher. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2002;16(10):669-94

19. Cascade E, Kalali AH. Use of benzodiazepines in the treatment of anxiety. *Psychiatry* (Edgmont). 2008 Sep;5(9):21-22
20. Kelly MD, Smith A, Banks G, et al. Role of the histidine residue at position 105 in the human alpha 5 containing GABA(A) receptor on the affinity and efficacy of benzodiazepine site ligands. *Br J Pharmacol*. 2002 Jan;135(1):248-256
21. Kaufmann WA, Humpel C, Alheid GF, Marksteiner J. Compartmentation of alpha 1 and alpha 2 GABA(A) receptor subunits within rat extended amygdala: implications for benzodiazepine action. *Brain Res*. 2003 Feb 21;964(1):91-99
22. Kaye AD, Gayle K, Kaye AM. Pharmacological agents in moderate and deep sedation. In: Urman RD, Kaye AD, eds. *Moderate and Deep Sedation*. New York, NY: Cambridge University Press; 2012:832
23. S.Öğuz Kayaalp. Hipnosedatif İlaçlar. S. Öğuz Kayaalp, Editör. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 12. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2010.p.884-901
24. Suzana Uzun, Oliver Kozumplik, Miro Jakovljevic, Biserka Sedic. Side Effects of Treatment Benzodiazepines. *Psychiatria Danubina*, 2010; Vol. 22, No. 1, pp 90-93
25. Charles E Griffin, Adam M Kaye, Franklin Rivera Bueno, Alan D Kaye. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects *Ochsner J*. Summer 2013;13(2):214-23
26. S. John Mihic, Jody Mayfield, and R. Adron Harris. Hypnotics and Sedatives. Lawrence L. Brunton, Randa-Hilal Dandan, Björn C. Knollmann, Editors. *Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis Of Therapeutics*. 13. Edition. New York: Mc Grew Hill Education; 2018.p.339-354
27. Anthony J. Trevor. Sedative-Hypnotic Drugs. Bertram G. Katzung, Editor. *Basic and Clinical Pharmacology*. 14. Edition. New York: Mc Grew Hill Education; 2018.p.381-395
28. Michael C. Smith, Barry J. Riskin. The Clinical Use of Barbiturates in Neurological Disorders. *Drugs*. 1991 Sep;42(3):365-78
29. Andrea M. Trescot, Sukdeb Datta, Marion Lee, Hans Hansen. Opioid Pharmacology. *Pain Physician* 2008; Opioid Special Issue: 11: S133-S153
30. Tony Yaksh, Mark Wallace. Opioids, Analgesia, and Pain Management. Lawrence L. Brunton, Randa-Hilal Dandan, Björn C. Knollmann, Editors. *Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis Of Therapeutics*. 13. Edition. New York: Mc Grew Hill Education; 2018.p.355-386
31. S.Öğuz Kayaalp. Santral Etkili Kas Gevşeticiler. S. Öğuz Kayaalp, Editör. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 12. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2010.p.705-710
32. Roger Chou, Kim Peterson, Mark Helfand. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2004 Aug;28(2):140-75
33. Ryan E. Hibbs and Alexander C. Zambon. Nicotine and Agents Acting at the Neuromuscular Junction and Autonomic Ganglia. Lawrence L. Brunton, Randa-Hilal Dandan, Björn C. Knollmann, Editors. *Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis Of Therapeutics*. 13. Edition. New York: Mc Grew Hill Education; 2018.p.177-190
34. Aydın S Köksal, Seyfettin Köklü, Levent Filik, Nurgül Şaşmaz, Burhan Şahin Phenramidol-associated liver toxicity. *Ann Pharmacother*. 2003 Sep;37(9):1244-6
35. David D Bushart, Haoran Huang, Luke J Man, Logan M Morrison, Vikram G Shakkottai. Chlorzoxazone-Baclofen Combination Improves Cerebellar Impairment in Spinocerebellar Ataxia Type 1. *Mov Disord*. 2021 Mar;36(3):622-631
36. Marieke Kruidering-Hall, Lundy Campbell. Skeletal Muscle Relaxants. Bertram G. Katzung, Editor. *Basic and Clinical Pharmacology*. 14. Edition. New York: Mc Grew Hill Education; 2018.p.474-491
37. Maria Paola Mascia, Elisabetta Bachis, Nicola Obili, Elisabetta Maciocco, Giovanni Antonio Cocco, Gian Pietro Sechi, Giovanni Biggio. Thiocolchicoside inhibits the activity of various subtypes of recombinant GABA(A) receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Eur J Pharmacol*. 2007 Mar 8;558(1-3):37-42