

# Bölüm 2.1

## Otonom Sinir Sistemi Farmakolojisine Giriş

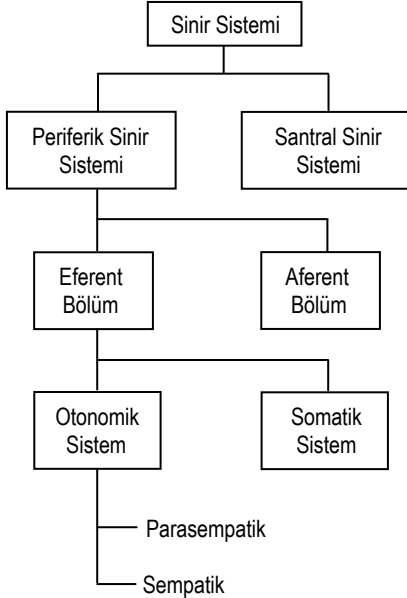
Şule Oktay

Otonom sinir sistemi, endokrin sistem ile birlikte vücut fonksiyonlarının kontrol ve integrasyonunda düzenleyici rol oynayan, ve “viseral, vejetatif, istemsiz sinir sistemi” olarak da anılan periferik sinir sistemidir (Şekil 1). Endokrin sistem hedef dokulara sinyallerini kanda dolaşan hormonlar aracılığıyla ulaştırırken, sinir sistemi etkilerini sinir lifleri üzerinden, elektriksel impulsların hızla iletimi aracılığıyla gösterir. Sinir sisteminde impulslar nöron membranında oluşan depolarizasyon dalgası ile akson ucuna kadar iletdikten sonra, buradan sinaps aralığına salınan nörotransmitter madde tarafından sinaps sonrası hücreye (nöron veya efektör hücre) kimyasal olarak iletilir. Transmitter sinaptik aralığı difüzyonla aşarak postsinaptik membranda bulunan reseptör molekülüne bağlanır ve postsinaptik hü-

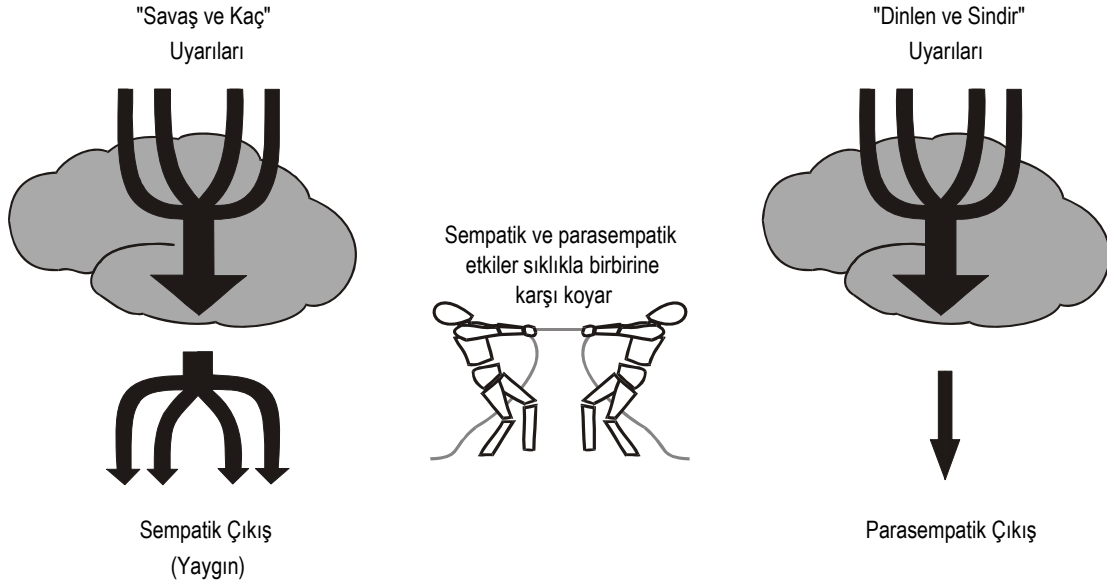
reyi aktive veya inhibe eder.

Temel etkilerini otonom sinir sistemi fonksiyonlarını değiştirerek gösteren ilaçlara “otonomik ilaçlar” denir. Sonraki bölümlerde daha ayrıntılı olarak anlatılacağı gibi, otonomik ilaçlar klinikte pek çok durumda kullanılırlar. Bu ilaçların farmakolojik etki profilini iyi öğrenmek için öncelikle otonom sinir sisteminin anatomik ve fizyolojik özelliklerinin kavranmış olması esastır. Bu nedenle bu bölümde otonom sinir sisteminin temel anatomik özellikleri, otonom sinirler tarafından sentez edilen nörotransmitterler, bu nörotransmitterlerin etkileştiği reseptörler, reseptör sonrası olaylar ve ortaya çıkan biyolojik yanıtlar kısaca anlatılacaktır. Ancak akılda tutulması gereken önemli bir nokta intakt organizmalarda çalışan homeostatik refleks kontrol mekanizmalarıdır. Otonom sinir sistemine etkili ilaçların farmakolojik etkilerini öngörürken, esas etkilere ikincil olarak devreye giren refleks yanıtlar unutulmamalıdır. Özellikle kardiyovasküler etkiler ilaçların doğrudan etkileri ve refleks etkilerin bileşkesi şeklindedir.

Otonom sinir sistemi parasempatik ve sempatik sinir sistemleri olmak üzere başlıca iki bölüme ayrılır. Esas olarak, kalp debisi, çeşitli organların kan akımları, sindirim, dışkılama ve işeme gibi yaşam için gerekli organ fonksiyonları ile ilişkilidir. Bunlardan parasempatik sistem yaşamın sürdürülmesi için gerekli sindirim, boşaltım ve enerji üretilmesi gibi işlevleri kontrol eder. Sempatik sinir sistemi ise heyecan, stres, korku, vb uyaranlara karşı vücudun savunma sistemlerini (savaşma ve kaçma ya da “fight and flight” reaksiyonları) harekete geçirir. Otonom sinir sistemi her ne kadar periferik bir sinir sistemi ise de, kortikal ve subkortikal yüksek merkezler tarafından kontrol edilmektedir. Ayrıca beyin sapı, medulla ve spinal kord düzeyinde, parasempatik ve sempatik sistemler arasında da önemli kooperatif etkileşimler vardır. Otonom sinir sisteminin kontrolü altındaki doku ve organların çoğunda hem sempatik, hem de parasempatik innervasyon vardır ve bu iki sistem belirli bir denge içinde birlikte çalışırlar (Şekil 2). İstirahat halinde genelde parasempatik tonüs daha hakimdir, ancak stresli durumlarda sempatik sistemin hakimiyeti artar.



ŞEKİL 1. Sinir sisteminin organizasyonu.



ŞEKİL 2. Sempatik ve parasempatik etkilerin farklı uyarılarla ortaya çıkışı.

## OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN ANATOMİSİ

### Pregangliyonik ve Postgangliyonik Nöronlar

Otonom sinir sistemi nöral impulsları santral sinir sistemi (SSS)'den eferent organlara iki tipte eferent nöron yoluyla taşır (Şekil 3). Bunlardan birinci sıra nörona "pregangliyonik nöron" denir. Pregangliyonik nöronların hücre gövdeleri SSS'nin içinde yer alır. Pregangliyonik aksonlar SSS'yi beyin sapı veya spinal kord seviyesinde terk ederler ve gangliyonlarda ikinci sıra nöronlar ile sinaps yaparlar. İkinci sıra nöronların hücre gövdeleri bu gangliyonlarda yer alır ve "postgangliyonik nöron" olarak anılırlar. Postgangliyonik aksonlar düz kas, kalp kası ve ekzokrin bezlerde sonlanırlar. Otonom sinir sistemi tarafından inerve edilen ve istemsiz çalışan bu dokulara "efektör organlar" denir.

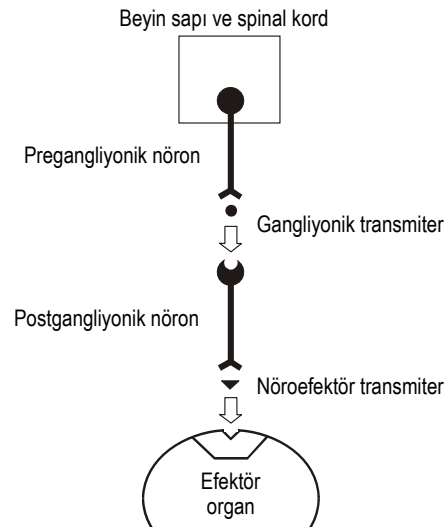
Eferent otonom sinir sistemi anatomik olarak iki ana bölüme ayrılır: 1. Sempatik ve 2. parasempatik bölüm.

### Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik pregangliyonik lifler SSS'yi torasik ve lomber spinal sinirlerle terk ederler, ve bu nedenle bu sistemin diğer adı torakolomber sistemdir. Sempatik pregangliyonik nöron gövdeleri *medulla spinalis*'te birinci torasik segmentten üçüncü lomber segmente kadar uzanan intermediyalateral hücre kolonunda (Clark kolonu) bulunur. Bu hücrelerin aksonları, yani pregangliyonik lifler ön köklerle spinal kord terkederler. Çoğu pregangliyonik akson vertebral kolonun her iki yanında zincir halinde bulunan paravertebral gangliyonlarda, diğerleri vertebral kolonun önünde yer alan prevertebral gangliyonlarda, az sayıda bazıları ise

inerve edilen dokunun hemen yakınında veya içinde yer alan terminal gangliyonlarda bulunan ikinci sıra nöronlar ile sinaps yaparlar.

Paravertebral sempatik zincirde 22 çift gangliyon vardır. Bunlar birbirlerine sinirlerle bağlıdır, ve ayrıca spinal sinirlere de *rami communicantes* aracılığıyla bağlanırlar. Beyaz *ramus* spinal korddan ön kökle çıkan pregangliyonik lifleri paravertebral gangliyona, gri *ramus* ise pregangliyonik akson ile sinaps yapmış gangliyon hücrelerinin postgangliyonik aksonunu spinal sinire taşır. Sempatik gangliyonlardan çıkan postgangliyonik sempatik lifler spinal sinirlerin içinde, inerve ettikleri hedef dokulara giderler. Vertebral kolonun ön yüzünde yer alan prevertebral gangliyonların başlıcaları çölyyak, superior ve inferior me-



ŞEKİL 3. Otonom sinir sisteminin eferent nöronları.

zenterik ve aortikorenal gangliyonlardır. Sempatik terminal gangliyonlar ise esas olarak mesane ve rektumda bulunur. Postgangliyonik sempatik sinirler tarafından inerve edilen başlıca organlar kalp, kan damarları, solunum ve sindirim sisteminde bulunan salgı bezleri ve düz kaslı yapılar, ürojenital sistemde bulunan düz kaslar, göz yaşı, tükürük ve ekzokrin ter bezleridir.

Sempatik sinir sisteminin humoral komponentini oluşturan adrenal medulla sempatik gangliyonlarla homolog embriyolojik kökenden gelir ve bu gangliyonlara benzer şekilde sempatik pregangliyonik liflerle inerve edilir. Bu lifler aracılığıyla uyarıldığında kromafin granüllerde depoladığı katekolaminleri (adrenalin ve noradrenalin) kana salıverir.

## Parasempatik Sinir Sistemi

Parasempatik pregangliyonik lifler SSS'yi 3., 7., 9. ve 10. kranial sinirlerle (sırasıyla *n. oculomotorius*, *n. facialis*, *n. glossopharyngeus* ve *n. vagus*) ve sakral spinal köklerle terk ederler, ve bu nedenle parasempatik sistem kraniosakral sistem olarak da anılır. Parasempatik pregangliyonik liflerin hücre gövdeleri orta beyin ve *medulla oblongata*'da yer alan 3., 7., 9. ve 10. kranial sinirlerin çekirdeklerinde ve *medulla spinalis*'te sakral segmentlerde bulunan intermediyolateral hücre kolonunda bulunur. Bu hücrelerin aksonları, yani parasempatik pregangliyonik lifler siliyer, pterigopalatin, submandibular, otik ve bazı pelvik gangliyonlarda sinaps yaparlar. Ancak parasempatik pregangliyonik liflerin çoğu inerve ettikleri organın duvarında ağ halinde bulunan veya dokusu içinde yaygın olarak dağılan terminal gangliyon hücrelerinde sonlanırlar.

Postgangliyonik parasempatik sinirler tarafından inerve edilen başlıca organlar göz yaşı bezi, tükürük bezleri ve diğer ekzokrin salgı bezleri, solunum, sindirim ve ürojenital sistemlerde bulunan düz kaslı yapılar ve kalptir. *N. vagus* toraks ve karın boşluklarında yer alan tüm iç organlara parasempatik lifleri taşır. Sakral postgangliyonik parasempatik lifler ise alt gastrointestinal sistem ile jenitoüriner sistemi inerve eder. Sempatik sinir sisteminden farklı olarak ter bezlerinin, kan damarlarının ve piloerektör kasların parasempatik inervasyonu yoktur veya ihmal edilebilir derecededir. Ayrıca kalp ventrikül kası da belirgin parasempatik inervasyon almaz.

## Duyusal Lifler

Otonom sinir sisteminde yukarıda süzü edilen eferent motor liflere ek olarak, periferden otonomik gangliyonlara ve SSS'ye giden çok sayıda aferent duysal lifler de vardır. Bu duysal nöronların büyük bölümü hipotalamus ve medulladaki integrasyon merkezlerinde sonlanırlar ve yukarıda tanımlanan eferent liflerle efektör hücrelere taşınan refleks motor aktiviteyi uyarırlar.

## Enterik Sinir Sistemi

Gastrointestinal kanal duvarında bulunan, "miyenterik plexus (Auerbach plexusu)" ve "submukoz plexus (Meissner plexusu)" olarak anılan nöron toplulukları "enterik sinir sistemi" adı altında otonom sinir sisteminin üçüncü bölümü olarak kabul edilmektedir. Bu nöronal ağ sempatik postgangliyonik ve parasempatik pregangliyonik

lifler alır. Aynı zamanda duysal lifler de içerir. Bu plexuslardaki hücre gövdelerinden çıkan aksonlar barsak düz kas hücrelerini ve sekretuar hücreleri inerve eder. Duyusal lifler mukozadan ve gerim reseptörlerinden plexuslardaki motor nöronlara ve sempatik gangliyonlardaki postgangliyonik nöronlara bilgi iletir. Sempatik ve parasempatik *input*'un kesilmesi halinde enterik sinirlerin inerve ettikleri düz kas ve salgı bezlerindeki aktivitenin durmadığı gözlemlendiğinden, bu sistemin kendi başına otonom fonksiyon gördüğü iddia edilmekte ve bazı araştırmacılar tarafından enterik sinir sistemine "küçük beyin (*mini brain*)" adı verilmektedir.

## Nonadrenerjik Nonkolinerjik Sistemler

Otonomik efektör dokuların, kolinerjik ve adrenerjik liflerin histokimyasal özelliklerini göstermeyen sinir lifleri içerdiği bilinmektedir. Hem motor, hem de duysal nonadrenerjik nonkolinerjik lifler vardır. Her ne kadar peptidler bu sinir uçlarında bulunan en yaygın transmitter maddelerse de, diğer maddeler, özellikle purinler de pek çok sinir terminalinde bulunur. Bugün geliştirilmiş immünolojik yöntemler sinir terminallerinde depolanan ve salıverilen peptidlerin tanımlanmasına ve miktarlarının belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Kırmızı biberden elde edilen bir nörotoksin olan kapsaisin duysal nöronlardan transmitter salıverilmesine neden olabileceği, yüksek dozda verilirse bu nöronları haraplayacağı bulunmuştur. Bu yöntemler kullanılarak nonadrenerjik nonkolinerjik sinirlerle ilgili çok sayıda araştırma yapılmaktadır.

Barsak duvarındaki enterik sinir sistemi kolinerjik ve adrenerjik liflere ek olarak nonadrenerjik nonkolinerjik nöronlar da içerir. Solunum sistemi, jenitoüriner sistem gibi diğer bazı otonomik doku ve organlar da nonadrenerjik nonkolinerjik sinirler alırlar. İmmünfloresan problemler kullanılarak bu nöronlarda aşağıdaki transmitterlerden birinin veya birkaçının bulunduğu gösterilmiştir: Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (*calcitonin gene-related peptide* [cGRP]), kolesistokinin (*cholecystokinin* [CCK]), dinorfin, enkefalinler, gastrin salıverici peptid (*gastrin-releasing peptide* [GRP]), 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin), nöropeptid Y, somatostatin, P maddesi, vazoaaktif intestinal peptid (VIP). Bazı nöronlar beş değişik transmitter içerir. Nonadrenerjik nonkolinerjik sinirlerden bir bölümü purinerjik liflerden oluşur. Bu nöronların başlıca nörotransmitterleri adenosin ve adenosin trifosfat (ATP)'dir. Nitrik oksit özellikle gastrointestinal sistemi inerve eden nonadrenerjik nonkolinerjik nöronlarda bulunmaktadır. Günümüzde nonadrenerjik nonkolinerjik duysal-eferent olayları modifiye edecek selektif agonist ve antagonistler aranmaktadır.

## OTONOM SINİR SİSTEMİNİN FONKSİYONLARI

Vücuttaki çoğu organ otonom sinir sisteminin her iki bölümünden de inervasyon alır. Sempatik ve parasempatik sinirler genellikle zıt etkiler oluştururlar (Şekil 2). Örneğin vagal uyarı kalp atım hızını azaltırken, sempatik uyarı kalp atım hızını artırır. Bu dual inervasyona rağmen, belirli bir organın fonksiyonlarının otonomik kontrolünde sıklıkla bir

sistemin (sempatik veya parasempatik) etkisi daha baskındır. Örnek olarak istirahat halinde kalp atım hızı üzerinde vagal etki daha baskındır.

Öte yandan, adrenal medulla, böbrekler, pilomotor kaslar ve ter bezleri gibi bazı efektör organlar yalnızca sempatik inervasyon alırlar. Kan basıncının kontrolü de esas olarak sempatik sinir sistemi tarafından sağlanır; parasempatik sistemin vazgeçilmez bir katkısı yoktur.

## Sempatik Sinir Sistemi

Yukarıda değinildiği gibi sempatik sinir sistemi travma, korku, hipoglisemi, soğuk ve egzersiz gibi stresli durumlarda aktive olur. Sempatik etki kalp hızını ve kan basıncını artırmak, enerji depolarını mobilize etmek ve cilt ve iç organlara giden kan miktarını azaltarak iskelet kasının ve kalbin kan akımını artırmak şeklindedir. Sempatik uyarı ayrıca pupillerde genişleme ve bronkodilatasyona da yol açar. Gastrointestinal sistemde sempatik sinirler motilite ve tonüste azalmaya aracılık ederler. Acil durumlarda vücutta görülen bu yanıtlara “savaşma ve kaçma (*fight and flight*) yanıtları” denir. Bu reaksiyonlar organlarda doğrudan sempatik aktivasyon ve dolaylı olarak adrenal medulladan adrenalini ve noradrenalin salıverilmesi aracılığıyla başlatılır.

Bu sistem postgangliyonik sempatik liflerin yaygın dağılımı sayesinde pek çok fizyolojik olaya katılır. Adrenal medulladan kana verilen katekolaminler de, kan dolaşımıyla efektör organlara ulaşarak buralarda bulunan adrenerjik reseptörleri uyarırlar. SSS'nin uyarılması ile ortaya çıkan biyolojik yanıtlar Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Bunlar kısaca midriyazis, bronkodilatasyon, kalpte stimülasyon, damar yatağına göre değişmek üzere vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon, mide-barsak sisteminde motilite ve tonüste azalma, sfinkterlerde gevşeme, mesanede detrusor kasını gevşetip trigon ve sfinkteri kasarak işemeyi zorlaştırma, uterus düz kasında gevşeme ve ejakülasyonun sağlanmasıdır.

## Parasempatik Sinir Sistemi

Parasempatik sistem sempatik sistemin etkilerine karşı koyar ya da onları dengeler. Parasempatik sinir sistemi, sempatik bölümün aksine herhangi bir uyarana yanıt olarak tümüyle aktive olmaz; parasempatik lifler ayrı ayrı aktive olurlar ve mide, göz gibi organların fonksiyonlarını birbirinden bağımsız olarak etkilerler. Bu sistem yaşamın sürdürülmesinde esansiyel bir role sahiptir; yakın görme için akomodasyon, sindirim, işeme ve dışkılama gibi fonksiyonlarda rol oynar. İstirahat ve sindirim süreçlerinde parasempatik sistem, sempatik sisteme göre baskın durumda bulunur. Parasempatik sinirlerin uyarılması ile ortaya çıkan biyolojik yanıtlar Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Bunlar arasında esas olarak miyozis, yakın görme için siliyer kasın kasılması, gözyaşı salgısı, tükürük salgısı, bronko-konstriksiyon, kalp atım hızında ve ileti hızında azalma, gastrointestinal motilite ve sekresyonları artırarak sindirimi ve dışkılamayı kolaylaştırmak, mesanede detrusor kasının kasılması ve trigon ve sfinkterin gevşemesi sonucu işemenin sağlanması ve ereksiyon sayılabilir.

## Organların Otonomik Kontrolünde SSS'nin Rolü

Otonom sinir sistemi esas olarak motor liflere sahip olmakla birlikte, periferik oluşumlardan vücudun durumu hakkında duysal *input* da alır:

**1. Refleks Yayıları:** İç organlardan ve otonom sinir sistemi tarafından inerve edilen diğer yapılardan gelen aferent impulslar hipotalamus, *medulla oblongata* ve spinal korddaki integrasyon merkezlerine gider. Bu SSS bölümleri bu uyarılara yanıt olarak otonom sinir sistemine eferent refleks impulslar gönderir. Pek çok aferent impuls bilinçsiz olarak refleks yanıtlara çevrilir. Örneğin, kan basıncında bir azalmaya yanıt olarak kalp, *vena cava*, aortik yay ve karotid sinüslerde bulunan basınca duyarlı nöronlardan (baroreseptörler) beyindeki kardiyovasküler merkezlere çok az impuls gider. Öte yandan kan basıncındaki bu azalma kalp ve damarlara giden sempatik uyarılarda artış ve kalbe giden parasempatik uyarılarda azalma şeklinde bir refleks yanıt (barorefleks) neden olur. Bu refleks değişiklikler sayesinde kompensatuvar bir kan basıncı artışı ve taşikardi ortaya çıkar.

**2. Duygulanım (*Emotions*) ve Otonom Sinir Sistemi:** Korku, öfke veya memnuniyet gibi şiddetli duygulanım hallerine yol açan uyarılar otonom sinir sisteminin aktivitesini değiştirebilirler. Olasılıkla bu etkileşme psikosomatik hastalıkların temelini oluşturur. Örneğin, peptik ülser ve hipertansiyon etiyojisinde stres ve kaygılanmanın rolü uzun süredir bilinmektedir.

## UYARILARIN NÖRONDAN NÖRONA, NÖRONDAN EFEKTÖR HÜCREYE İLETİLMESİ

Otonom sinir sisteminde uyarıların nörondan nörona ve nörondan efektör hücreye iletilmesi, hücreler arasında kimyasal iletimin bir örneğini oluşturur. Yukarıda da anlatıldığı gibi, otonom sinir sistemi etkilerini elektriksel impulsların sinir lifleri boyunca hızla iletimi aracılığıyla gösterir. Sinir sisteminde impulslar nöron membranında oluşan depolarizasyon dalgası ile akson ucuna kadar iletilir. Sinir ucundaki veziküllerde depolanmış olarak bulunan nörotransmitter madde depolarizasyon dalgasının sinir ucuna ulaşması halinde sinaps aralığına salıverilir. Transmitter sinaptik aralığı difüzyonla aşarak postsinaptik membranda bulunan özgün reseptör molekülüne bağlanır ve postsinaptik hücreyi aktive veya inhibe eder. Otonom sinir ile efektör hücre arasındaki sinapslara “nöroefektör kavşak”, postsinaptik membrana ise “kavşak sonrası membran” adı verilir. Nörotransmitter-reseptör etkileşmesi postsinaptik hücrede bir seri biyokimyasal olaya yol açar (örneğin sırasıyla G proteini ile kenetlenme, ikincil ulak sistemlerin uyarılması, protein kinazların aktivasyonu ve bazı hücre içi enzimlerin fosforilasyonu). Bu olayların sonunda biyolojik yanıt veya fonksiyon ortaya çıkar. Aşağıdaki bölümde otonom sinir sisteminde bulunan temel nörotransmitterler, bunların etkileştikleri reseptör tipleri ve reseptör sonrası olaylardan söz edilecektir.

TABLO 1. Otonom sinir sisteminin bazı organlar üzerindeki etkileri ve bu etkilere aracılık eden reseptörler.

Efektör Organ	Adrenerjik İmpuls		Kolinerjik İmpuls
	Yanıt	Reseptör	Yanıt <sup>1</sup>
Göz			
İrisin radyal kası	Kasılır (midriyazis)	$\alpha_1$	—
İrisin sirküler kası	—	—	Kasılır (miyozis)
Siliyer kas	Gevşer	$\beta_2$	Kasılır (yakın görme için)
Kalp			
SA düğüm	Kalp hızı artar	$\beta_1, \beta_2$	Kalp hızında yavaşlama; vagal arrest
Atriyum kası	Kontraktilite ve ileti hızında artma	$\beta_1, \beta_2$	Kontraktilitede azalma; AP süresinde kısalma
AV düğüm	Otomatisite ve ileti hızında artma	$\beta_1, \beta_2$	İleti hızında azalma; AV blok
His-Purkinje	Otomatisite ve ileti hızında artma	$\beta_1, \beta_2$	Zayıf etki
Ventrikül kası	Kontraktilite, otomatisite ileti hızı ve idiyoventriküler <i>pacemaker</i> hızında artma	$\beta_1, \beta_2$	Kontraktilitede hafif azalma
Arteriyoller			
Koroner	Daralma; genişleme	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	Kasılma
Cilt ve mukoza	Daralma	$\alpha_1, \alpha_2$	Genişleme <sup>2</sup>
İskelet kası	Daralma; genişleme	$\alpha_1; \beta_2$	Genişleme <sup>3</sup>
Serebral	Daralma (hafif)	$\alpha_1$	Genişleme <sup>2</sup>
Pulmoner	Daralma; genişleme	$\alpha_1; \beta_2$	Genişleme <sup>2</sup>
Splanknik	Daralma; genişleme	$\alpha_1; \beta_2$	—
Tükrük bezleri	Daralma	$\alpha_1, \alpha_2$	Genişleme
Renal	Daralma; Genişleme	$\alpha_1, \alpha_2;$ $\beta_1, \beta_2$	—
Sistemik venler	Daralma; genişleme	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	—
Akciğer			
Trakea ve bronş kası	Gevşeme	$\beta_2$	Kasılma
Bronkiyal bezler	Sekresyonda azalma; sekresyonda artma	$\alpha_1; \beta_2$	Stimülasyon
Mide			
Motilite ve tonüs	Azalma <sup>4</sup>	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	Artma
Sfinkterler	Kasılma	$\alpha_1$	Gevşeme
Sekresyon	İnhibisyon (?)		Stimülasyon
Barsak			
Motilite ve tonüs	Azalma <sup>4</sup>	$\alpha_1, \alpha_2;$ $\beta_1, \beta_2$	Artma
Sfinkterler	Kasılma	$\alpha_1$	Gevşeme
Sekresyon	İnhibisyon	$\alpha_2$	Stimülasyon
Safra kesesi ve kanalları	Gevşeme	$\beta_2$	Kasılma
Böbrek			
Renin sekresyonu	Azalma; artma	$\alpha_1; \beta_1$	—
Mesane			
Detrusor kası	Gevşeme	$\beta_2$	Kasılma
Trigon ve sfinkter	Kasılma	$\alpha_1$	Gevşeme
Üreter			
Motilite ve tonüs	Artma	$\alpha_1$	Artma (?)

TABLO 1 (devam). Otonom sinir sisteminin bazı organlar üzerindeki etkileri ve bu etkilere aracılık eden reseptörler.

Efektör Organ	Adrenerjik İmpuls		Kolinerjik İmpuls
	Yanıt	Reseptör	Yanıt <sup>1</sup>
Uterus	Gebe: Kasılma (1); Gevşeme (2) Gebe olmayan: Gevşeme (2)	$\alpha_1$ ; $\beta_2$	Değişken
Erkek seks organları	Ejakülasyon	$\alpha_1$	Ereksiyon
Cilt			
Pilomotor kaslar	Kasılma	$\alpha_1$	—
Tez bezleri	Bölgesel sekresyon <sup>5</sup>	$\alpha_1$	Yaygın sekresyon
Dalak kapsülü	Kasılma; gevşeme	$\alpha_1$ ; $\beta_2$	—
Adrenal medulla	—	—	Adrenalin ve noradrenalin sekresyonu (esas olarak nikotinic, ikincil olarak muskarinic)
İskelet kası	Kontraktilitede artma; glikojenoliz; $K^+$ uptake'i	$\beta_2$	—
Karaciğer	Glikojenoliz ve glukoneojenez	$\alpha_1$ ; $\beta_2$	—
Pankreas			
Asini	Sekresyonda azalma	$\alpha$	Sekresyon
Adacık ( $\beta$ hücreleri)	Sekresyonda azalma	$\alpha_2$	—
	Sekresyonda artma	$\beta_2$	—
Yağ hücreleri <sup>6</sup>	Lipoliz; (termojeniz)	$\alpha_2$ ; $\beta_1$ ( $\beta_3$ )	—
Tükürük bezleri	$K^+$ ve su sekresyonu	$\alpha_1$	$K^+$ ve su sekresyonu
	Amilaz sekresyonu	$\beta$	
Gözyaşı bezleri	Sekresyon	$\alpha$	Sekresyon
Nazofaringeal bezler	—	—	Sekresyon
Pineal bez	Melatonin sentezi	$\beta$	—
Arka hipofiz	ADH sekresyonu	$\beta_1$	—

<sup>1</sup> Muskarinic reseptörler aracılığıyla ortaya çıkar. Alt-tipleri için Tablo 2'ye bakınız.

<sup>2</sup> Fizyolojik önemi bilinmiyor.

<sup>3</sup> İskelet kasında sempatik kolinerjik lifler vazodilatasyona neden olur, fakat bu olay çoğu fizyolojik yanıtta katılmaz.

<sup>4</sup>  $\beta$ -reseptörler düz kas hücresi üzerinde bulunurlar;  $\alpha$ -reseptörler ise parasempatik kolinerjik sinir ucunda bulunan presinaptik inhibitör reseptörler olup, asetilkolin salıverilmesini baskırlar.

<sup>5</sup> Avuç içleri ve diğer bazı bölgelerde (adrenerjik terleme).

<sup>6</sup> Reseptör alt-tipleri türler arasında farklılık gösterir.

**SA**, sinoatriyal; **AV**, atriyoventriküler; **AP**, aksiyon potansiyeli; **ADH**, antidiüretik hormon.

## I. Nörotransmitterler

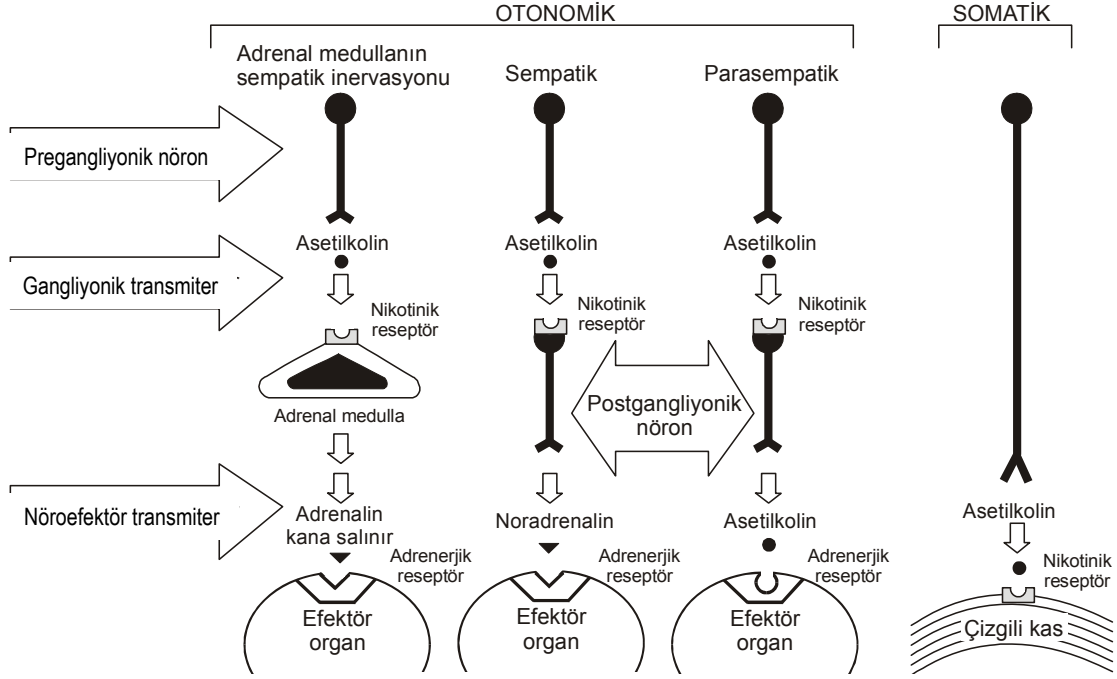
Her nöron anatomik bir birimdir ve nöronlar arasında yapısal bir devamlılık yoktur. Nöronlar arasında ve nöronlar ile efektör hücreler arasında ilişki nöron terminalinden "nörotransmitter" adı verilen özgün kimyasal sinyallerin salıverilmesiyle gerçekleşir. Bu maddeler hızla sinaptik aralığa yayılırlar ve postsinaptik hücrede (hedef hücre) bulunan özgün reseptörleri ile etkileşirler.

Tüm nörotransmitterler, çoğu hormon ve yardımcı mediyatörler hedef hücre membranının lipid tabakasını aşamayacak derecede hidrofilitiktirler; hücrenin yüzeyinde bulunan membrana kenetli özgün reseptörlere bağlanarak sinyallerini hedef hücreye iletirler.

Otonom sinir sisteminde temel nörotransmitterler asetilkolin ve noradrenalinidir (Şekil 4). Sempatik ve parasempatik pregangliyonik nöronlar asetilkolin sentezler ve salıverirler. Bu nedenle bu nöronlar kolinerjik nöronlar olarak

anılırlar. İskelet kasına giden somatik motor lifler de kolinerjik olduğundan, SSS'den çıkan eferent liflerin hemen hemen tümü kolinerjiktir denilebilir. Ek olarak, bütün parasempatik postgangliyonik ve bazı sempatik postgangliyonik lifler de kolinerjiktir.

Postgangliyonik sempatik liflerin çoğu ise noradrenalin sentez eder ve salıverirler; bunlar noradrenerjik (sıklıkla adrenerjik olarak isimlendirilir) liflerdir. Yukarıda da belirtildiği gibi, bazı sempatik lifler asetilkolin salıverir. Bazı periferik sempatik liflerden dopamin salıverildiğine dair deliller vardır. Postgangliyonik sempatik nöronların embriyonik analogu olan adrenal medulla hücreleri kromafin granüllerinde adrenalin ve noradrenalin depolar ve bunları kan dolaşımına salıverirler. Son yıllarda çoğu otonom sinirin primer transmitterine ek olarak, diğer bazı transmitter maddeler, diğer bir deyişle ko-transmitterler salıverdikleri de gösterilmiştir.



SEKİL 4. Otonom ve somatik sinir sistemlerinde nörotransmitter ve reseptör tipleri.

Otonom nörotransmitterlerin sentezi, depolanması, salıverilmesi ve yıkılması farmakolojik ajanlarla değiştirilebilir veya reseptörler üzerindeki etkileri taklit edilebilir ya da önlenebilir. Bu nedenle, otonom sinir sistemine etkili ilaçların farmakolojisini anlamamıza ışık tutmak üzere nörotransmitter aracılığıyla gerçekleşen nöronal ileti ve ilgili reseptör tipleri burada tartışılacaktır.

## Kolinerjik İleti

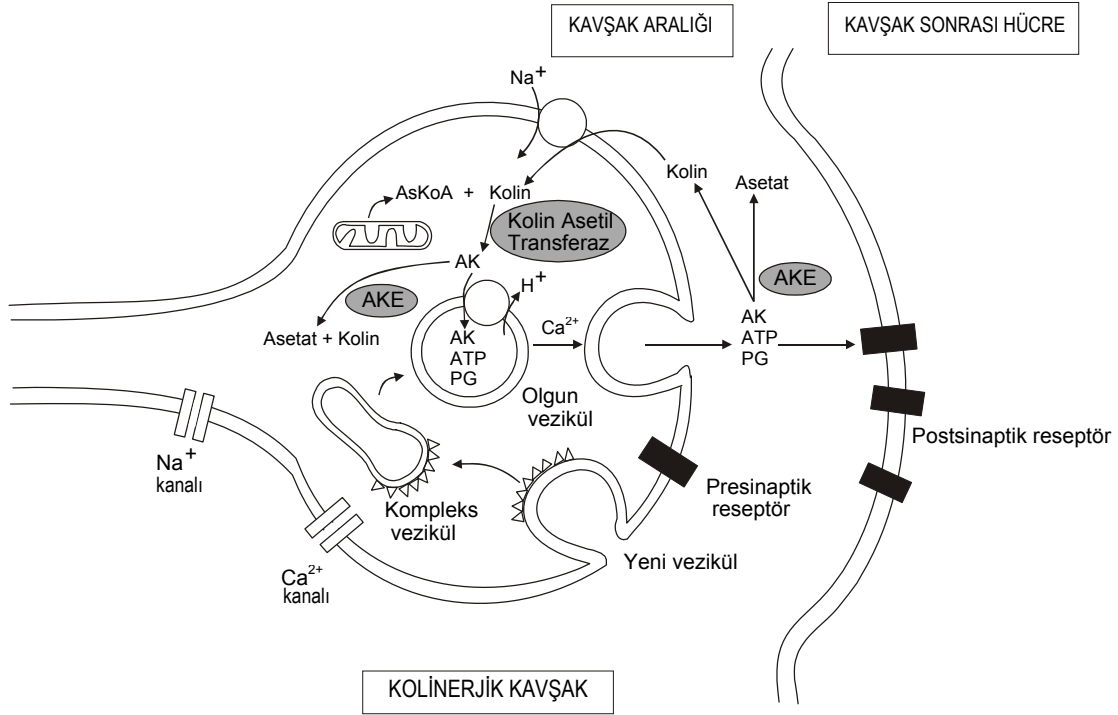
Kolinerjik nöron terminalleri çok sayıda, hücre membranının sinaptik kısmının yakınında konsantre olmuş, membrana bağlı küçük veziküller, daha az sayıda da sinaptik membrandan daha uzakta yerleşen daha büyük veziküller içerirler. Bu veziküller nöronun somasında sentez edilirler ve aksonal transport ile sinir terminaline taşınırlar (Şekil 5).

Asetilkolin akson ucunda sitoplazmada, kolin ve asetilkoenzim A'dan katalitik bir enzim olan kolin asetiltransferaz aracılığıyla sentez edilir. Asetilkoenzim A, sinir uçlarında bol miktarda bulunan mitokondrilerde yapılır. Kolin ise ekstraselüler sıvıdan nöron terminaline sodyuma bağımlı bir membran taşıyıcısı tarafından alınır (kolin *uptake*'i). Asetilkolin, sentez edildikten sonra bir taşıyıcı vasıtasıyla sitoplazmadan vezikül içine taşınır. Asetilkolin molekülleri kuantumlar halinde paketlenerek veziküllerde depolanır (her vezikülde 1.000-50.000 molekül vardır). Veziküller yüksek derişimde asetilkolin ve ko-transmitter olabilecek diğer bazı maddeleri (örneğin peptidler) içerirler.

Aksiyon potansiyeli nöron membranında bir depolarizasyon dalgası şeklinde yayılarak nöron terminaline ulaşınca kalsiyum iyonlarının hücre içine girişi artar. Son zamanlarda artmış kalsiyum derişiminin, vezikül membranı ile ilişkili bir özel protein ile etkileşerek depo veziküllerinin dayanıklılığını bozduğu gösterilmiştir. Vezikül membranı ile sinir terminalinin membranı arasında füzyon olur; birkaç yüz kuantum asetilkolin ve ko-transmitter molekül, parsiyel ekzositozla sinaptik aralığa boşalır.

Sinir terminali tarafından kolin *uptake*'i hemikolinyum ve analogları tarafından, asetilkolinin vezikülden salıverilmesi olayı, ise botulinum toksini tarafından bloke edilir. Botulinum toksini asetilkolinin parsiyel ekzositozunu sinaptobrevin adlı protein ile etkileşerek engeller.

Sinaps aralığına salıverilen asetilkolin postsinaptik membran üzerinde bulunan kolinerjik reseptörler (kolino-septörler; nikotinik veya muskarinik) ile etkileşir. Sinaps aralığındaki asetilkolin molekülleri, burada bulunan asetilkolinesteraz tarafından hızla kolin ve asetata parçalanır ve böylece transmitterin etkisi sona erdirilir. Kolin sinir ucu tarafından asetilkolin yapımında kullanılmak üzere geri alınırken, asetat ise çevredeki kapillerler yoluyla kana difüze olur. Kolinerjik sinapsların çoğu asetilkolinesterazdan zengindir; bu nedenle sinapta asetilkolinin yarı ömrü çok kısadır. Asetilkolinesteraz alyuvarlar gibi diğer bazı dokularda da bulunur. Plazmada, karaciğerde, glia hücrelerinde ve pek çok başka dokuda bulunan bütirikolinesterazın ("psödokolinesteraz" olarak da anılır) ise asetilkoline karşı seçiciliği düşüktür.



**ŞEKİL 5.** Genel bir kolinerjik kavşağın şematik görünümü. **AK**, asetilkolin; **AKE**, asetilkolinesteraz; **AsKoA**, asetil koenzim A; **PG**, proteoglikanlar; **ATP**, adenozin trifosfat.

## Adrenerjik İleti

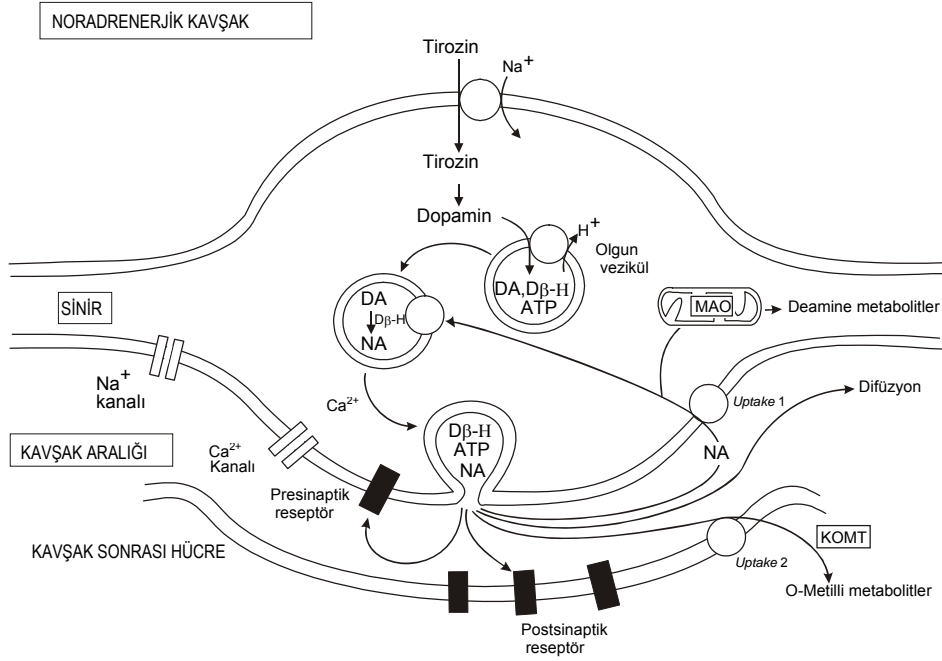
Adrenerjik nöron terminallerinde nörotransmitter olarak noradrenalin, kolinerjik sinirlere benzer şekilde, sentez edilir, veziküllerde depolanır ve depolarizasyona yanıt olarak sinaps aralığına salıverilir (Şekil 6). Noradrenalinin sentezi asetilkolinden daha kompleksdir (Şekil 7). İlk basamakta L-tirozin, tirozin hidroksilaz tarafından dopaya çevrilir. Bu reaksiyon katekolamin (dopamin, noradrenalin ve adrenalin) sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır ve bir tirozin analogu olan metitirozin tarafından bloke edilebilir. Daha sonra dopa dekarboksilaz aracılığıyla dopamin, ve dopaminden de dopamine  $\beta$ -hidroksilaz aracılığıyla noradrenalin sentez edilir. Son basamak sinir ucundaki veziküller içinde gerçekleşir ve sentez edilen noradrenalin bu veziküllerde depolanır. Depo veziküllerin duvarında katekolaminlere yüksek afinite gösteren bir taşıyıcı bulunur. Bu taşıyıcı rezepin tarafından inhibe edilebilir. Adrenal medulla ve beyinin bazı bölgelerinde noradrenalin daha sonra feniletanolamin-N-metil transferaz (FNMT) tarafından adrenaline dönüştürülür.

Noradrenerjik sinir sonlanmasından veziküler transmitter deposunun salıverilmesi yukarıda kolinerjik terminaller için anlatılan kalsiyuma bağımlı olaya benzerdir. Primer transmittere (noradrenalin) ek olarak ATP, dopamin  $\beta$ -hidroksilaz ve bazı polipeptidler de sinaptik aralığa salıverilir. Sinaptik aralığa salıverilen noradrenalin postsinaptik membranda bulunan adrenerjik reseptörleri ( $\alpha$ - veya  $\beta$ -reseptörler) uyarır. Dolaylı etkili sempatomimetikler (örneğin tira-

min ve amfetaminler) noradrenerjik sinir uçlarında depolanmış transmitterin salıverilmesine neden olurlar.

Noradrenalinin etkileri enzimatik olarak ve bazı *uptake* mekanizmaları aracılığıyla sonlandırılır. "Nöronal *uptake*" veya "*uptake 1*" olarak adlandırılan mekanizma sayesinde noradrenalin ve benzeri moleküller sinaps aralığından sinir terminaline, sitoplazma içine taşınır. Bu taşıyıcı kokain ve trisiklik antidepresan ilaçlar tarafından inhibe edilebilir ve sonuçta sinaps aralığında transmitter aktivitesi artar. Aralıkta bulunan noradrenalin çevrede bulunan nöron dışı (ekstranöronal) yapılar tarafından da alınır. Bu olaya "*uptake 2*" adı verilir. Noradrenalin ve adrenalinin enzimatik yıkımı monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-O-metil transferaz (KOMT) tarafından yapılır (Şekil 8). Sinir terminalinde bulunan mitokondrilerdeki yüksek MAO aktivitesi nedeni ile, istirahat halindeki terminalde bile hızlı bir noradrenalin döngüsü vardır. Metabolik ürünler idrarla atıldığı için, katekolamin döngüsü, laboratuvarında 24 saatlik idrar örneklerinde total metabolit (bazal total vanililmandelik asit [VMA] ve metanefrinler olarak belirtilir) analizi ile belirlenebilir. Ancak, fizyolojik olarak adrenerjik sinirlerden salıverilen noradrenalinin etkisinin sonlandırılmasında primer mekanizma metabolizma değildir. Noradrenalin *uptake 1* ve *uptake 2* aracılığıyla ve kan dolaşımına difüzyonla sinaps aralığından hızla uzaklaştırılır. Yukarıda da anlatıldığı gibi, *uptake 1* (nöronal *uptake*) noradrenalinin sinir terminali tarafından, *uptake 2* (ekstranöronal *uptake*) ise sinaps çevresindeki glia veya düz kas hücreleri tarafından alınmasını sağlar.





**ŞEKİL 6.** Periferik sempatik sinir sisteminde bir nöroefektör kavşağın şematik görünümü. **DA**, dopamin; **NA**, noradrenalin; **Dβ-H**, dopamin β-hidroksilaz; **MAO**, monoamin oksidaz; **KOMET**, katekol-O-metil transferaz; **ATP**, adenozin trifosfat.

## II. Otonomik Reseptörler

Son yıllarda, moleküler biyolojik tekniklerin de gelişmesi ile otonomik reseptörler ile ilgili bilgilerimiz hızla artmış ve bu alan farmakolojinin en aktif araştırma alanlarından biri haline gelmiştir. Yapı-aktivite analizleri ile geliştirilen seçici etkili agonist ve antagonistler kullanılarak kolinerjik ve adrenerjik reseptörlerin alt-tipleri tanımlanmıştır. Reseptör proteinlerinin izole edilmesi ve saflaştırılmasında önemli ilerleme kaydedilmiş ve reseptör proteinlerinin amino asit sıralanmalarının ve üç boyutlu yapılarının belirlenmesi mümkün olmuştur. cDNA kütüphanelerine dayanılarak yapılan çalışmalar kolinoseptörlerin ve adrenoseptörlerin alt-tiplerinin varlığını doğrulamıştır.

### Kolinerjik Reseptörler

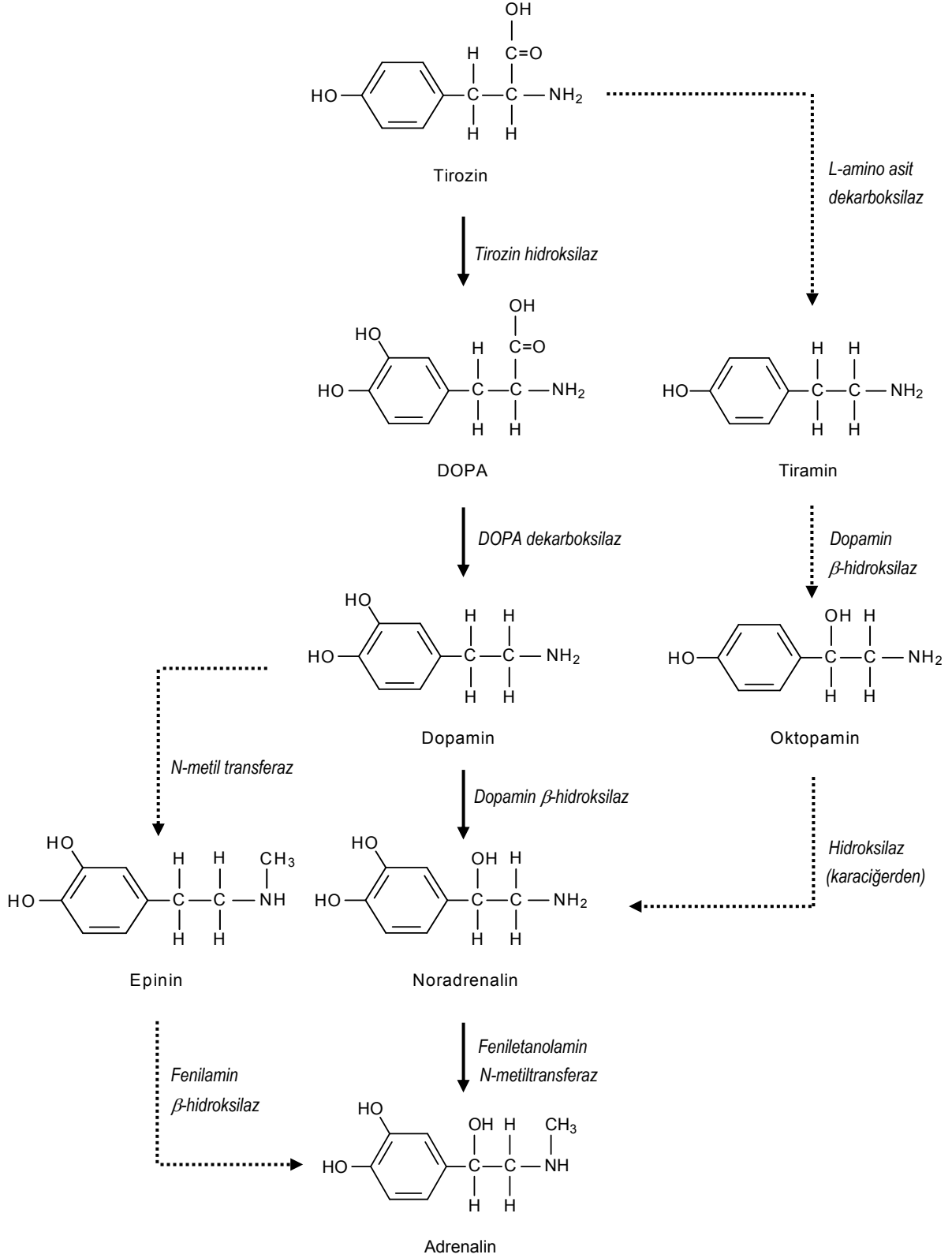
1914 yılında Sir Henry Dale asetilkolinin bazı etkilerinin nikotin, diğer bazı etkilerinin de muskarin tarafından taklit edildiğini farketmiştir. Böylece asetilkolin reseptörleri nikotinik ve muskarinik olmak üzere iki ana alt gruba ayrılmıştır. Yukarıda söz edildiği gibi, günümüzde gerek nikotinik, gerekse muskarinik reseptörlerin de alt-tipleri bulunduğu gösterilmiştir.

**Nikotinik Reseptörler (Tablo 2):** Otonom ganglionlarda ve çizgili kas hücrelerinde bulunan kolinerjik reseptörler “nikotinik” reseptörlerdir. Bu reseptörler sempatik ve parasempatik pregangliyonik sinir ucundan ve çizgili kası inerve eden motor sinir ucundan salıverilen asetilkolin tarafından uyarılırlar. Ancak bu iki grup reseptör farklı antagonistler tarafından bloke edildiğinden nikotinik reseptörler “nöron tipi ( $N_N$ )” ve “kas tipi ( $N_M$ )” olarak iki alt-

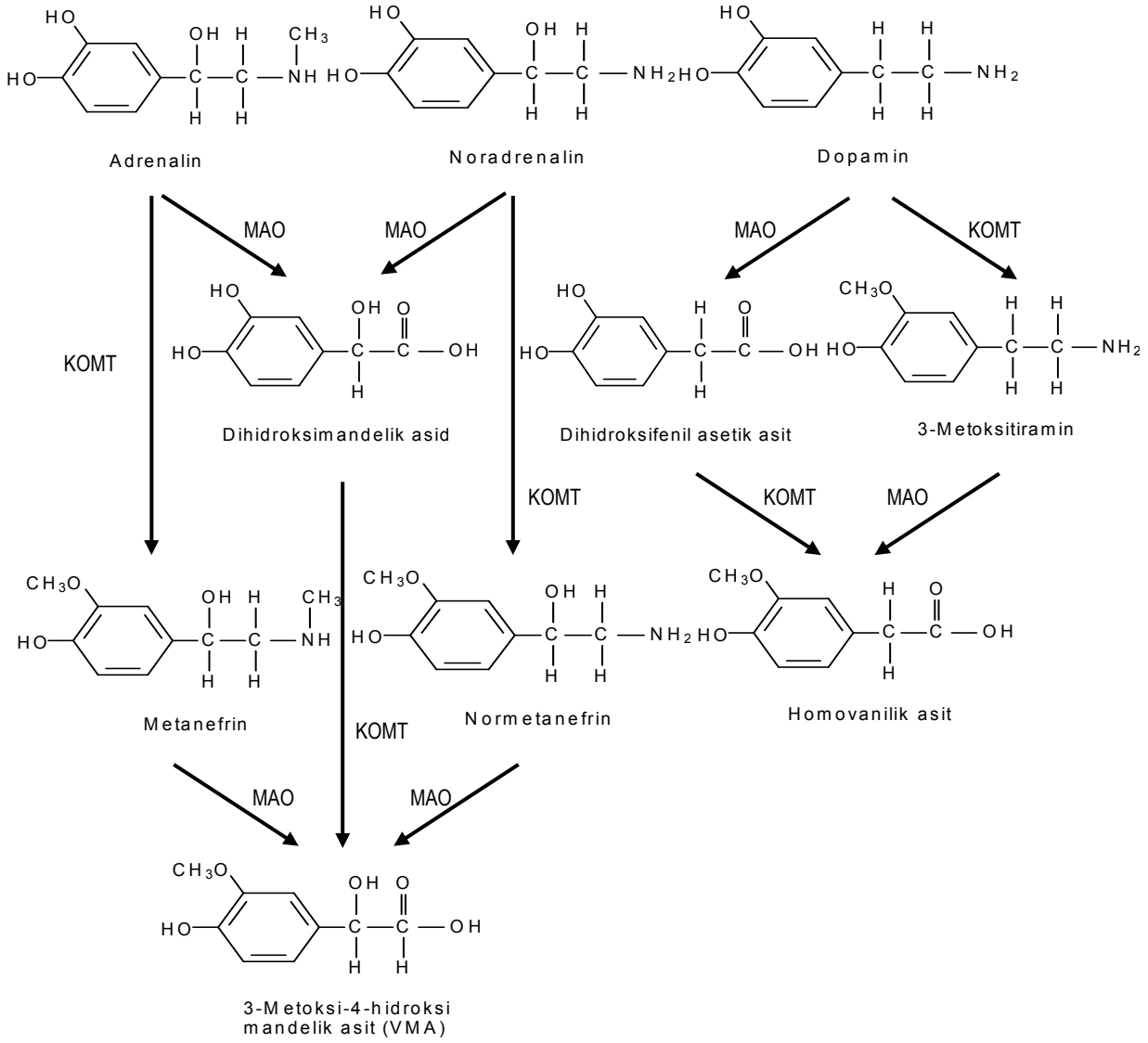
tipi ayrılmışlardır. Nöronal nikotinik reseptörler heksametyonyum ve analogları tarafından, kas tipi nikotinik reseptörler ise dekametyonyum ve benzeri çizgili kas gevşetici ajanlar tarafından bloke edilirler.

**Muskarinik Reseptörler (Tablo 2):** Postgangliyonik parasempatik nöronların uçlarından nöroefektör kavşağa salıverilen asetilkolin, kavşak sonrası membran üzerinde, diğer bir deyişle efektör hücre membranı üzerinde bulunan muskarinik reseptörleri uyarak çeşitli biyolojik etkilere yol açar. 1980 yılından bu yana hızlanan radyoligand bağlama ve genetik klonlama çalışmaları ile 5 değişik muskarinik reseptör alt-tipi bulunmuştur ve bunlar  $M_1$ -,  $M_2$ -,  $M_3$ -,  $M_4$ - ve  $M_5$ -kolinoseptörler olarak adlandırılmıştır. Genetik klonlaması yapılan bu reseptör alt-tiplerinin fonksiyonel oldukları dokular şöyledir:  $M_1$ -reseptörler esas olarak nöronal dokularda (örneğin otonom ganglionlarda),  $M_2$ -reseptörler kalpte,  $M_3$ -reseptörler çeşitli düz kaslarda (örneğin gastrointestinal düz kaslar, bronş düz kası) ve ekzokrin salgı bezlerinde bulunmaktadır;  $M_4$ -reseptörlerin beyinde (örneğin striatum) ve bazı düz kaslı yapılarda bulunduğu iddia edilmektedir.  $M_5$ -reseptörlerin ise fonksiyonel olduğu bir doku henüz gösterilmemiştir.

**Adrenerjik Reseptörler (Tablo 3):** Postgangliyonik sempatik sinir terminalerinden nöroefektör kavşağa salıverilen noradrenalin kavşak sonrası membranda bulunan adrenoseptörleri uyarır. Adrenoseptörler agonist ve antagonist selektivitelere göre  $\alpha$ - ve  $\beta$ -adrenoseptörler olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Daha selektif blokör ilaçların geliştirilmesi ile bu alt-tiplerin de kendi içlerinde farklılık gösterdiği bulunmuştur:  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -  $\beta_1$ - ve  $\beta_2$ -adrenoseptörler.



**ŞEKİL 7.** Katekolamin biyosentezi. Kesikli çizgilerle gösterilen alternatif yolların insanda fizyolojik önemi gösterilememiştir. Ancak MAO inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda tiramin ve oktopamin birikebilir.



ŞEKİL 8. Katekolaminlerin katekol-O-metiltransferaz (KOMT) ve monoamin oksidaz (MAO) tarafından metabolizması.

Bu reseptörlerin doku ve organlardaki dağılımı ve uyarılmalarıyla ortaya çıkan biyolojik yanıtlar Tablo 1’de gösterilmiştir. Son yıllarda yukarıda söz edilen reseptörlerin de  $\alpha_{1A}$ -,  $\alpha_{1B}$ -,  $\alpha_{1D}$ -,  $\alpha_{2A}$ -,  $\alpha_{2B}$ - ve  $\alpha_{2C}$ - alt-tiplerine ayrıldıkları, yakın zamana kadar  $\beta_1$  ve  $\beta_2$ - olarak tanınan  $\beta$ -reseptörlerin ise üçüncü bir alt-tipinin daha bulunduğu ( $\beta_3$ -adrenoseptörler) ortaya konmuştur.  $\alpha_1$ - ve  $\alpha_2$ -reseptörlerin alt-tiplerinin fonksiyonel farklılıkları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.  $\beta_3$ -reseptörlerin daha çok sempatik sistemin metabolik etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir.

### III. Reseptör Sonrası Olaylar

Nörotransmitter bir sinyal, reseptör ise sinyal detektörü veya transdüsör olarak düşünülebilir. İkinci ulak moleküller ise nörotransmitterin reseptöre bağlanmasına yanıt olarak devreye girer ve ekstraselüler sinyali hücre içinde bir yanıt çevirir.

Nikotinic reseptörün kendisi bir sodyum kanalıdır ve memelilerde kısmen potasyum ve kalsiyuma da geçirgenlidir. Reseptörün uyarılması halinde kanalın geçirgenliği artar, sodyum hücre içine girer ve membran depolarize olur. Membranın depolarizasyonu kalsiyum *influx*’ını artırır ve intraselüler kalsiyum konsantrasyonu yükselir. Bunu, gerekli enzimlerin fosforilasyonu gibi bir seri biyokimyasal değişiklik izler ve biyolojik yanıt ortaya çıkar.

$M_1$ -,  $M_3$ - ve  $M_5$ -reseptörlerin aktivasyonu esas olarak  $G_{q/11}$  aracılığıyla fosfolipaz C’nin uyarılmasına neden olur, ve inozitol trifosfat ( $IP_3$ ) ve diasilgliserol (DAG) oluşumu aracılığıyla hücre içi kalsiyum derişimi artar.  $M_2$ - ve  $M_4$ -alt-tipleri ise esas olarak  $G_i$  ile kenetlenir ve adenilil siklazı inhibe ederek hücre içi siklik adenosin monofosfat (sAMP) düzeylerini azaltırlar ve reseptöre bağımlı potasyum kanallarını aktive ederler.

TABLO 2. Kolinerjik reseptör alt-tiplerinin özellikleri.

Reseptör	Agonist	Antagonist	Doku	Yanıt	Moleküler Mekanizmalar
Nikotinik					
N <sub>M</sub>	Feniltrimetil-amonyum	Tubokürarin Elapid	Nöromusküler kavşak	Son-plakta depolarizasyon, çizgili kas kasılması	N <sub>M</sub> -reseptöründeki katyon kanallarında açılma
N <sub>N</sub>	Dimetilfenil-piperazinyum Sistin Epibatidin	Trimetafan	Otonomik gangliyon Adrenal medulla SSS	Postgangliyonik nörona depolarizasyon ve ateşleme Katekolamin sekresyonu Tanımlanmamış	N <sub>N</sub> -reseptöründeki katyon kanallarında açılma
Muskarinik <sup>1</sup>					
M <sub>1</sub>	Oksotremorin McN-A 343	Pirenzepin Telenzepin	Otonomik gangliyon SSS	Depolarizasyon (geç EPSP)	G <sub>q/11</sub> aracılığıyla fosfolipaz C stimülasyonu, IP <sub>3</sub> ve DAG oluşumu; sitozolik Ca <sup>2+</sup> 'da artma
M <sub>2</sub>	—	AF-DX 116 Metoktramin Himbasin	Kalp SA düğüm Atriyum AV düğüm Ventrikül	Spontan depolarizasyonda yavaşlama; hiperpolarizasyon Aksiyon potansiyeli süresinde kısalma; kasılma gücünde azalma İleti hızında azalma Kasılma gücünde hafif azalma	G <sub>i</sub> aracılığıyla K <sup>+</sup> kanallarının aktivasyonu; G <sub>i</sub> aracılığıyla adenilil siklaz inhibisyonu
M <sub>3</sub>	—	HHSiD p-f-HHSiD	Düz kas Salgı bezleri	Kasılma Sekresyonda artma	M <sub>1</sub> -reseptörler gibi
M <sub>4</sub>	—	Tropikamid	—	—	M <sub>2</sub> -reseptörler gibi
M <sub>5</sub>	—	—	—	—	M <sub>1</sub> -reseptörler gibi

EPSP, eksitator son plak potansiyeli; SSS, santral sinir sistemi; IP<sub>3</sub>, inozitol trifosfat; DAG, diaçilgliserol; SA, sinoatriyal; AV, atriyoventriküler.

<sup>1</sup> SSS'de tüm muskarinik reseptör alt-tipleri bulunur. Atropin muskarinik reseptör antagonistlerinin prototipi olup alt-tipleri ayırmaz.

Adrenerjik reseptörler de G proteinine kenetli reseptör ailesinin üyesidirler.  $\alpha_1$ -reseptörlerin aktivasyonu G<sub>q/11</sub> proteini aracılığıyla inozitolfosfat döngüsünü uyarır;  $\alpha_2$ -reseptörler G<sub>i</sub>,  $\beta$ -reseptörler ise G<sub>s</sub> ile kenetlenerek, sırası ile adenilil siklazı inhibe ve aktive ederler. Ek olarak, iskelet kası ve kalp kasında  $\beta$ -reseptörler G<sub>s</sub> aracılığı ile L tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını aktive ederler.  $\alpha$ - ve  $\beta$ -reseptörlerin uyarılması ile aktive olan çeşitli reseptör sonrası olaylar Tablo 3'te özetlenmiştir.

#### IV. Otonom Sinirlerde Nörotransmitter Salıverilmesinin Kontrolü

##### Presinaptik Regülasyon

Endokrin sistemde sıklıkla görülen negatif *feedback* kontrolün prensipleri otonomik fonksiyonların presinaptik düzeyinde de geçerlidir. Noradrenerjik liflerde önemli bir presinaptik *feedback* inhibitör kontrol mekanizmanın bulunduğu gösterilmiştir. Adrenerjik sinir terminallerinde bulunan  $\alpha_2$ -reseptörlerin noradrenalin tarafından uyarılması bu sinir uçlarından daha fazla noradrenalin salıverilmesini baskılar. Presinaptik uçta yer alan bir  $\beta$ -reseptörün uyarıl-

ması ise noradrenalin salıverilmesini artırabilir. Sinir ucundan salıverilen transmitter tarafından uyarılan presinaptik reseptörlere "otoreseptörler" denir. Otoresseptörler genellikle inhibitördür, fakat bazı kolinerjik, özellikle somatik motor lifler, kolinerjik eksitator otoresseptörlere sahip olabilirler. Çevredeki diğer hücrelerden salıverilen veya kanda bulunan ve söz konusu nöronun transmitterinden farklı maddeler tarafından uyarılan "presinaptik regülatör reseptörler (heteroreseptörler)" de vardır. Transmitter maddeler kandan veya çevre dokulardan difüzyonla sinaps yakınına ulaşabilirler. Presinaptik regülasyonun tüm sinir lifleri için geçerli olduğuna inanılmaktadır.

##### Postsinaptik Regülasyon

Postsinaptik regülasyon esas olarak fonksiyonel reseptör sayısında artma (*up-regulation*) veya azalma (*down-regulation*) şeklinde gerçekleşir. *Up-* ve *down-regulation*'un, sırasıyla reseptörün yetersiz veya aşırı aktivasyonuna yanıt olarak ortaya çıktığı bilinmektedir. *Up-regulation*'un en aşırı örneği bazı dokularda denervasyondan sonra görülen süpersensitivite, yani nörotransmittere abartılı yanıt verme olayıdır. Bu olaya "denervasyon süpersensitivitesi" denir.

TABLO 3. Adrenerjik reseptörlerin özellikleri.

Reseptör	Agonist	Antagonist	Doku	Yanıt	Moleküler mekanizmalar
$\alpha_1^1$	A $\geq$ NA $\gg$ İz Fenilefrin	Prazosin	Vasküler düz kas Jenitöüriner düz kas Karaciğer Barsak düz kası Kalp	Kasılma Kasılma Glikojenoliz; glukoneo- jenez Hiperpolarizasyon ve gevşeme Kasılma gücünde artma; aritmiler	G <sub>q</sub> ; fosfolipaz C aktivasyonu G <sub>q</sub> ; fosfolipaz D aktivasyonu G <sub>q</sub> , G <sub>i</sub> /G <sub>o</sub> ; fosfolipaz A <sub>2</sub> aktivas- yonu G <sub>s</sub> ; kalsiyum kanal aktivasyonu
$\alpha_2^1$	A > NA $\gg$ İz Klonidin	Yohimbin	Pankreas adacıkları Trombositler Sinir terminalleri Vasküler düz kas	İnsülin sekresyonunda azalma Agregasyon NA salıverilmesinde azalma Kasılma	G <sub>i</sub> ; adenilil siklaz inhibisyonu G <sub>i</sub> ; potasyum kanallarının açıl- ması G <sub>o</sub> ; kalsiyum kanallarının (L ve N tipi) kapanması G <sub>i/o</sub> (?); fosfolipaz C ve fosfolipaz A <sub>2</sub> aktivasyonu
$\beta_1$	İzo > A = NA Dobutamin Ksamoterol	Metoprolol CPG20712A	Kalp Juksta-glomerüler hücreler	Kasılma gücü ve hızın- da, AV düğümde ileti hızında artma Renin sekresyonunda artma	G <sub>s</sub> ; adenilil siklaz stimülasyonu L tipi kalsiyum kanallarının akti- vasyonu
$\beta_2$	İzo > A $\gg$ NA Terbutalin Prokaterol	ICI118551	Düz kas (vasküler, bronki- yal, gastrointestinal, jeni- töüriner) İskelet kası Karaciğer	Gevşeme Glikojenoliz, K <sup>+</sup> uptake'i Glikojenoliz; glukoneo- jenez	G <sub>s</sub> ; adenilil siklaz stimülasyonu
$\beta_3$	İzo = NA > A BRL37344	ICI118551 CGP20712A	Yağ dokusu	Lipoliz	G <sub>s</sub> ; adenilil siklaz stimülasyonu

A, adrenalin; NA, noradrenalin; İz, izoproterenol; AV, atriyoventriküler.

<sup>1</sup> En az üçer alt-tipleri vardır:  $\alpha_{1A}$ -,  $\alpha_{1B}$ -,  $\alpha_{1D}$ -,  $\alpha_{2A}$ -,  $\alpha_{2B}$ -,  $\alpha_{2C}$ -.

Örneğin çizgili kasta nikotik reseptörler normalde somatik motor sinir terminalinin altında uzanan son-plak bölgesinde bulunurlar. Cerrahi denervasyon, daha önce herhangi bir motor sinir kavşağı ile ilişkili olmayan bölgeleri de içermek üzere, lifin tüm diğer bölümlerinde nikotik kolinoseptör proliferasyonu ile sonuçlanır. Benzeri bir farmakolojik denervasyon süpersensitivitesi fenomeni otonomik efektör dokularda, nörotransmitter depolarını boşaltan veya postsinaptik reseptörlerin aktivasyonunu engelleyen ilaçların yeterli bir süre uygulanmasından sonra oluşur. Örneğin noradrenalin depolarını boşaltan rezepin yüksek dozlarda, sempatik inervasyon alan düz kaslarda ve kalp kasında katekolaminlere duyarlılıkta artışa neden olabilir. Ek olarak, belirli bir hedef dokuda farklı nörotransmitterler birbirlerinin etkisini modüle ederler. Gangliyonik aşırım buna iyi bir örnektir. Otonom gangliyon hücrelerinin uyarılması sonucunda değişik reseptörlerin aracılık ettiği kompleks bir yanıt ortaya çıkar. Kısaca asetilkolinin N<sub>N</sub>-reseptörleri aktive etmesiyle hızlı eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP), ardından M<sub>2</sub>-muskarinik reseptör aracılıklı yavaş

gelişen, fakat daha uzun süren inhibitör postsinaptik potansiyel (İPSP), daha yavaş M<sub>1</sub>'e bağımlı EPSP ve son olarak da diğer liflerden salıverilen peptidlere yanıt olarak ortaya çıkan geç ve yavaş bir EPSP gözlenir. Bu yavaş potansiyeller postsinaptik hücrenin primer eksitator nörotransmittere yanıt veriliğini modüle ederler.

## OTONOMİK FONKSİYONLARIN FARMAKOLOJİK MODİFİKASYONU

Otonom sinir sisteminin aracılık ettiği biyolojik yanıtlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Çeşitli farmakolojik ajanlar bu otonom yanıtları taklit ederek veya engelleyerek pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Otonom sinir sistemine etkili ilaçlar etkili oldukları sinir sistemi bölümüne ya da etkisini taklit veya bloke ettikleri nörotransmittere, etkiledikleri reseptör alt-tipine göre sınıflandırılırlar.

Sempatik sinir sisteminin etkilerini taklit eden ilaçlara "sempatomimetik ilaçlar", bu etkileri engelleyen ilaçlara ise "sempatolitikler" adı verilir. Benzer şekilde parasempa-

tik sisteme etkili maddeler ise “parasempatomimetik ilaçlar” ve “parasempatolitik ilaçlar” adını alırlar. Öte yandan, sempatik sinir sisteminde pregangliyonik ve bazı postgangliyonik liflerin kolinerjik olması, gerek adrenerjik, gerekse kolinerjik reseptörlerin SSS’de ve inervasyondan bağımsız olarak çeşitli periferik dokularda da bulunması gibi nedenlerle yalnızca sempatik yanıtların veya parasempatik yanıtların modifikasyonu söz konusu değildir. Bu nedenle otonom sinir sistemine etkili ilaçları adrenerjik reseptör agonistleri, gangliyon blokörleri, adrenerjik reseptör blokörleri, adrenerjik nöron blokörleri, kolinomimetikler (kolinerjik reseptör agonistleri ve kolinesteraz inhibitörleri) ve muskarinik reseptör antagonistleri şeklinde sınıflandırmak daha doğru bir yaklaşımdır.

Aşağıda periferik kolinerjik ve adrenerjik sinapslarda farmakolojik ajanlarla etkilenen basamaklar örnekleriyle özetlenecektir.

**1. Nörotransmitter Sentezi:** Hemikolinium ve analogları veziküler kolin *uptake*’ini bloke ederek asetilkolin sentezini azaltırlar. Adrenerjik sinir uçlarında  $\alpha$ -metiltirozin noradrenalin sentezini bozarak veziküllerin boşalmasına yol açar. Metildopa ise noradrenalin sentezine yalancı prekürsör olarak katılır ve böylece noradrenalin sentezini bozar.

**2. Nörotransmitterin Sinir Ucuna Geri Alınması:** Kokain ve trisiklik antidepresanlar noradrenalinin sinir ucu tarafından geri alınmasını (*uptake*<sub>1</sub>) bloke ederler.

**3. Nörotransmitterin Vezikül İçine Alınması:** Rezerpin noradrenalin veziküllerinin boşalmasına yol açar.

**4. Sinir Ucundan Nörotransmitter Salıverilmesi:** Amfetamin ve benzeri ilaçlar sinir ucundan noradrenalin salıverilmesine neden olarak sempatomimetik etkiler gösterirler. Buna zıt olarak bretilyum ve guanetidin gibi adrenerjik nöron blokörleri adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin, botulinum toksini kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini bloke eder.

**5. Postsinaptik Reseptörlerin Uyarılması:** Çeşitli reseptör agonistleri belirli otonomik reseptörleri seçici olarak uyurarak ilgili nörotransmitterin etkilerini taklit ederler. Bu çeşitli etki mekanizmasına sahip agonist ilaçlar ilgili bölümlerde ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

**6. Postsinaptik Reseptörlerin Blokajı:** Muskarinik reseptör antagonistleri muskarinik kolinerjik reseptörlerle, gangliyon blokörleri ve çizgili kas gevşetici maddelerle sırasıyla otonom gangliyonlardaki ve çizgili kas-motor sinir kavşağındaki nikotinik reseptörlerle,  $\alpha$ - ve  $\beta$ -blokörler ise sırasıyla  $\alpha$ - ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerle etkileşerek asetilkolin veya noradrenalinin etkilerini engeller veya ortadan kaldırırlar. İlaç örnekleri ilgili bölümlerde verilecektir.

**7. Nörotransmitter Yıkımı:** Asetilkolinesteraz inhibitörleri (fizostigmin vb) kolinerjik sinapslarda asetilkolinin yıkımını engelleyerek etkilerini artırır. Benzer şekilde MAO inhibitörleri de adrenerjik sinapslarda noradrenalin yıkımını azaltırlar.

Yukarıda sözü edilen mekanizmalar ilgili ilaçların temel etki mekanizmaları olmakla birlikte, pek çok madde için doğrudan veya dolaylı ilave başka etkileri de vardır. Bu nedenle, daha önce de belirtildiği gibi her ne kadar otonom sinir sisteminin temel özelliklerinin bilinmesi, otonom sinir sistemine etkili ilaçların temel farmakolojik etkilerini anlamamızda büyük kolaylık sağlasa da, bu ikincil etkiler ve organizmanın refleks yanıtları mutlaka akılda tutulmalıdır.

## Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

- Baker DJ, Drew GM. An investigation into the possible physiological roles of vascular  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptors. *J Auton Pharmacol* **1981**, 1: 359-365.
- Benfey BG. Cardiac alpha adrenoceptors. *Can J Physiol Pharmacol* **1980**, 58: 1145-1157.
- Berridge MJ, Irvine RF. Inositol triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature* **1984**, 312: 315-321.
- Bevan JA, Su C. Sympathetic mechanisms in blood vessels: nerve and muscle relationships. *Annu Rev Pharmacol* **1973**, 13: 269-285.
- Blaschko H. Catecholamine biosynthesis. *Br Med Bull* **1973**, 29: 105-109.
- Brann MR, Ellis J, Jorgensen H, Hill-Eubanks D, Jones SVP. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes: localization and structure/function. *Progress in Brain Research* **1993**, 95: 121-127.
- Brodde OE.  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -adrenoceptors in the human heart: properties, function and alterations in chronic heart failure. *Pharmacol Rev* **1991**, 43: 203-242.
- Burnstock G, Hoyle CHV (ed.). *Autonomic neuroeffector mechanisms*. Harwood Academic Publishers, İsviçre, **1995**, s. 1-540.
- Editorial. NANC nerves in airways. *Lancet* **1986**, 2: 1253-1254.
- Fahrenkrug J, Galbo H, Holst JJ, Schaffälitzky de Muckadell OB. Influence of the autonomic nervous system on the release of vasoactive intestinal polypeptide from the porcine gastrointestinal tract. *J Physiol* **1978**, 280: 405-422.
- Goyal RK. Muscarinic receptor subtypes. Physiology and clinical implications. *N Engl J Med* **1989**, 321: 1022-1029.
- Jenkinson DH. Classification and properties of peripheral adrenergic receptors. *Br Med Bull* **1973**, 29: 142-147.
- MacKinnon AC, Spedding M, Brown CM.  $\alpha_2$ -adrenoceptors: more subtypes but fewer functional differences. *Trends Pharmacol Sci* **1994**, 15: 119-123.
- Minneman KP, Esbenshade TA.  $\alpha_1$ -adrenergic receptor subtypes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **1994**, 34: 117-133.
- Minocherhomjee AM, Roufogalis BD. Mechanisms of coupling of the  $\beta$ -adrenergic receptor to adenylate cyclase - an overview. *Gen Pharmacol* **1982**, 13: 87-93.
- Sanra SK, Otterson HF. Small intestine physiology and pathophysiology. *Gastroenterol Clin North Am* **1989**, 18: 375-404.
- Wall SJ, Yasuda RP, Li M, Ciesla W, Wolfe BB. The ontogeny of M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub> muscarinic receptor subtypes in rat forebrain. *Brain Res Dev Brain Res* **1992**, 66: 181-185.
- Watson S, Girdlestone D. Receptor and ion channel nomenclature supplement. *Trends Pharmacol Sci* **1995**, Elsevier, İngiltere.
- Wess J, Blin N, Mutschler E, Bluml K. Muscarinic acetylcholine receptors: Structural basis of ligand binding and G protein coupling. *Life Sci* **1995**, 56: 915-922.
- Zaagsma J, Nahorski SR. Is the adipocyte  $\beta$ -adrenoceptor a prototype for the recently cloned atypical  $\beta_3$ -adrenoceptor? *Trends Pharmacol Sci* **1990**, 11: 3-7.

## Bölüm 2.2A

# Kolinerjik Sistem Üzerine Etkili İlaçlar I: Kolinerjik Reseptör Agonistleri

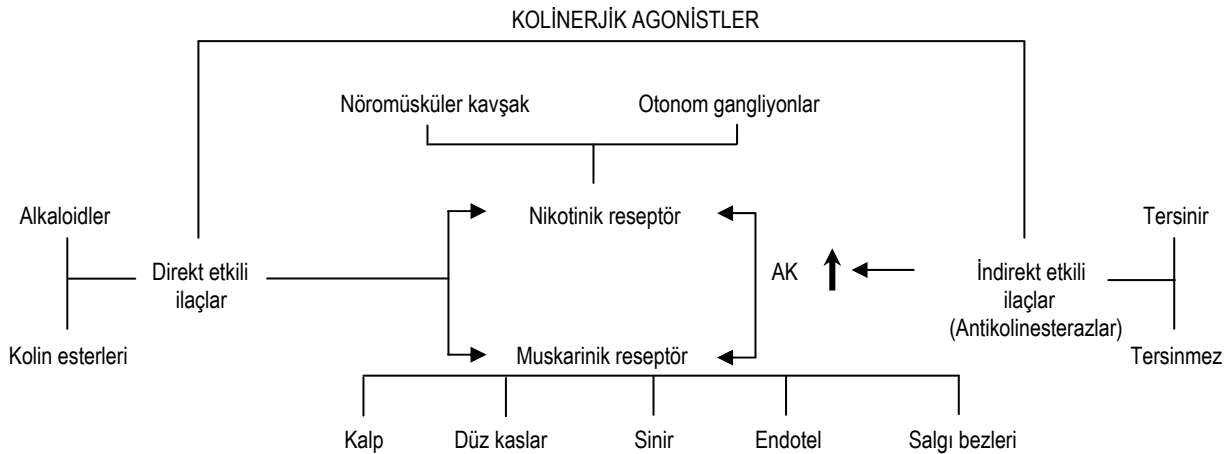
Kevser Erol

### GİRİŞ

Kolinerjik agonistler asetilkolinin etkilerini taklit eden geniş bir ilaç grubudur. Postgangliyonik parasempatik sinirlerle inerve edilen efektör hücrelerde eksitasyon yaparlar. Bu yüzden bir anlamda parasempatomimetik etki gösterirler. Ayrıca gangliyonlarda, nöromusküler kavşakta, otonom sinir sistemindeki kavşak öncesi yapılarda ve parasempatik inervasyonu olmadığı halde kolinerjik reseptörü bulunan hücreler üzerinde de etki gösterirler. Kolinomimetikler diye de adlandırılan bu grup ilaçların, reseptör tipine bağlı olarak (muskarinik veya nikotinik) etki spektrumları oldukça geniştir. Bu şekilde etki spektrumuna bağlı olarak bir sınıflandırma yapılabileceği gibi etki mekanizmalarına dayanarak da sınıflandırılabilirler (Şekil 1). Örneğin bazı kolinerjik agonistler kolinerjik reseptörlere bağlanarak onları doğrudan aktive ederler. Bu bölümde kolinerjik reseptör agonistleri olarak anılan bu ilaçlardan söz edilecektir. Diğer bir grup ise endojen asetilkolinin hidrolizini inhibe ederek dolaylı bir şekilde benzer etkileri gösterebilirler. Bu ilaçlar asetilkolini hidroliz eden asetilkolinesteraz enzimini

inhibe ettikleri için antikolinesteraz ilaçlar veya kolinesteraz inhibitörleri olarak adlandırılabilirler ve sonraki bölümde ayrıntılı olarak ele alınacaklardır.

Doğrudan ve dolaylı etkili ilaçlar arasındaki farklılıklar başlıca şu şekilde özetlenebilir: 1. Doğrudan etkili ilaçlar efektör organdaki reseptör tipine bağlı olarak etki oluştururlar, ya muskarinik ya da nikotinik reseptörleri etkilerler. Dolaylı etkili olanlar ise hem nikotinik hem de muskarinik reseptörlerin aktivasyonuna yol açarlar. 2. Muskarinik agonistler doğrudan parasempatik sinir uyarılmasına benzer etkiler oluştururlar. Ancak bu ilaçların etkinliği parasempatik inervasyondan bağımsızdır. Yani parasempatik siniri kesilerek denerve edilmiş efektör yapılar üzerinde de etki gösterebilirler. Oysa antikolinesteraz ilaçlar denerve yapılara etkisizdir, çünkü bu noktalarda denervasyonla birlikte kolinesteraz enzimi de kaybolmuştur. Ayrıca denerve edilmiş yapılarda impuls ile asetilkolin salınması da mümkün olmaz. Doğrudan ve dolaylı etkili ilaçların farmakolojik etki kalıpları özellikle muskarinik reseptörleri etkilemeleri bakımından birbirine benzemektedir.



ŞEKİL 1. Kolinerjik reseptörleri aktive eden ilaçlar ve hedef yapılar. AK, asetilkolin.

## KOLİNERJİK AGONİSTLER

### I. Kolin Esterleri

#### Tarihçe

Asetilkolin ilk defa 1867'de Baeyer tarafından sentez edilmiştir. Birçok sentetik kolin türevi üzerinde çalışmalar yapılmış ancak bunlardan sadece metakolin, karbakol (karbamikolin) ve betanekol klinik uygulamada yer alabilmiştir. Metakolin asetilkolinin β-metil türevidir ve ilk defa 1911'de Hunt ve Taveau tarafından üzerinde çalışmaya başlanmıştır. 1932'de Simonart ve 1933'te Starr ve ark. tarafından klinikte denenmiştir. Karbakol kolinin karbamil türevi, betanekol de onun β-metil türevidir ve 1930'da sentez edilmişlerdir. 1936'da Molitor ve ark. tarafından farmakolojik etkileri araştırılmıştır.

Dört önemli kolinesterinin kimyasal yapıları Şekil 2'de görülmektedir. Hepsisi de kuvaterner amonyum türevi olduğundan lipidde çözünürlükleri düşüktür.

#### Farmakokinetik Özellikleri

Kolinesterlerinin hepsinin lipidde çözünürlüğü düşük olduğundan benzer absorpsiyon ve dağılım gösterirler. Absorpsiyonları zayıftır ve santral sinir sistemi (SSS)'ye pek giremezler. Gastrointestinal kanalda tamamen hidroliz olmalarına rağmen (oral yolla aktiviteleri düşüktür) vücutta kolinesterazla hidrolizleri önemli ölçüde farklılık gösterir.

Asetilkolin hem asetilkolinesteraz hem de plazmada bulunan psödokolinesterazla çok çabuk parçalandığı için terapötik amaçla kullanılmaz. Yeterli etki elde edebilmek için i.v. yolla yüksek miktarlarda infüze edilmesi gerekir. Yüksek doz bolus injeksiyonu kısa süreli (5-20 saniye) bir etki gösterir, i.m. ve s.c. injeksiyonu ise sadece lokal etkiler oluşturur. Metakolin hidrolize en az üç kat daha dirençlidir ve s.c. yolla verilse bile sistemik etkiler oluşturur. Karbamik asit esterleri olan karbakol ve betanekol kolinesterazla hidrolize dirençlidir ve etki süreleri daha uzundur. β-metil grubunun bulunması (metakolin, betanekol) bu ilaçların nikotinik reseptörler üzerindeki etkilerini azaltır (bkz. Bölüm 2.1)

### Yapı-Aktivite İlişkisi

Metakolin (asetil-β-metil kolin) etki süresi ve selektivitesi açısından asetilkolinden farklıdır. Asetilkolinesteraz metakolini asetilkoline göre daha yavaş hidroliz eder. Ayrıca spesifik olmayan kolinesterazlar tarafından hidroliz edilmez ve zayıf nikotinik etkiler göstermesine rağmen özellikle kardiyovasküler sistemde güçlü muskarinik etkilere neden olur (bkz. Bölüm 2.1).

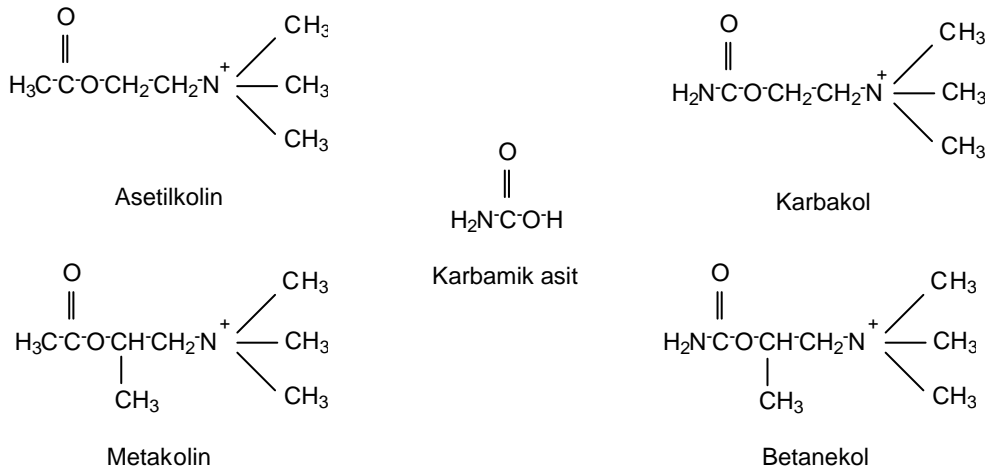
Karbakol (karbamikolin) ve betanekol asetilkolinesteraz ve nonspesifik kolin esterazlara dirençlidir. Bu yüzden dolaşımdaki yarı ömürleri de uzundur. Betanekol esas olarak muskarinik etkiler gösterir, ancak her iki ilacın gastrointestinal sistem ve üriner sistem düz kasları üzerine selektiviteleri daha yüksektir. Karbakol özellikle otonom gangliyonlarda belirgin nikotinik etkiler gösterir. Bu ilacın hem periferik hem de gangliyonik etkisi kısmen kolinerjik sinir ucundan asetilkolin salıvermesine bağlıdır.

### Farmakodinamik Özellikleri

#### 1. Etki Mekanizmaları

Parasempatik sistemin aktivasyonu başlıca iki mekanizma ile organ fonksiyonlarını düzenler: 1. Parasempatik sinir ucundan salıverilen asetilkolin efektör organlar üzerindeki muskarinik reseptörleri aktive ederek organ fonksiyonlarını doğrudan etkileyebilir ve 2. parasempatik sinir ucundan salıverilen asetilkolin sempatik sinir uçlarındaki presinaptik muskarinik reseptörlerle etkileşir ve noradrenalin salıverilmesini inhibe eder. Bu mekanizma ile parasempatik sistem sempatik sistemin etkilerini modüle ederek organ fonksiyonlarını dolaylı olarak değiştirir.

Parasempatik sistemin temel nörotransmitteri olan asetilkolinin bazı etkileri nikotin, diğer bazıları muskarin tarafından taklit edildiğinden, bu etkiler nikotinik ve muskarinik etkiler olarak anılır. Bu bölümde sözü edilen kolinomimetik ilaçlar esas olarak asetilkolinin muskarinik etkilerini gösterirler. Bu nedenle, önemli terapötik kullanımı olmadığı halde, aşağıda asetilkolinin farmakolojik etkilerinden söz edilecektir. Kolinomimetik ilaçlar asetilkolinin bu etkilerini kalitatif olarak paylaşırlar.



ŞEKİL 2. Kolin esterlerinin kimyasal yapıları.



Endojen asetilkolin vücutta başlıca dört önemli yapıda bulunur: 1. Postgangliyonik parasempatik sinirlerle inerve edilen otonom efektör yapılar (muskarinik reseptörlerle etkileşir), 2. sempatik ve parasempatik gangliyonlar ve adrenal medullayı inerve eden pregangliyonik otonom sinir uçları (nikotinik reseptörlerle etkileşir), 3. somatik motor sinirlerle inerve edilen iskelet kaslarında motor sinir uçları (nikotinik reseptörlerle etkileşir) ve 4. SSS'deki bazı sinapslar (hem nikotinik, hem muskarinik reseptörlerle etkileşir).

Ayrıca asetilkolin SSS ve otonom sinir sisteminde kavşak öncesi reseptörleri de etkilemektedir. Sistemik olarak verilen asetilkolin bütün bu yerlerde güçlü aktivite gösterir. Ancak kuvaterner amonyum türevi olması nedeniyle SSS'ye girişi sınırlıdır.

Kolinerjik ileti, kolinerjik reseptörler ve reseptör sonrası olaylarla ilgili ayrıntılı bilgi Bölüm 2.1'de yer almaktadır.

## 2. Organ Sistemlerine Etkileri

Kolinerjik agonistler kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, üriner kanal, solunum sistemi, göz kasları, diş salgı bezleri ve tükürük bezleri üzerindeki muskarinik reseptörleri aktive ederler. Genellikle sfinkterleri gevşetip çeperdeki düz kasları kasarlar.

**Kardiyovasküler Sistem:** Asetilkolinin kardiyovasküler sistem üzerinde primer olarak 4 etkisi vardır: 1. Vazodilatasyon, 2. kalp hızında azalma (negatif kronotrop etki), 3. sinoatriyal (SA) düğüm ve atriyoventriküler (AV) düğüm gibi özel dokularda iletim hızında azalma (negatif dromotrop etki) ve 4. atriyum miyokardının kontraksiyon gücünde azalma (negatif inotrop etki).

Bu etkilerin bazıları baroreseptör ve diğer refleks etkileri nedeniyle asetilkolinin doğrudan etkilerine ters düşebilir.

Asetilkolin ilaç olarak sistemik yolla nadiren kullanılmaktadır. Ancak kalp glikozidleri, antiaritmik ilaçlar ve birçok ilacın etkileri kolinerjik vagal stimülasyonu içermesi nedeniyle bu endojen maddenin kardiyak etkileri önemlidir. Küçük dozda asetilkolinin i.v. enjeksiyonu vazodilatasyon sonucu kan basıncında yavaş kaybolan bir düşmeye ve genellikle refleks yolla taşikardiye yol açar. Daha yüksek dozlarda ise kalp üzerine olan doğrudan etkisiyle bradikardi veya AV blok oluşturur. Eğer atropinden sonra yüksek doz asetilkolin verilirse kan basıncında yükselme gözlenir. Bunun nedeni sempatik gangliyonların aktivasyonu ve adrenal medulladan katekolamin salıverilmesinin uyarılmasıdır.

Asetilkolin pulmoner ve koroner damarları da içeren bütün damar yataklarında gevşeme yapar. Koroner dilatasyon kardiyovasküler refleksler veya vagusun doğrudan elektriksel stimülasyonu ile oluşabilir. Ancak koroner kan akımının düzenlenmesinde adenozin gibi otoregülatör metabolik faktörler ve lokal oksijen basıncının etkileri de oldukça önemlidir.

Asetilkolin ve kolin esterleri ile oluşan vazodilatasyon (birçok damar yatağında kolinerjik inervasyon olmamasına rağmen) özellikle M<sub>3</sub>-muskarinik reseptörlerle ilgilidir. Gevşemeden sorumlu olan muskarinik reseptörler damarların endotel tabakasında bulunur. Bu reseptörler stimüle

edildiği zaman endotel hücrelerinden "endotelden kökenli gevşetici faktör (EDRF)" salıverilir (EDRF'nin nitrik oksit (NO) olduğu gösterilmiştir). Bu faktör düz kas tabakasına difüze olur ve gevşemeye yol açar. Vazodilatasyon asetilkolinin adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini inhibe etmesiyle sekonder olarak da oluşabilir. Eğer endotel hasarı sözkonusuysa asetilkolin vasküler düz kas hücreleri üzerindeki muskarinik reseptörleri uyarır ve vazokonstriksiyon yapar.

Kolinerjik stimülasyon kalp fonksiyonlarını doğrudan ve adrenerjik etkileri inhibe ederek dolaylı yolla etkiler. Adrenerjik sistem üzerinden olan etki kalbin sempatik inervasyonuna bağlıdır. Parasempatik sinirler SA ve AV düğüm ile atriyal kasta yaygın olarak bulunduğu için birçok özelleşmiş kardiyak hücre tipi üzerinde vagal impulslar önemli etkiler yapar. Ventrikül miyokardında kolinerjik inervasyon pek yaygın değildir. Ancak Purkinje lifleri gibi özel ileti sisteminde parasempatik sinir uçları bulunur.

SA düğümde her normal kardiyak impuls, *pacemaker* hücrelerinde spontan depolarizasyonla başlatılır. Eşik potansiyel düzeyinde, bu depolarizasyon bir aksiyon potansiyeli oluşturur. Aksiyon potansiyeli atriyal kas ve AV düğümüne, oradan da Purkinje sistemi ile ventriküllere iletilir. Asetilkolin spontan diyastolik depolarizasyon hızını azaltarak ve SA düğümde repolarizasyonu artırarak kalp atış hızını yavaşlatır. Bu etki eşik potansiyele ulaşmayı geciktirir.

Asetilkolin atriyal kasta kontraksiyon gücünü azaltır, aksiyon potansiyeli ve etkin refrakter periyod süresini de kısaltır. Normal atriyumda iletim hızı etkilenmez veya artabilir. Bu artış asetilkolinin yaptığı hiperpolarizasyona yanıt olarak ilave Na<sup>+</sup> kanallarının aktivasyonuna bağlı olabilir. Bu faktörlerin hepsi bir ektopik odakta atriyal fibrilasyon ve flaterin vagal impulslarla sürmesi veya şiddetlenmesinin temel nedenleridir. Oysa primer olarak AV düğümde, daha az olarak da Purkinje ileti sisteminde asetilkolin iletimini yavaşlatır ve refrakter periyodu uzatır. Sistemik yolla yüksek dozda kolinerjik agonist verildiği zaman gözlenen tam kalp bloğundan AV iletimin yavaşlaması sorumludur. Kalp glikozidlerinde olduğu gibi vagal tonüste oluşan bir artış refrakter periyodu uzatır, ventriküle geçen anormal atriyal impulsların hızını azaltır ve böylece atriyal flater ve fibrilasyon sırasında ventrikül hızını yavaşlatır.

Asetilkolin ventriküllerde negatif inotrop etki yapar, ancak bu etki atriyumdakine göre çok daha azdır. Özellikle adrenerjik stimülasyonla kontraktilite artırıldığında bu etki daha belirgin hale gelir. Purkinje liflerinin otomotisitesi baskılanır ve ventrikül fibrilasyonu yönünden eşik yükselir. Sempatik ve vagal sinir uçları yakın ilişkiler içindedir. Postsinaptik alanda olduğu kadar presinaptik bölgede de muskarinik reseptörlerin bulunduğu inanılır. Kalbin adrenerjik stimülasyonunun inhibisyonu, miyokardın katekolaminlere verdiği yanıtı asetilkolinin modüle veya deprese etme kapasitesiyle ilgilidir. Burada sempatik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesinin inhibisyonu da rol oynar. Bu etki kısmen muskarinik agonistlerin adenilil siklaz aktivitesi üzerindeki inhibitör etkisi ve reseptör aracılıklı K<sup>+</sup> akımının aktivasyonu gibi sistemlerin etkisiyle açıklanabilir.

Yüksek doz metakolin sabit hızla i.v. infüzyonla verildiği zaman hipotansiyon ve bradikardi oluşur. Bu etki asetilkolin ile de oluşur, ancak 200 kat fazla doz gerekir. Asetilkolin 20 mg dozunda s.c. yolla verildiğinde kan basıncında geçici bir düşme ve kompensatuvar taşikardi gelişir. Karbakol ve betanekolin kardiyovasküler etkileri, gastrointestinal ve üriner kanalı etkileyen oral veya s.c. dozları ile daha belirgin oluşur. Bu etkiler genellikle kan basıncında hafif ve geçici düşme ve orta derecede refleks taşikardi şeklindedir. Vagal aktivite miyokardın oksijen tüketimini azaltarak akut miyokard iskemisi ve tekrarlayan aritmilerden sonra bir koruyucu etki sağlamaktadır. Bu da miyokard iskemisi tedavisinde M<sub>2</sub>-selektif agonistlerin kullanımını desteklemektedir.

**Gastrointestinal Sistem:** Bu sınıftaki bütün bileşikler mide ve barsakların peristaltik aktivitesi ve kontraksiyonların tonüs ve amplitüdünü artırabilirler. Sfinkterleri gevşetirler. Çeperdeki düz kasları kasarlar. Gastrointestinal kanalın salgılama kapasitesinde artışa neden olabilirler. Motilite artışı, geçirme, bulantı, kusma, barsak krampları ve defekasyonla birlikte gelişir.

**Üriner Kanal:** Asetilkolin ve metakolinin aksine karbakol ve betanekol üriner kanalı gastrointestinal kanaldan daha selektif olarak uyarır. Kolin esterleri üreter peristaltizmini artırır, mesane detrusor kasını kasar, işeme basıncını artırır ve mesane kapasitesini azaltır. Ayrıca trigon ve dış sfinkteri gevşetirler. Hayvanlarda spinal kord veya sakral köklerde oluşturulan deneysel lezyonlarla meydana getirilen nörojenik mesanede yeterli boşalmayı sağlarlar.

**Göz:** Göze lokal uygulandıklarında konjonktiva damarlarında genişleme ve gözde kızarmaya yol açarlar. Ayrıca irisin sirküler kasını kasar ve miyozis yaparlar. Böylece irisin kalınlığı azalır ve iridokorneal açığı genişler. Aköz hü-mörün Schlemm kanalına akışı kolaylaşır ve göz içi basıncı düşer. Eğer silyer kas fazla kasılırsa lens öne doğru fazla ilerler ve pupillayı arkadan kapatır. Buna “pupiller blok” denir. Bu durumda arka kamaradan ön kamaraya aköz hü-mör akışı güçleşir. Pupiller blok sonucu bu ilaçlar göz içi basıncını yükseltebilir. Silyer kasların kasılmasıyla lens bombeleşir ve kırıcılığı artar. Böylece göz yakın görmeye ayarlanır, uzak görme bozulur ve geçici miyopi oluşur. Bu olaya “akomodasyon spazmi” denir (bkz. Bölüm 2.1).

**Diğer Düz Kaslar:** Bronş düz kaslarını kasar ve bronkospazma yol açabilirler. Bu etki bronkiyal astmalı hastalarda daha belirgindir. Safra kesesi ve safra yollarında kasılma yapabilirler.

**Dış Salgı Bezleri:** Gözyaşı, solunum, tükrük, sindirim ve ekzokrin ter bezlerini de içeren parasempatik inervasyon alan bütün bezlerde salgılamayı uyarırlar. Tükrük bezlerinin bol ve sulu salya salgılamasına (hipersalivasyona) yol açarlar. Midede asit, pepsin, musin ve gastrin salgılanmasını artırır. Barsak ve pankreasın ekzokrin salgısını (amilaz, lipaz ve tripsin) artırır. Burun akması (rinore), terleme ve gözyaşı akmasına (lakrimasyon) neden olurlar.

**SSS:** Kuvaterner amin türevleri olan kolin esterleri SSS’ye geçemez.

## Asetilkolin

Başlıca iki nedenle sistemik yoldan ilaç olarak kullanılmaz: 1. Sinaps ve kavşaklarda bulunan asetilkolinesteraz ve plazmada bulunan psödokolinesterazla çok çabuk parçalanır ve 2. etkisi seçici değildir, hem muskarinik hem de nikotinik reseptörleri etkileyebilir.

Katarakt ve gözün ön segmentindeki operasyonlarda miyozis oluşturmak amacıyla %1’lik çözeltisi göze lokal olarak uygulanır.

## Metakolin

β-metil asetilkolin yapısındadır. Bu yapı nedeniyle psödokolinesterazla parçalanmaz ve etki süresi daha uzundur. Ayrıca sadece muskarinik etki oluşturur. Nikotinik etkinliği düşüktür. Astmalı hastalarda test amacıyla kullanılır.

## Betanekol

Bir karbamik asit esteridir. Asetilkolinesterazla çabuk hidroliz olmaz. Diğer esterazlarla hidroliz olur. Güçlü muskarinik etki gösterir, nikotinik etkisi hiç yoktur veya çok azdır. Etki süresi bir saat kadardır. En önemli etkileri mesane ve gastrointestinal sistem düz kasları üzerinedir. Barsak tonüs ve motilitesini artırır. Mesane detrusor kasını kasar ve idrarın boşalmasını sağlar. Özellikle doğum sonrası veya ameliyat sonrası üriner retansiyonda atonik mesaneyi stimüle etmek amacıyla kullanılır. Oral yolla 5-30 mg dozda, s.c. 2.5-5 mg dozda uygulanabilir. Kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle i.v. veya i.m. yoldan uygulama önerilmez. Yan etkileri; terleme, salivasyon, *flushing*, hipotansiyon, bulantı, karın ağrısı, diyare ve bronkospazmdir.

## Karbakol (Karbamilkolin)

Betanekol gibi karbamik asit esteridir. Hem muskarinik hem de nikotinik etkilidir. Kolinesterazlara dayanıklıdır. Tek dozunun etkisi 1 saat kadar sürer. Hem kardiyovasküler sistem hem de gastrointestinal sistem üzerinde etki gösterir. Bu sistemleri önce uyarır, sonra deprese eder. Nikotinik etkisi ile adrenal medulladan adrenalin salıverilmesine yol açabilir. Etki gücü yüksek ve etki süresi nispeten uzun olduğundan nadir de olsa terapötik amaçla kullanılır. % 0.75-3’lük oftalmik çözeltisi miyotik ajan olarak kullanılır. Yan etkileri betanekolünkilere benzer.

## Endikasyonları

**Bronkiyal Aşırıduyarlılık ve Astmatik Durumlar:** Tanı amacıyla metakolin klorür kullanılabilir.

**Gastrointestinal Bozukluklar:** Postoperatif abdominal distansiyon, mide atonisi ve retansiyonu veya gastroparezis durumlarında betanekol kullanılabilir. Böyle durumlarda yemeklerden önce günde 3-4 defa 10-20 mg dozda oral yolla uygulanabilir. Ancak tam bir gastrik retansiyon varsa duodenuma hiçbir şey geçemez, bu durumda ilaç mideden yeteri kadar absorbe olamayacağından s.c. yol tercih edilir. Konjenital megakolon olgularında kullanılabilir. Gastroözofageal reflü hastalığının tedavisinde yararı olduğu gösterilmiştir. Alt özofagus sfinkter basıncı ve özofagus motilitesini artırır. Özofagusa asit reflüsünü azaltır. Bu bozukluklar ve gastropareziste kolinerjik agonistin yerine dopamin antagonisti (metoklopramid) veya 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) agonisti (sisaprid) tercih edilmektedir.

**Üriner Kanal Bozuklukları:** Postoperatif ve doğum sonrası üriner retansiyon, kronik hipotonik, miyojenik veya nörojenik mesane gibi organik tıkanıklık bulunmayan ancak yeterli mesane boşalması olmayan durumlarda ve idrar retansiyonu olgularında betanekol yararlı olabilir.  $\alpha$ -adrenerjik antagonistlerin de iç sfinkter direncini azalttığı bildirilmektedir. Betanekol (spinal hasardan sonra vezikal refleks varsa) detrusor kas kontraksiyonunu artırabilir. Akut retansiyon için 2.5 mg ilaç s.c. yolla injekte edilir. Gerekirse bu doz 15-30 dakika sonra tekrarlanabilir. İnjesiyon sırasında mide boş olmalıdır. Kronik durumlarda günde 3-4 defa 10-50 mg oral yolla yemeklerle birlikte verilebilir. İlaç birden kesilmemelidir.

**Kserostomi:** Tükürük bezi malfonksiyonu tedavisinde betanekol veya metakolin pilokarpine alternatif olarak oral yolla verilebilir.

### Önlemler, Toksikite ve Kontrendikasyonları

Asetilkolin ve türevleri sistemik etkileri için sadece oral veya s.c. yolla kullanılmalıdır. Göze lokal olarak da uygulanabilirler. i.v. veya i.m. yolla verilirlerse yan etkilerin şiddeti ve sıklığı artar. Ciddi toksik reaksiyonlar için 0.5-1 mg atropin sülfat s.c. veya i.v. yolla verilebilir. Ciddi kardiyovasküler ve bronkokonstriktör yan etkileri için 0.3-1 mg adrenalin s.c. veya i.v. yolla kullanılır.

En önemli kontrendikasyonları astma, hipertiroidi, koroner yetmezlik ve peptik ülserdir. Bronkokonstriktör etkileri nedeni ile astma nöbetini uyarabilirler. Hipertiroidili hastalarda atriyal fibrilasyon gelişebilir. Bu ajanların yaptığı hipotansiyon koroner kan akımını azaltabilir. Betanekol diğer kolin esterlerine göre daha az kardiyovasküler yan etkiler yapar.

Yan etkileri; *flushing*, terleme, karın krampları, geçirme, istem dışı miksiyon ve defekasyon, akomodasyon güçlüğü, baş ağrısı ve hipersalivasyondur.

## II. Kolinomimetik Doğal Alkaloidler ve Sentetik Analogları

Bu gruptaki üç önemli alkaloid pilokarpin, muskarin ve arekolindir. Bunların etki yerleri kolin esterleri ile aynıdır. Muskarin muskarinik reseptörleri etkiler. Arekolin nikotinik reseptörleri de etkiler. Pilokarpin güçlü muskarinik etki gösterir, ancak anormal kardiyovasküler yanıtla yol açabilir. Özellikle ter bezleri bu ilacın etkisine duyarlıdır. Bu doğal alkaloidlerin farmakolojik ajan olarak önemi büyük olmasına rağmen klinik kullanımı salya artırıcı ve miyotik ajan olarak kısıtlıdır.

### Tarihçe ve Kaynak

Pilokarpin Güney Amerika'da yetişen *Pilocarpus* türü bitkilerin yapraklarından elde edilmektedir. Bu bitkinin yapraklarının yerliler tarafından çiğnendiği ve salivasyona yol açtığı uzun zamandır bilinmekteydi. 1874'te Brezilya'lı Coutinhou adlı hekim bu konuda ilk defa araştırma yapan kişidir. 1875'te Weber tarafından izole edilmiş ve kısa bir zaman sonra pilokarpinin pupil, ter ve tükürük bezlerindeki etkileri saptanmıştır.

Çok eski zamanlardan beri bazı tür mantarların zehirli etkileri olduğu bilinmekteydi. Schmiedeberg adlı araştırmacı *Amanita muscaria*'dan muskarin adlı alkaloidi izole etmiş ve sistematik araştırmalar yapmıştır.

Arekolin *Areca catechu* adlı bitkinin tohumlarında bulunmaktadır.

Oksotremorin deneysel amaçla kullanılan sentetik bir bileşiktir. Periferde düşük derişimde muskarinik agonist veya parsiyel agonist olarak etki göstermektedir. Parkinson benzeri santral etkileri vardır. Bunlar bazal gangliyonlarda ve diğer yerlerdeki muskarinik reseptörlerin aktivitesine bağlı olarak oluşan tremor, ataksi ve spastisitedir. Deneysel amaçla Parkinson hastalığı oluşturmak için kullanılır.

McN-A-343 M<sub>1</sub>-reseptörleri selektif olarak uyarır. Sistemik injeksiyonu vasküler postgangliyonik muskarinik reseptörler ve kardiyak stimülasyon olmadığında sempatik gangliyonun stimülasyonu sonucu kan basıncı ve periferik damar direncini artırır. Miyenterik pleksusta inhibitör nöronlar üzerindeki muskarinik reseptörleri de stimüle eder. M<sub>1</sub>-reseptörlere fonksiyonel selektivite gösteren agonistler Alzheimer hastalığı ile birlikte görülen entellektüel bozukluğun tedavisinde denlenmektedir. Selektif agonistin avantajı endojen asetilkolin salıverilmesini inhibe eden presinaptik M<sub>2</sub>-reseptörleri stimüle etmeden SSS'deki postsinaptik M<sub>1</sub>-reseptörleri stimüle etmesidir.

Tersiyer kolinomimetik alkaloidler olan pilokarpin, nikotin ve lobelin (Şekil 3) birçok uygulama yerinden iyi absorbe olur. Nikotin sıvıdır ve lipidde çözünürlüğü iyi olduğundan ciltten absorbe olabilir. Muskarin bir kuvaterner amindir. Gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu tersiyer aminlerden daha düşüktür. Ancak oral yolla alındığında bile yine toksiktir (örneğin bazı mantarlar). Bu aminlerin atılımı esas olarak böbreklerle olur. Tersiyer aminlerin klirensi idrarın asitleştirilmesi ile hızlandırılabilir. Oksotremorin oldukça güçlü bir sentetik muskarinik agonisttir ve araştırma amacıyla kullanılır. SSS'de iyi dağılır. Lobelin ise bitkisel kaynaklı bir türevidir ve etki spektrumu nikotine benzer, ancak gücü nikotinden daha düşüktür. Dimetilfenilpiperazinyum (DMPP) deneysel amaçla kullanılan güçlü bir sentetik nikotinik stimülandır. SSS'ye geçiş oranı düşüktür.

### Pilokarpin

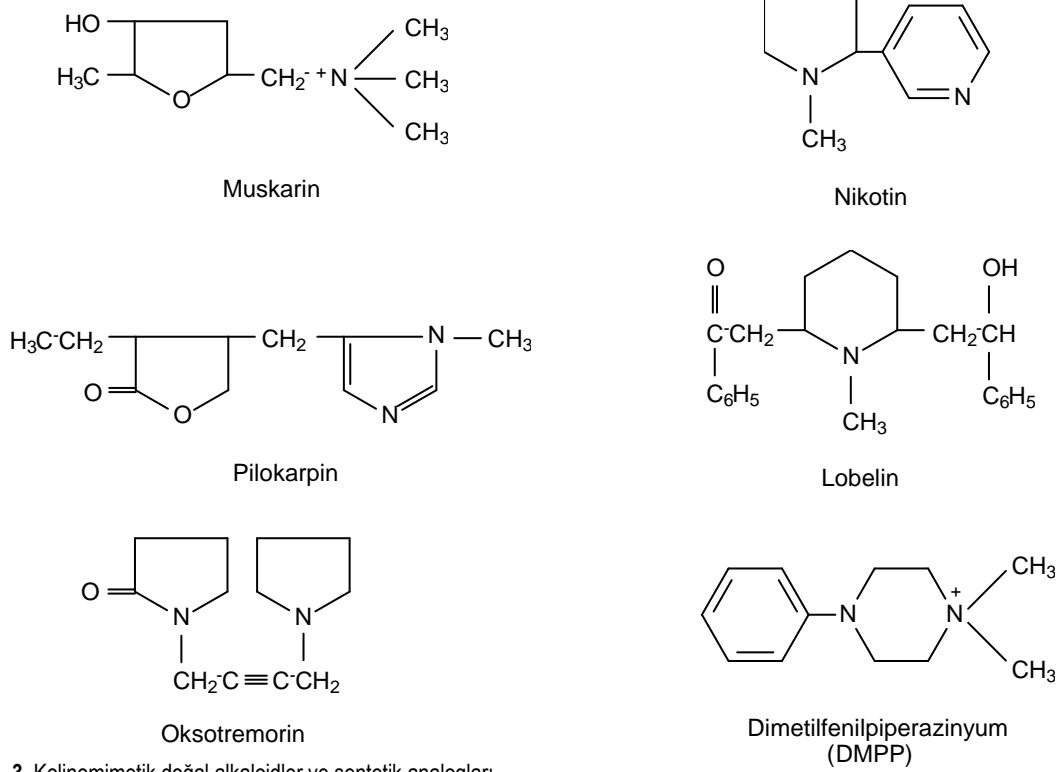
Asetilkolin ve türevleriyle karşılaştırıldığında pilokarpinin gücü daha düşüktür. Asetilkolinesterazdan etkilenmez. Esas olarak muskarinik etki gösterir. Korneaya lokal uygulandığında miyozis oluşturur ve akomodasyon spazmı yapar. Trabeküler ağdan aköz hümör drenajını artırır ve bunun sonucu göz içi basıncını düşürür. Hem dar açılı (kapalı açılı) hem de geniş açılı (açık açılı) glokomda göz içi basıncını akut olarak düşürmek amacıyla en tercih edilen ilaçtır. Bu etkisi birkaç saat sürer. İzoflorofat gibi kolinesteraz inhibitörlerinin etkisi daha uzun sürelidir (asetazolamid gibi karbonik anhidraz inhibitörleri, adrenalin ve timolol gibi  $\beta$ -adrenerjik blokörler de glokom tedavisinde kullanılır, ancak göz içi basıncını akut olarak düşürmek amacıyla kullanılmazlar).

Yan etkileri; beyne geçebilir ve SSS bozuklukları oluşturur. Terlemeyi uyarır.

Oftalmolojide %1-6'luk çözelti halinde kullanılır. Parasempatolitik veya gangliyon blokörlerinin yan etkisini azaltmak için bazen ağız yolundan ve s.c. 5-10 mg dozunda kullanılır.

### Muskarin

*Amanita muscaria*, *Inocybe* ve *Clitocybe* türü mantarlarda bulunur. Düşük dozda muskarinik, yüksek doz-



ŞEKİL 3. Kolinomimetik doğal alkaloidler ve sentetik analogları.

da nikotinic reseptörleri de etkiler. İlaç olarak değil farmakolojik inceleme aracı olarak kullanılır.

### Aseklidin

Arekoline benzeyen sentetik bir ilaçtır. %0.5-2'lik çözeltisi glokomda kullanılır.

### Arekolin

Muskarinik ve nikotinic etki gösterir.  $M_1$ -muskarinik reseptörleri etkileyerek öğrenme ve bellekle ilgili fonksiyonları artırabilir. Alzheimer hastalığında bellekle ilgili fonksiyonları düzeltebilir, ancak etkisi kısa sürer.

**Mantar Zehirlenmeleri (Misetizm):** Mantar zehirlenmeleri yüzyıllardır bilinmektedir. Yunan şairi Euripides'in karısı ve çocuklarını bu nedenle kaybettiği söylenir. Yabani mantarların yenmesi sonucu mantar zehirlenmesi olgusu son yıllarda giderek artmaktadır. Çeşitli mantar türleri birçok toksin içermektedir. Aynı cinsteki türler bile farklı toksinlere sahiptir.

*Amanita muscaria* muskarinin izole edildiği kaynak olmasına rağmen alkaloid içeriği oldukça düşüktür (yaklaşık %0.003) ve muskarin majör toksik etkilerden sorumlu olmaz. *Inocybe* ve *Clitocybe*'nin çeşitli türlerinde çok daha yüksek derişimde muskarin vardır. Muskarine bağlı zehirlenme belirtileri mantar alınışından sonra 30-60 dakika kadar kısa bir sürede başlar. Bunlar salivasyon, lakrimasyon, bulantı, kusma, baş ağısı, görme bozuklukları, abdominal kolik, diyare, bronkospazm, bradikardi, hipotansiyon ve

şoktur. Bu etkiler atropin tedavisiyle (30 dakikada bir 1-2 mg) tamamen bloke edilir.

*Amanita muscaria* ve diğer *Amanita* türleri ile oluşan zehirlenmelerin nörolojik ve halüsinojen etkileri musimol, ibotenik asit vd izoksazol türevlerinden ileri gelir. Bu ajanlar eksitator ve inhibitör amino asit reseptörlerini uyarır. Semptomlar ise irritabilite, huzursuzluk, ataksi, halüsinasyonlar ve deliryumdan, uyuklama ve sedasyona kadar değişir. Destekleyici tedavi yöntemleri uygulanır. Eksitasyon belirtileri için benzodiazepinler kullanılır. Atropin ise deliryumu şiddetlendirir.

*Psilocybe* ve *Panaeolus* türleri psilosibin vb triptamin türevleri içerir. Bunlar kısa süreli halüsinasyonlara yol açarlar.

*Gyromitra* türleri gastrointestinal bozukluklara ve gecikmiş hepatotoksisiteye yol açar. Toksik madde vücutta reaktif hidrazinlere dönüşen asetaldehid metilformilhidrazondur. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinden ölümler bildirilmiştir. Ancak bunlar amatoksin içeren mantarlara göre daha enderdir.

En ciddi mantar zehirlenmesi *Amanita phalloides* vd *Amanita* türleri, *Lepiota* ve *Galeriana* türleri ile olanlardır. Bu türlerle oluşan zehirlenmelerin %90'ını fataldir. 50 g kadar *Amanita phalloides* yenilmesi ölüme yol açabilir. Burada esas toksin amatoksinlerdir ( $\alpha$ - ve  $\beta$ -amanitin). Bunlar RNA polimeraz II'yi inhibe eden bir grup siklik oktapeptiddir ve RNA sentezini durdururlar. Özellikle gastrointestinal mukoza, karaciğer ve böbreklerde hücre ölümine yol açarlar. İlk semptomları sıklıkla farkedilmez, ba-

zen diğer toksinlerden ileri gelen diyare ve karın kramp-ları olabilir. 24 saatlik semptomsuz bir süreden sonra karaciğer ve böbrek bozukluğu gelişir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği sonucu 4-7 gün içinde ölüm görülür. Destekleyici tedavi yöntemleri uygulanır. Penisilin, tioktik asit ve silibinin de etkili olabilir.

Zehirlenmenin şiddeti ve tedavi stratejileri yenen mantarın türüne bağlı olduğundan bunların araştırılması gerekir. Semptomlar sıklıkla geciktığından midenin yıkanması ve aktif kömür uygulanmasının önemi kısıtlıdır.

## Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

Boast C A, Leventer S, Sabb A, Abelson M, Bender R, Giacomo D, Maurer S, Mc Arthu S, Mehta O, Horris H, Moyer J, Storch F. Biochemical and behavioral characterization of a novel cholinergic agonist, SR 95639. *Pharmacol Biochem Behav* **1991**, 39: 287-292.

Fortuna S, Pintor A, Michalek H. Adaptive processes of the central and autonomic cholinergic neurotransmitter system: age-related differences. *Life Sci* **1991**, 48: 831-842.

Hadjiconstantinou J, Hubble JP, Wemlinger TA, Neff NH. Enhanced MPTP neurotoxicity after treatment with isofluorophate or cholinergic agonists. *J Pharmacol Exp Ther* **1994**, 270(2): 639-644.

Kelly SS, Ferry CB, Bawforth JP, Das SK. Protection against the effects of anticholinesterases on the latencies of action potentials in mouse skeletal muscles. *Br J Pharmacol* **1992**, 107: 867-872.

Maloteaux JM, Hermans E. Agonist-induced muscarinic cholinergic receptor internalization, recycling and degradation in cultured neuronal cells. *Biochem Pharmacol* **1994**, 47(1): 77-78.

Rinner I, Schauenstein. The parasympathetic nervous system takes part in the immunoneuroendocrine dialogue. *J Neuroimmunol* **1991**, 34: 165-172.

Savolainen K, Hirvonen MR, Naarala J. Phosphoinositide second messengers in cholinergic excitotoxicity. *Neurotoxicology* **1994**, 15(3): 493-502.

Shannon HE, Peters SC. A comparison of the effects of cholinergic and dopaminergic agents on scopolamine-induced hyperactivity in mice. *J Pharmacol Exp Ther* **1990**, 255(2): 549-553.

Schulman JM, Peck RC, Disch RL. Recognition of cholinergic agonists by the muscarinic receptor 2. Pilocarpine. *J Med Chem* **1991**, 34: 1455-59.

## Bölüm 2.2B

# Kolinerjik Sistem Üzerine Etkili İlaçlar II: Kolinesteraz İnhibitörleri

Kevser Erol

Kolinesteraz inhibitörleri kolinerjik kavşaklarda asetilkolin birikmesine ve böylece santral ve periferik sinir sistemindeki kolinerjik reseptörlerin aşırı stimülasyonuna bağlı etkiler oluştururlar. Kolinerjik nöronların yaygın bir dağılım göstermesine bağlı olarak antikolinesterazların gerek tarımsal insektisidler gerekse kimyasal savaş ajanı olarak yaygın bir şekilde kullanıldığı görülür. Bazıları terapötik amaçla da kullanılmaktadır. Örneğin Alzheimer hastalığının tedavisi için klinik çalışmalar devam etmektedir.

İkinci Dünya Savaşı'ndan önce sadece tersinir (*reversible*) antikolinesterazlar, örneğin fizostigmin bilinmekteydi. İkinci Dünya Savaşı'ndan kısa bir süre önce nispeten yeni ve çok toksik bir ilaç grubu olan organofosfatlar önce tarımsal insektisid olarak, sonra da güçlü kimyasal savaş ajanı olarak geliştirildiler. Bu bileşiklerin toksisitesi kolinesterazı tersinmez (*irreversible*) olarak inaktive etmelerine böylelikle etki sürelerinin uzun olmasına bağlıdır. Hem tersinir hem de tersinmez blokörlerin farmakolojik etkileri kalitatif olarak birbirine benzemektedir.

### Tarihçe

Ezerin olarak da adlandırılan fizostigmin, *Physostigma venenosum* bitkisinin kurutulmuş tohumlarından elde edilen bir alkaloiddir. Esere cevizi veya kalabar baklası da denen bitki eskiden Batı Afrika'da yerli kabileler tarafından suçluların yargılanması amacıyla kullanılmaktaydı. Daniel tarafından 1840'da İngiltere'ye getirilmiştir. 1855'de Christison, 1863'de Frazer ve Robertson tarafından ilk farmakolojik araştırmalar yapılmıştır. 1864'de Jobst ve Hesse tarafından alkaloid izole edildi ve fizostigmin olarak adlandırılmıştır. 1877'de ilk defa Laqueur tarafından glokom tedavisinde kullanılmıştır.

Fizostigminin aktivitesinin kimyasal temeli 1929'da Stedman ve ark. tarafından ortaya konduktan sonra, alkil karbamik asitlerin substitüye fenil esterleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu serinin en önemli üyesi olan neostigminin 1931'de barsakta stimulan etkisi olduğu görülmüştür. Daha sonra *myasthenia gravis*'in semptomatik tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.

Fizostigminin izolasyonundan 10 yıl kadar önce 1854'de organofosfatlı insektisidlerden tetraetilpirofosfat (TEPP) sentez edilmiştir. Bu bileşimin birkaç damlasının bile letal olduğu görülmüştür. 1932'den sonra Lange ve Krueger dimetil ve dietil fosforoflorürleri sentez etmişlerdir. Bu bileşiklerin inhalasyonunun bulanık görme ve boğucu etki yaptığı görülmüş ve bu sınıf bileşiklerin insektisid olarak kullanılabilceği saptanmıştır.

Daha sonra 2000'in üzerinde bileşik sentez edilmiştir. İlk sentez edilen bileşiklerden paratiyon sonraları insektisid olarak yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Sonra malatiyon sentez edilmiş ve aynı amaçla kullanılmıştır. İkinci Dünya Savaşı sırasında ve daha önce Schrader'in gayretleriyle kimyasal savaş ajanları geliştirilmesine aracılık etmiştir. Paratiyondan çok daha toksik sarin, soman ve tabun gibi bileşikler sentez edilmiş ve Alman Hükümeti tarafından bir sır olarak saklanmıştır. Müttefik ülkelerdeki araştırmacılar Lange ve Krueger'in önderliğinde daha toksik bileşikler sentez etmiştir. 1950'lerde heterosiklik, aromatik ve naftil karbamatlar sentezlenmiş ve böceklerle karşı yüksek selektivite gösterdiği saptanmıştır. Bunlar arasında hala insektisid olarak kullanılan 1-naftil N-metil karbamat (karbaril [Sevin]) ve 2-izoksi-propoksi-fenil N-metil karbamat (Baygon) bulunmaktadır.

### Asetilkolinesterazın Yapısı

Amino asit dizilimi ve moleküler klonlama üzerindeki çalışmalar omurgalıların asetilkolinesterazlarını tek bir genin kodladığını ortaya çıkarmıştır. Ancak çoklu gen ürünleri de bulunmuştur. Bu farklılık mRNA işleminin değişkenliğinden kaynaklanmaktadır. Farklı formlar sadece karboksil terminalleri açısından farklıdır ve inhibitörlere de spesifite gösterir.

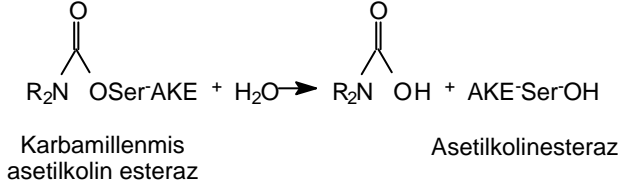
Karaciğerde sentez edilen ve esas olarak plazmada bulunan psödokolinesterazı ayrı bir gen klonlamaktadır. Kolinesterazlar birkaç esteraz içeren protein yapısında maddelerdir. Ancak bu proteinler tiroglobulin, taktin ve nöroligin grubu proteinler gibi hidrolaz aktivitesi göstermez.

Ester üzerine enzimin etkisi sırasında enzim ve ester arasında tetrahedral bir yapı oluşur, kolin salıverilmesiyle birlikte asetil-enzim konjugatı meydana gelir. Asetil-enzim konjugatı hidrolize dayanıksızdır ve sonuçta asetat ve aktif enzim oluşur. Asetilkolinesteraz enzimi bilinen en etkin enzimlerden biridir ve bir enzim molekülü dakikada  $6 \times 10^5$  molekül asetilkolini hidroliz edebilir. Bu 150 mikrosaniye gibi bir *turnover* hızı göstermektedir (Şekil 1).

## ASETİLKOLİNESTERAZ İNİHİTÖRLERİ

### Etki Mekanizması

Bu maddeler asetilkolinesteraz enzimini inaktif hale getirerek asetilkolinin parçalanmasını geciktirirler. Asetilkolinesteraz üzerinde inhibitör ligandların bağlanabileceği üç ayrı yer bulunur ve bunlar asetilkolinesteraz ve psödoko-



**ŞEKİL 1.** Tersinir kolinesteraz inhibitörleri ile oluşan reaksiyonda hidroliz sonucu enzim tekrar eski haline dönebilir. **AKE**, asetilkolinesteraz.

linesteraz arasında spesifite farkları gösterir. Bunlar aktif merkezin asil cebi (anyonik nokta), aktif merkezin kolin alt-bölgesi (katyonik nokta) ve periferik anyonik bölgedir. Edrofonyum ve takrin gibi tersinir inhibitörler kolin alt-bölgesine bağlanır. Asetilkolinesteraza bağlanma tersinir olması nedeniyle edrofonyumun etki süresi oldukça kısadır ve sistemik uygulamadan sonra böbreklerle çok çabuk atılır. Takrin daha hidrofobiktir ve etki süresi daha uzundur.

Propidiyum ve bir peptid toksin olan fasikülün gibi tersinir inhibitörler asetilkolinesterazın periferik anyonik bölgesine bağlanırlar.

Karbamil esteri taşıyan fizostigmin ve neostigmin gibi ilaçlar asetilkolinesterazla asetilkolinden çok daha yavaş hidroliz olur. Hem kuvaterner amin (neostigmin) hem de tersiyer aminler (fizostigmin) fizyolojik pH'da katyon olarak bulunur. Asetilkolin gibi enzimin aktif noktasına bağlanırlar ve böylece karbamillenmiş enzim oluşur. Asetilli enzimin tersine metilkarbamil asetilkolinesteraz veya dimetilkarbamil asetilkolinesteraz çok daha stabildir.

Diizopropilflorofosfat (DFP) gibi organofosfatlı inhibitörler gerçek yarı substratlar olarak iş görür. Böylece enzimin aktif merkezindeki serini fosforillerler. Eğer fosforillenmiş enzimdeki alkil grubu etil ve metil grubu ise aktif enzimin spontan rejenerasyonu birkaç saat alır. Sekonder (DFP'de) veya tersiyer alkil grupları ile fosforile olmuş enzim stabilitesi daha da artar ve aktif enzimde rejenerasyon gözlenmez. Böylece asetilkolinesteraz aktivitesinin geri dönüşü yeni enzim sentezine bağlıdır. Fosforile olmuş enzimin stabilitesi alkil gruplarından birinin kaybından dolayı eskime (*aging*) ile de artar.

Bu açıdan bakıldığında tersinir ve tersinmez terimleri karbamil esteri ve organofosfatlı antikolinesteraz ajanlara uygulandığında asil-enzimin deasilasyon hızındaki kantitatif farklılığı yansıtmaktadır. Her iki kimyasal sınıf aslında asetilkolinin yaptığı gibi enzimle reaksiyona girer.

## Efektör Organlara Etkileri

Antikolinesterazların farmakolojik etkileri kolinerjik aşırım bölgesinde asetilkolinin asetilkolinesteraz tarafından hidrolizinin engellenmesine bağlıdır. Böylece sinaps ve kavşaklarda asetilkolin birikir. Kolinerjik impulslara veya sinir ucundan salıverilen asetilkoline yanıt artar.

Fizostigmin gibi tersiyer amin yapılı klasik antikolinesterazlar nikotinic reseptörleri de uyarır. Kuvaterner amonyum türevi antikolinesteraz bileşiklerin hepsinin kolinesteraz üzerindeki etkileri yanında kolinerjik reseptörler üzerinde agonist veya antagonist olarak da etkileri vardır. Örneğin spinal kord veya nöromusküler kavşakta neostigminin etkileri hem antikolinesteraz aktivitesine hem de doğrudan kolinerjik stimülasyonun kombinasyonuna dayanır.

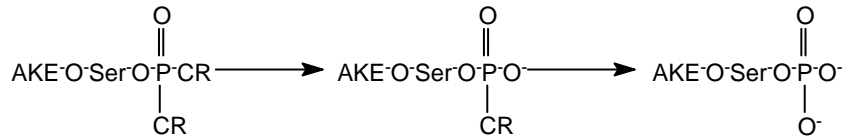
## Kimyasal Yapıları, Yapı-Aktivite İlişkisi

**1. Tersinir Karbamat İnhibitörler:** Fizostigmin molekülünün esansiyel kısmı fenole bağlı metil karbamatıdır. Kuvaterner amonyum türevi olan neostigminin stabilitesi daha yüksek, gücü ise eşit veya biraz daha yüksektir. Piri-dostigmin ise *myastenia gravis* tedavisinde kullanılan bir türevidir. Edrofonyum gibi karbamil grubu taşımayan neostigmin türevleri daha az güçlü ve daha kısa etki süreli ajanlardır (Şekil 2).

Antikolinesteraz gücündeki ve etki süresindeki artış iki kuvaterner amonyum çekirdeğinin bağlanmasından ileri gelebilir. Böyle bir örnek bir miyotik ajan olan demekaryumdur. Burada iki neostigmin molekülü 10 metilen gruplu bir seriye bağlanmıştır. İkinci kuvaterner grubu boğazın dudağına yakın negatif yüklü yan zincirle etkileşmeye ilave bir dayanıklılık kazandırmaktadır. Bis-kuvaterner bileşiklerin diğer bir sınıfı *myastenia gravis* tedavisinde kullanılan ambenonyumdur. Ambenonyum asetilkolinesteraz ile kovalent bağlanmaz, ancak yüksek affinite ile tersinir bağlanır. Distigmin de ambenonyuma benzer, ancak etki süresi çok daha uzundur.

Karbamatlardan bazıları böceklerin kolinesterazına memelilerden daha etkilidir ve insektisid olarak kullanılır. Bahçe tarımında insektisid olarak yaygın bir şekilde kullanılan karbaril karbamilleyici inhibitörler gibi kolinesterazı inhibe eder. Zehirlenme belirtileri organofosfatlara yakın benzerlik gösterir. Karbaril ciltten absorpsiyonu az olduğundan düşük toksisite gösterir. Bazı ülkelerde saç biti kontrolünde lokal olarak kullanılır.

Karbaril türevleri tarım ve bahçe insektisidi olarak kullanılır ve benzer inhibitör özellikler gösterir. Bahçe formülasyonlarında kullanılan bütün karbamatlar kolinesteraz inhibitörleridir; ditiyokarbamatlar ise fungisiddir.



**ŞEKİL 2.** Tersinmez kolinesteraz inhibisyonunda eskime sonucu alkil gruplarının uzaklaşmasıyla fosforile olan enzim daha dayanıklı hale gelir. **AKE**, asetilkolinesteraz.

**2. Organofosfatlı Bileşikler:** Organofosfatlı antikolinesterazlar sıklıkla insektisid olarak kullanıldıklarından insan sağlığı açısından toksikolojik öneme sahiptirler, ancak herhangi bir terapötik kullanımları yoktur.

Bu grup kolinesteraz inhibitörlerinin genel yapısı Şekil 7'de görülmektedir. R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub> alkil, alkoksi, aril-oksi, amido, merkaptan veya diğer gruplar olabilir. X grubu zayıf bir asidin konjuge bazıdır veya halojen, siyanür, tiyosiyanat, fenoksi, tiyofenoksi, fosfat, tiyokolin veya karboksilat grubudur. DFP bu grupta İkinci Dünya Savaşı sırasında toksikolojik değerlendirilmesinin yapılması sonucu çalışılan bir bileşiktir. Alkil fosforilasyonu ile asetilkolinesteraz ve diğer esterazların tersinmez inaktivasyonuna yol açar. Lipidde çözünürlüğü yüksek, M.A. düşük ve uçucu olduğundan inhalasyon ve transdermal absorpsiyonu ve santral sinir sistemi (SSS)'ye girişi kolaydır. Sinir gazları olarak adlandırılan tabun, sarin ve soman bunlar arasında en güçlü toksik ajanlardır ve mg'ın çok altındaki dozlarda laboratuvar hayvanlarında letal etki göstermektedir (Şekil 3).

Uçuculuğu az, sulu çözeltilerinin dayanıklılığı nedeni ile paratyon insektisid olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Akut ve kronik toksisitesi tarımda kullanımını kısıtlamaktadır. Ev ve bahçelerde kullanılmak üzere daha az toksik bileşikler tercih edilmektedir. Paratyonun kendisi *in vitro* olarak asetilkolinesteraz üzerine etkisizdir. Parakson onun aktif metabolitidir. Kükürt yerine oksijen girmesi karaciğerde karma fonksiyonlu oksidazlarla olur. Bu reaksiyon böcekte bazen daha da etkin olarak meydana gelir. Paratyonla kaza ile zehirlenme daha çok oluşmaktadır. Fosfortiyofat taşıyan diğer insektisidler evde ve tarımda yaygın olarak kullanılır (örneğin dimipilat, fenitoin ve klorpirofos).

Malatyonunda *in vivo* olarak kükürt atomu oksijenle yer değiştirmektedir. Bu insektisid plazma karboksilesterazlarıyla detoksifiye edilir. Plazma karboksilesteraz aktivitesi

yüksek olan canlı türleri malatiyona rezistandır. Detoksifikasyon reaksiyonu memeli ve kuşlarda böceklerden çok daha hızlıdır. Son yıllarda malatyon Akdeniz meyva sineği ve sivrisinek mücadelesinde havadan ilaçlama şeklinde de uygulanmaktadır.

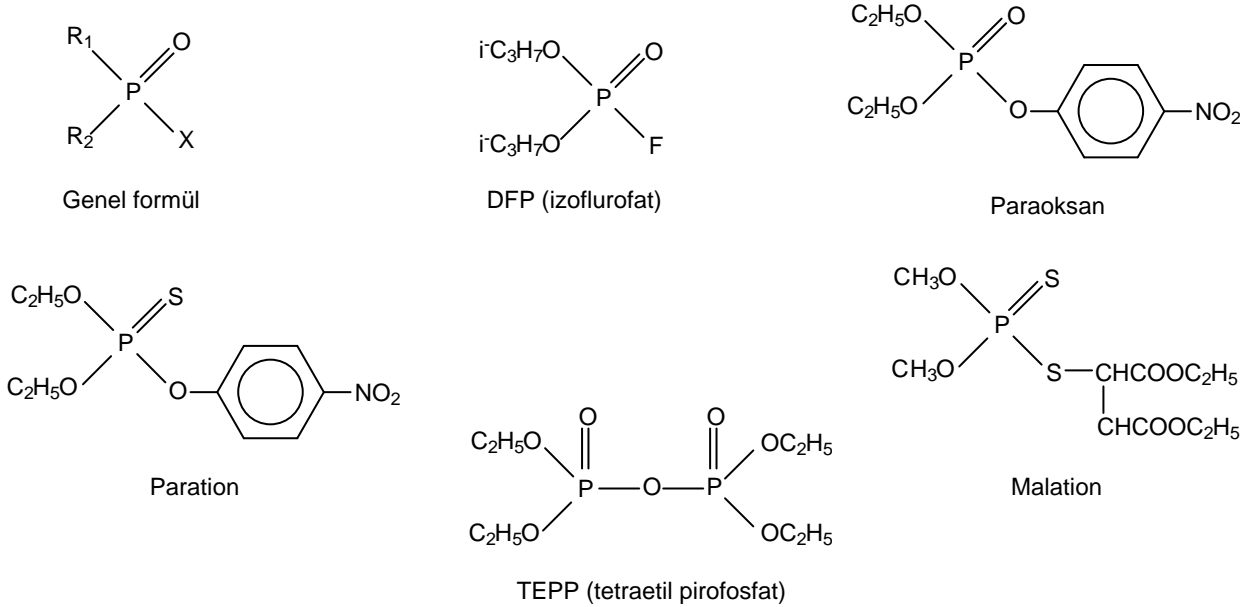
Kuvaterner amonyum türevi organofosfatlar arasında sadece ekotiyofat klinikte kullanılır. Suda kolay çözünür ve sulu çözeltileri dayanıklıdır. Göze lokal uygulanabilir. İzoflorofat da aynı amaçla kullanılabilir.

### Farmakokinetik Özellikleri

Fizostigmin gastrointestinal kanal, subkütan yapılar ve mukoz membranlardan iyi absorbe edilir. Eğer konjonktivaya uygulandığında nazal mukozadan absorpsiyon engellenmezse sistemik etkileri de oluşabilir. Vücutta plazma esterazlarıyla büyük ölçüde hidrolize uğrar. Böbreklerle atılımının önemi azdır. İnsanlarda 1 mg dozunda s.c. injekte edilen fizostigmin 2 saat içinde büyük ölçüde parçalanır.

Neostigmin ve diğer kuvaterner amonyum türevlerinin oral yolla absorpsiyonu düşüktür. Neostigminin parenteral dozu 0.5-2 mg olduğu halde buna eşdeğer oral dozu 15-30 mg veya daha fazladır. Piridostigmin ve metaboliti önemli ölçüde idrarla atılır.

Bazı istisnalar dışında (ekotiyofat gibi) yaygın kullanılan organofosfatların lipidde çözünürlüğü yüksektir ve birçoğunun buhar basıncı da yüksektir. Daha az uçucu olan ajanlar tarımsal insektisid olarak kullanılır (paratyon, fenitoin, diazinon ve malatyon gibi) ve genellikle inert bir materyale adsorbe edilmiş aerosol veya toz halde uygulanır. Sonuç olarak gastrointestinal kanaldan olduğu kadar nemle temas eden cilt ve mukoza membranlarından ve inhalasyonla etkin bir şekilde absorbe olurlar.



ŞEKİL 3. Organofosforlu antikolinesteraz maddelerin kimyasal yapıları.



Absorpsiyondan sonra birçok organofosfat bileşiği hidroliz ürünleri olarak idrarla tamamen atılır. Plazma ve dokü esterazlarıyla fosforik asit ve fosfonik asit oluştururlar. Ancak bazı organofosfatlı bileşiklerin metabolizmasında oksidatif enzimler de rol oynar. Örneğin P=S içeren fosforiyofatların, P=O içeren fosforatlara dönüştürülerek etkinlik kazanmasından sitokrom P450'ler sorumludur.

Malatyon ve bazı organofosfatlı insektisidleri kuşlar ve memeliler çabuk metabolize eder; oysa balıklar edemez. Paratyon da omurgalılarda pek detoksifiye edilemez ve insanlarda malatiyondan çok daha toksiktir. Ekotiyoat dışındaki diğer organofosfatlar bütün vücutta dağılır ve SSS'ye geçebilir. Bu yüzden bu ajanlarla zehirlenmelerde SSS belirtileri oldukça önemlidir.

### Farmakodinamik Özellikleri

Antikolinesteraz ajanlar başlıca aşağıdaki etkileri oluştururlar: 1. Otonom efektör organlarda muskarinik reseptörlerin uyarılmasıyla ilgili etkiler, 2. otonom gangliyonlar ve iskelet kaslarının önce stimülasyonu, sonra inhibisyonu ve felç (nikotinik etkiler) ve 3. SSS'deki reseptörlerin önce stimülasyonu sonra inhibisyonu.

Antikolinesterazların toksik ve letal dozlarından sonra bu etkiler görülebilir. Oysa terapötik amaçla kullanılan küçük dozlarda bunların hepsi olmayabilir. Paratyon sistematik uygulandığında aktif formu olan paraoksana dönüşmesi nedeniyle daha toksik olur. Genelde kuvaterner amonyum içeren bileşikler hücre membranını kolay geçemezler. Bu yüzden gastrointestinal kanal ve ciltten absorpsiyonları düşüktür ve kan-beyin engelini aşarak SSS'ye geçişleri de azdır. Öte yandan bu tip bileşikler nöromusküler kavşakta nispeten selektif etki gösterir ve hem antikolinesteraz ajan hem de reseptör agonisti olarak etkili olurlar. Otonomik efektör bölgelerdeki etkileri nispeten az, gangliyonlardaki etkileri orta şiddettedir. Oysa lipide çözünenler oral yolla iyi absorbe olur ve hem periferik hem de santral kolinerjik reseptörleri etkiler. Bunların ciltten ve uçucu olanların alveollerden absorpsiyonları fazladır.

SSS'de subkortikal ve kortikal bölgelerdeki reseptörler muskarinik tipte olduğundan antikolinesterazların etkileri atropinle bloke edilir.

Antikolinesterazların terapötik önemi olan temel etkileri göz, gastrointestinal sistem ve nöromusküler kavşaktadır.

**Göz:** Gözdeki etkileri kolinerjik agonistlere benzer.

**Gastrointestinal Sistem:** Antikolinesterazların gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri öngörülemez. İnsanlarda neostigmin gastrik kontraksiyonları ve mide asit sekresyonunu artırır. Bu ilaç atropinin gastrik tonüsü ve motiliteyi inhibe edici etkisini ortadan kaldırdığı halde morfinin stimülatör etkisini artırır. Bilateral vagotomiden sonra neostigminin gastrik motilite üzerine etkileri büyük ölçüde azalır. Özofagusun alt kısmını da uyarır. Akalasiya ve özofagus dilatasyonu olan hastalarda bu ilaç tonüsü ve peristaltizmde artış yapabilir.

**Nöromusküler Kavşak:** Antikolinesterazların iskelet kası üzerindeki etkileri nöromusküler kavşaktaki asetilkolinesterazın inhibisyonuna dayanır. Ancak neostigmin ve diğer kuvaterner amonyum türevlerinin doğrudan etkileri de

söz konusudur. Örneğin kronik denervasyon yapılmış veya önceden DFP verilerek asetilkolinesterazı inaktive edilen inerve kasta neostigminin i.a. injekte edilmesi ani kontraksiyona neden olur. Oysa fizostigmin bunu yapmaz.

Normalde motor sinir ucunda bir tek sinir impulsu lokal depolarizasyon ve aksiyon potansiyeli oluşturacak kadar asetilkolin salıverilmesine yol açar. Salıverilen asetilkolin asetilkolinesteraz ile çabucak hidroliz olur. Sinapstaki serbest asetilkolinin ömrü yaklaşık 200 mikrosaniye kadardır. Böylece her bir sinir impulsu bir tek depolarizasyon dalgası oluşturur. Asetilkolinesteraz inhibisyonundan sonra sinapsta asetilkolinin ömrü uzar ve birçok reseptörü etkiler. Komşu reseptörlerin stimülasyonu son-plak potansiyelinin kaybolma süresini uzatır. Bu durum son-plak depolarizasyonu ve aksiyon potansiyelinin gelişmesi arasındaki uyumu bozar. Sonuçta asenkron eksitasyon ve kas liflerinde fibrilasyon gelişir ve tüm motor ünite içeren fasikülasyonlara yol açar. Bu etki ya kavşak öncesi yerdeki direkt etkiden veya sinapsa K<sup>+</sup> salıverilmesinden kaynaklanabilir. Antikolinesteraz ajanlar kompetitif tipteki nöromusküler blok yapıcı ajanların etkisini de geri çevirebilir. Neostigmin normalde süksinilkolinin yaptığı iskelet kası felcine etkisizdir. Çünkü süksinilkolin depolarizasyonla nöromusküler blok yapar. Eğer süksinilkolinin etki süresi uzamış ve faz II blok gelişmişse etkisini kısmen ortadan kaldırılabılır.

**Diğer Yerlerdeki Etkileri:** Salgılar ve diğer düz kaslar üzerine etkileri parasempatometiklere benzer. Antikolinesterazların kardiyovasküler etkileri karmaşıktır. Çünkü kalp ve damarlarda biriken asetilkolinin hem gangliyonik hem de postgangliyonik etkileri vardır. Birikmiş asetilkolinin periferik etkisi kalpte bradikardiye yol açar ve kardiyak debiyi düşürür. Daha yüksek dozlar da antikolinesterazların SS'nin meduller vazomotor merkezlerdeki etkileri sonucu genellikle kan basıncı düşer.

Kardiyak ve vazomotor merkezlerdeki asetilkolinin etkisi ile eksitasyonu inhibisyon izler. Bütün bu etkiler solunum sisteminde asetilkolinin bronkokonstriktör ve sekresyonu artırıcı etkisiyle gelişen hipoksemi nedeni ile daha da karmaşıklaşır. Hipoksemi hem sempatik tonüsü artırır hem de adrenal medulladan asetilkolinin etkisiyle katekolamin boşalmasına neden olur. Böylece şiddetli antikolinesteraz zehirlenmelerinde kalp atım hızı artar.

SSS'de antikolinesteraz ilaçların etkileriyle çeşitli yerlerde önce stimülasyon ve fasilitasyon, takiben yüksek derişimlerde inhibisyon ve felç gelişir. Yüksek dozlarda görülen SSS depresyonunda muhtemelen hipoksemimin de rolü vardır. Stimülan etkiler atropinle antagonize edilir.

### Tedavide Kullanımları

Antikolinesteraz ajanlar başlıca 4 alanda kullanılabilirler: 1. Sindirim kanalı ve mesane atonisi, 2. glokom, 3. *myasthenia gravis* ve 4. kompetitif nöromusküler bloke edicilerin etkilerinin ortadan kaldırılması.

Ayrıca fizostigmin, atropin, fenotiazinler ve trisiklik antidepressanlarla zehirlenmelerin tedavisinde kullanılırlar. Friedereich ataksisi veya diğer kalıtsal ataksilerin tedavisinde de kullanılabilir. Edrofonyum paroksizmal supraventriküler taşikardi krizlerinin tedavisinde yarar sağlayabilir.

**Paralitik İleus ve Mesane Atonisi:** Her iki durumun tedavisinde de genellikle fizostigmin en tercih edilen antikolinesteraz ajandır. Bu amaçla kolinerjik agonistler de kullanılabilir. Medikal veya cerrahi girişimlerden kaynaklanan abdominal distansiyonu gidermede neostigmin tercih edilir. Postoperatif paralitik ileus için 0.5 mg neostigmin metilsülfat s.c. olarak verilir. Parenteral uygulamadan sonra 10-30 dakika içinde peristaltik aktivite düzelir; oysa neostigmin bromür 15-30 mg oral verdikten sonra 2-4 saat kadar bir süre gerekir. Barsak ve mesanede mekanik tıkanıklık ve peritonit varsa, barsağın canlılığından kuşku duyuluyorsa veya inflamatuvar bir hastalığa bağlı olarak barsak disfonksiyonu varsa bu ilaçlar kullanılmamalıdır.

**Glokom ve Diğer Oftalmolojik Endikasyonlar:** Glokom göz içi basıncının yüksekliği ile seyreden kompleks bir hastalıktır. Eğer göz içi basıncı sürekli yüksek olursa optik disk hasara uğrar ve tersinmez körlük gelişebilir. Üç tip glokom vardır: 1. Primer, 2. sekonder ve 3. konjenital.

Primer glokomda olduğu kadar sekonder glokomun bazı tiplerinin tedavisinde antikolinesteraz ajanların önemli bir yeri vardır.

Kolinerjik agonist ve kolinerjik inhibitörleri akomodasyonu da bloke ettiklerinden bu ajanlar göze uygulandığında uzak görme geçici olarak bozulur. Nispeten yüksek dozda verdikten sonra genellikle akomodasyon bloke olur. Kolinerjik agonist ve antikolinesteraz ajanların uzun süreli kullanımı bu cevabı azaltır.

Antikolinesteraz ajanlar lokal olarak diğer bazı oftalmolojik durumların tedavisinde de kullanılır. Örneğin akomodatif şaşılık, ekstraoküler ve gözkapığı kaslarını da tutan *myastenia gravis* gibi. Atropin gibi midriyatik ilaçlar ve kısa etkili antikolinesteraz ajanların dönlümlü uygulanması iris ve lens veya kornea arasındaki yapışmanın giderilmesi için kullanılabilir.

**Myastenia Gravis:** *Myastenia gravis* iskelet kaslarının zayıflığı ve belirgin yorgunluk ile karakterize bir nöromusküler hastalıktır. Sıklıkla kısmi iyileşme ve şiddetlenme belirtileri olur. Joly 1895'te *myastenia gravis* ve kürar zehirlenmesi semptomları arasındaki benzerliği farketmiş ve kürarı antagonize eden bir ajan olan fizostigminin terapötik değeri olabileceğini öne sürmüştür. Onun öncesinde 40 yıl sonra sistematik araştırmalar yapılmıştır.

Elektrik balığından elde edilen ve saflaştırılmış nikotinik reseptörlerle immünize edilen tavşanlarda, *myastenia gravis*'e benzeyen kas zayıflığı ve solunum güçlüğü geliştiği ilk defa 1973'te gösterilmiştir. Bu tavşanlarda ardi ardına yapılan sinir stimülasyonlarına cevabın azaldığı, kürara duyarlılığın arttığı ve antikolinesteraz verilmesinden sonra nöromusküler iletimin düzeldiği de görülmüştür. Bu deneysel *myastenia gravis* hayvan modeli ile doğal hastalığın asetilkolin reseptörlerine bir otoimmün yanıt sonucu oluşup oluşmadığı yoğun olarak araştırılmaya başlanmıştır. 1974'te *myastenia gravis*'li hastalarda anti-reseptör antikolar saptanmıştır. *Myastenia gravis*li hastaların %90'ında nikotinik reseptöre bağlanabilen antikolar bulunmuştur. Oysa antikör titrasyonu ile hastanın klinik durumu arasında tam bir korelasyon bulunamamıştır.

Böylece *myastenia gravis*'in çizgili kaslarda son-plaktaki asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen otoimmün bir hastalık olduğu görülmüştür. Otoimmün reaksiyon reseptör parçalanmasını artırmaktadır.

**Tanı:** *Myastenia gravis* tanısı genellikle öykü, bulgu ve semptomlara dayanarak yapılır. Ancak *myastenia gravis* antikolinesteraz tedavisi altında da ilerleyebilen bir hastalıktır. *Myastenia gravis*'in değerlendirilmesi 2 mg edrofonyum klorürün i.v. injeksiyonla verilmesi ile yapılır. Eğer ilk doz yanıt vermezse 45 saniye sonra 8 mg'lık ilave doz verilir. Lingual fasikülasyon olmaksızın güçte olan kısa süreli iyileşme pozitif yanıt (miyastenik olmayan hastalarda genellikle lingual fasikülasyon olur). Tanıyı doğrulamak için 0.5 mg tüboküarinle bir provokasyon testi de yapılabilir, ancak oldukça tehlikelidir. Günümüzde plazma veya

kas biyopsilerinde antireseptör antikoların saptanması ile tanı konabilmektedir.

Antikolinesteraz ilaçların yüksek dozları ise kolinerjik krize yol açar. Antikolinesteraz tedavisi yetersiz kaldığında oluşan miyastenik kriz ve aşırı dozlarla devamlı depolarizasyondan kaynaklanan kolinerjik kriz birbirine benzer. Bunun pratik önemi büyüktür. Çünkü kolinerjik kriz antikolinesteraz ilacın kesilmesini, miyastenik kriz ise antikolinesteraz ilaç dozunun artırılmasını gerektirir. Bunun için mekanik solunum olanakları ile birlikte edrofonyum (2 mg gibi düşük dozla) testi yapılır. Edrofonyumdan sonra felç ağırlaşırsa kolinerjik kriz; hafifler veya ortadan kalkarsa miyastenik kriz söz konusudur. Edrofonyumun etkisi çok kısa olduğundan kolinerjik kriz durumunda felcin ağırlaşması kısa sürer ve önemli bir sakınca oluşturmaz. Eğer şiddetli muskarinik reaksiyon olursa hemen 0.4-0.6 mg atropin sülfat i.v. verilmelidir.

**Tedavi:** *Myastenia gravis*'in semptomatik tedavisinde neostigmin, piridostigmin ve ambenonyum sıklıkla kullanılan antikolinesteraz ilaçlardır. Hepsi miyastenik kasın tetanik sinir impulslarına cevabını artırabilir.

*Myastenia gravis* tanısı konduğu zaman bir antikolinesteraz ilacın optimal tek oral dozu saptanır. Çeşitli kas gruplarının gücünü yansıtan bulgular ve semptomlar (kavrama gücü ve vital kapasite) değerlendirilir. Hastaya (7.5-15 mg) neostigmin, (30-60 mg) piridostigmin veya (2.5-5 mg) ambenonyum verilir. Kas gücü ve diğer bulgu ve semptomlardaki gelişmeler sık aralarla bazal duruma gelinceye kadar izlenir. Bazal durumda 1 saat veya daha uzun kaldıktan sonra ilacın dozu başlangıç dozunun 1 veya 1.5 katı artırılarak gene verilir ve aynı gözlemler tekrarlanır. Bu işlemlere optimal yanıt alınıncaya kadar devam edilir. Sonuç edrofonyum testi ile doğrulanabilir. Eğer uzun etkili antikolinesteraz dozu yetersizse kas gücünde daha fazla iyileşme olacaktır. Eğer doz yeterli veya fazla ise kas gücünde azalma olacaktır. Optimal tek oral doz başlangıç dozunun 5 katı veya daha fazlası olabilir. Kas gücünde düzelleme sağlayan oral dozlar arasındaki intervaller ilacın etki süresine bağlıdır. Neostigmin için 2-4 saat, piridostigmin için 3-6 saat ve ambenonyum için 3-8 saat kadardır. Ancak gerekli doz gündün güne değişebilir. Fiziksel veya emosyonel stres, infeksiyonlar ve menstrüasyon genellikle dozu ve verilme sıklığını artırmayı gerektirir. Ayrıca miyastenik durumda beklenmedik şiddetlenme veya iyileşme de dozajın aşağı veya yukarı çekilmesini gerektirebilir. Piridostigminin sürekli salıveren tabletler şeklinde 180 mg'lık tabletleri vardır. 60 mg'ı hemen, 120 mg'ı ise saatler boyu süreyle tedavi eder, ancak uyku sırasında kullanımı kısıtlanmalıdır. Antikolinesteraz ilaçların muskarinik kardiyovasküler ve gastrointestinal yan etkileri atropin veya diğer antikolinesteraz ilaçlarla önlenir. Antikolinesteraz ilaçlar aşırı doz antikolinesteraz ilacın yan tesirlerini maskeleyebilir. Birçok hastada muskarinik etkilere tolerans gelişir ve antikolinesteraz tedavisi gerek kalmaz. Kürar-benzeri ilaçlar, bazı antibiyotik (aminoglikozidler, tetrasiklinler, linkozamidler, polimiksiner) ve genel anestezipler gibi birçok ilaç nöromusküler iletiyi etkiler. Antikolinesteraz dozunu ayarlamadan ve diğer önlemleri almadan *myastenia gravis*li hastaya bunların verilmesi tehlikelidir.

Optimal doz antikolinesteraz ajanlarla tedaviye yanıt alınamayan durumlarda diğer terapötik yaklaşımlar denebilir. Kontrollü çalışmalarda kortikosteroidlerin hastaların büyük bir kısmını iyileştirdiği gösterilmiştir. Kortikosteroidler immünsupresif etkileri ile antikör yapımını ve reseptör yıkımını azaltırlar. Ayrıca nöromusküler kavşakta asetilkolin salıverilmesini de kolaylaştırabilirler. Ancak steroidlerle uzun süreli tedavide birçok yan tesir ortaya çıkacaktır. İdame dozun azaltılması ve kısa etkili steroidlerin gün aşırı verilmesi yan tesirleri azaltır. Steroid tedavisine başlama kas zayıflığını artırır, ancak sürekli verilmesi hastanın iyileşmesini sağladığı gibi gerekli antikolinesteraz

dozunu da azaltır. Daha ilerlemiş vakalarda azatioprin ve siklosporin gibi immünespresif ajanlar da yararlı olabilir.

Antikolinesteraz ajanlara ve steroidlere yanıt alınmayan veya timoması olan miyastenik hastalarda cerrahi girişimle timusun çıkarılması (timektomi) yararlı olabilir. Antikolinesteraz ve kortikosteroid tedavisine göre cerrahi girişimin yararlı ve riskli yönleri vardır. Timus nikotinik reseptörleri olan miyoid hücreler içermektedir. Timusta anormallik olan hastalarda başlangıçtaki patojenezden timus sorumlu olabilir. Timus aynı zamanda otoreaktif yardımcı T hücrelerin kaynağıdır.

Timektomi yapılamayan, steroid ve antikolinesteraz tedavisine yanıt vermeyen hastalarda plazmaferez yapılabilir. Nikotinik reseptörlere karşı oluşan antikor titresinin azalması ile kas gücü düzelebilir.

**Kompetitif Tipteki Nöromusküler Bloke Edici İlaçların Etkisini Ortadan Kaldırmak:** Cerrahi girişimler sırasında kullanılan bu ilaçların oluşturduğu kas felcini ortadan kaldırmak ve spontan solunumu başlatmak için genellikle s.c. neostigmin verilebilir. Edrofonyum da kullanılabilir, ancak etkisi kısa sürer. Oysa süksinilkolin gibi depolarizasyonla blok yapan ilaçlar için antikolinesterazlar kullanılmazlar. Ancak süksinilkolinin etkisinin uzamasıyla faz II blok oluşmuşsa antikolinesterazlar kısmen felci düzeltebilir.

**Kalp:** Kısa etkili antikolinesterazlardan edrofonyum supraventriküler taşıaritmı, özellikle paroksizmal supraventriküler taşikardi tedavisinde kullanılır. Atriyoventriküler (AV) kavşakta salıverilen endojen asetilkolinin etkilerini potansiyalize ederek AV iletimi yavaşlatır, ventriküllere geçen supraventriküler impuls sayısını azaltabilir ve aşırı ventrikül hızını yavaşlatabilir. Edrofonyum anormal supraventriküler taşıaritmıyı normal sinüs ritmine döndürebilir. Edrofonyum 5-10 mg (0.15 mg/kg) dozda 30 saniyeden daha uzun bir sürede i.v.yolla verilir.

**Antimuskarinik İlaç Zehirlenmeleri:** Atropin zehirlenmesi çocuklarda letaldır ve yetişkinlerde şiddetli davranış bozuklukları yapabilir. Trisiklik antidepressanlar intihar amacıyla çok yüksek dozda alındığında şiddetli muskarinik blok da yapabilir. Bu ajanlarla oluşan muskarinik blok kompetitif tiptedir ve nöroefektör kavşakta endojen asetilkolin miktarının artırılmasıyla ortadan kalkabilir. Teorik olarak antikolinesterazlar bu etkileri ortadan kaldırmak için kullanılabilir. Bu amaçla fizostigmin tercih edilir. Çünkü SSS'ye girebilir ve santral muskarinik bloğu periferik blok kadar etkileyebilir. Ancak kendinin istenmeyen santral etkileri vardır. Bu yüzden sadece çok hızlı ventriküler taşikardisi olan veya ateşi çok yüksek hastalarda kullanılır.

**Alzheimer Hastalığı:** İlerleyen demans gösteren Alzheimer hastalarında kolinerjik nöronlarda, özellikle Meynert' in *nucleus basalis*'inde yapısal bir eksiklik gözlenmiştir. Diğer SSS dejeneratif hastalıklarında olduğu gibi santral sinir sistemindeki kolinerjik nörotransmitter derişimini artırmak amacıyla tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Potansiyel replasman tedavisi olarak üzerinde en yoğun çalışılan ilaç beyine geçebilen bir kolinesteraz inhibitörü olan takrindir (tetrahydroaminoakridin). Bu ajanla yapılan çok merkezli çalışmalar 2000'den fazla Alzheimer hastasını kapsa-

maktadır. Bazı çalışmalara dayanarak, hafif ve orta şiddetli Alzheimer tipi demans tedavisinde kullanılmak üzere ABD'de 1993'te *Food and Drug Administration* (FDA) tarafından takrin için onay alınmıştır ve hastaların %15-30 kadarında iyileşme gösterdiği saptanmıştır. Kognitif bozukluklardaki iyileşme, oryantasyon bozukluğuna göre çok daha anlamlıdır. Takrin nörodejeneratif bozulmayı etkilemediğinden dejenerasyon ilerlemeye devam eder. Non-Alzheimer tipi demans ve daha ileri durumdaki hastaların davranışsal semptomlarını kontrol etmede takrin yararlı olmaz. Bu yüzden böyle amaçlarla kullanılması önerilmez. Yanıtta ve yan etkilerdeki değişkenlik nedeniyle doz iyi titre edilmeli ve 40 mg'lık günlük doz öğün aralarına bölünerek verilmelidir. 4-6 hafta içinde yanıt alınmazsa ve karaciğer fonksiyonları (özellikle haftalık ölçülen transaminazlar) normale dozda 40 mg'lık artışlar yapılabilir.

Takrin tedavisinin en önemli ve sık görülen yan etkisi hepatotoksisitedir. Düşük doz takrin kullanan hastaların %30 kadarında alaninamino transferaz (ALT) değeri normalin 3 katıdır. Bu artış 3 aylık tedavide görülür. İlaç kesildiğinde hastaların %90'ında karaciğer fonksiyonu normale döner. Karaciğer fonksiyonu normale döndükten sonra tekrar ilaç verilmesi ile bazı hastalarda başarılı sonuç alınmıştır. Diğer yan tesirleri diğer antikolinesterazlarınkı gibidir.

Takrin oral yolla kullanıldığında karaciğerden ilk geçişte metabolize olur ve biyoyararlanımı nispeten düşüktür. Doruk derişime 2 saatte ulaşır ve eliminasyon yarı ömrü 3 saat kadardır. Kan-beyin engeli geçebilir ve SSS'de uzun süre kalabilir. Takrin tedavisi günümüzde Alzheimer tedavisinde kullanılan tek terapötik yaklaşım olsa da en uygun hastaların bile tamamen yararlanamayacağı unutulmamalıdır. Alaninamino transferazın haftalık izlenmesi ve kolinerjik yan tesirleri nedeni ile hasta sürekli hekim gözetiminde olmalıdır.

1994 ortalarında en az bir düzine kolinesteraz inhibitörü Alzheimer tedavisi için klinik çalışmaya alınmıştır. Bunlardan biri şiztozomiyazis tedavisinde kullanılan metrifonatdır.

### Parasempatomimetik ve Antikolinesterazların Yan Etkileri

Farmakolojik etkilerinin bir uzantısı olarak bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, aşırı terleme, burun, salya ve gözyaşı akması, görme bozukluğu, bradikardi ve hipotansiyon yapabilirler. Ek olarak antikolinesterazlar çizgili kaslarda fasyikülasyonlar, yüksek dozlarda felç yapabilir. SSS'ye girebilenler psişik ve somatik yan tesirler oluşturabilirler.

### Parasempatomimetik ve Antikolinesterazların Kontrendikasyonları

Üretra, üreter ve sindirim kanalında mekanik tıkanıklık varsa, hipertiroidi, astma, peptik ülser, koroner kalp hastalığı, dolaşım bozuklukları, şok ve gebelikte kullanılmamalıdır.

### Toksikoloji

Antikolinesteraz ajanların toksisitesinin hekim açısından önemi büyüktür. Kaza ile birçok zehirlenme vakası olduğu gibi tarımsal kullanımdan kaynaklanan zehirlenmeler de olabilir. Bu ajanlar intihar amacıyla veya insanları yok et-

me amacıyla da yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Pestisidlerle oluşan zehirlenmelerin %80'i organofosfatlı ajanlardan ileri gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü pestisid toksitesinin yaygın bir problem olduğunu ve zehirlenmelerin en çok gelişmekte olan ülkelerde meydana geldiğini bildirmektedir. Oral yolla olduğu kadar cilt ve inhalasyon yolu ile de zehirlenmeler olmaktadır.

**1. Akut Zehirlenme:** Antikolinesteraz ajanlarla akut zehirlenme muskarinik ve nikotinik belirtilerle seyrederek yağda çözünürlüğü yüksek olanların SSS belirtileri de görülür. Cilt ve mukoz membranlardan lokal absorpsiyon sonucu, göz veya solunum yoluyla temas yerlerinde aerosol ve buharların lokal etkileri ile de bu belirtiler oluşur. Buhar veya aerosollerin inhalasyonundan sonra birkaç dakika içinde sistemik etkiler görülür. Oysa gastrointestinal kanal ve ciltten absorpsiyondan sonra semptomların ortaya çıkışı gecikir. Etki süresi büyük ölçüde bileşiğin özelliklerine bağlıdır (örneğin yağda çözünürlüğü, organofosfat-asetilkolinesteraz bağının stabilitesi ve fosforile olan enzimin eskimesi gibi).

Buhar ve aerosollerin gerek inhalasyonu gerekse lokal etkilenme sonucu genellikle önce göz ve solunum sistemi ile ilgili etkiler görülür. Gözle ilgili etkiler belirgin miyozis, oküler ağrı, konjonktivada konjesyon, görmenin zayıflaması, siliyer spazm ve alın ağrısıdır. Akut sistemik absorpsiyonla ortaya çıkan hipotansiyona yanıt olarak sempatik deşarj sonucu miyozis oluşmayabilir. Ayrıca burun akması (rinore), üst solunum yollarında hiperemi, bronkokonstriksiyon ve solunum salgılarının artması sonucu göğüste sıkışma ve *wheezing* tarzı hırıltılı solunum görülür. Oral alımdan sonra en erken gastrointestinal semptomlar gelişir. Bunlar iştahsızlık, bulantı, kusma, karın krampları ve diyare gibi belirtilerdir. Sıvı haldeki ajanın ciltten absorpsiyonu ile hemen lokal terleme ve kaslarda fasikülasyonlar gelişir. Bunun yanında diğer muskarinik belirtiler de görülür (örneğin şiddetli zehirlenmelerde aşırı salivasyon, istem dışı defekasyon ve miksiyon, terleme, lakrimasyon, bradikardi, hipotansiyon ve penis ereksiyon gibi).

İskelet kası nöromusküler kavşaktaki nikotinik etkiler ise yorgunluk, zayıflık, kas seğirmeleri, yaygın fasikülasyonlar ve felç gibi belirtilerdir. Nöromusküler etkilerin en ciddi sonucu solunum kaslarının felcidir. SSS'ye etkileri ise konfüzyon, ataksi, dili dolanarak konuşma (*slurred speech*), reflekslerin kaybı, Cheyne-Stokes solunumu, yaygın konvülsiyonlar, koma ve solunum durmasıdır.

Tek bir dozdan sonra ölüm 5 dakika ile 24 saat arasında bir sürede olur. Bu alınan ajana, doza, alış yoluna ve diğer faktörlere de bağlıdır. Ölüm nedeni primer olarak solunum yetmezliği ve bununla birlikte sekonder olarak kardiyovasküler belirtilerdir. Muskarinik, nikotinik ve santral etkilerinin hepsi solunumu güçleştirir (örneğin laringospazm, bronkokonstriksiyon, sekresyon artışı, diyafragma ve interkostal kaslar arasında uyumun bozulması ve santral solunum depresyonu). Kan basıncı çok fazla düşebilir ve kardiyak düzensizlikler gelişir. Bu etkiler genellikle hipoksemiye bağlıdır ve solunuma yardım edildiğinde sıklıkla düzelir.

**Tanı ve Tedavi:** Şiddetli ve akut antikolinesteraz zehirlenmelerinin tanısı öykü, karakteristik bulgu ve semptomlardan çabucak yapılabilir. Kuşkulanan akut ve kronik

vakalarda, eritrosit ve plazmada kolinesteraz aktivitesinin ölçümü tanıya yardımcı olur. Bu değerler normal popülasyonda değişken olsa da semptomlar görülmeden önce önemli ölçüde normalin altına düşer.

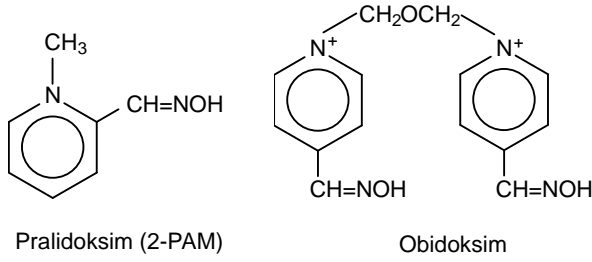
Tedavisi hem spesifik hem de oldukça etkindir. Yeterli dozda atropin, solunum ve tükrük sekresyonunun artışı, bronkokonstriksiyon, bradikardi gibi muskarinik belirtileri etkin bir şekilde antagonize eder. Periferik gangliyonik ve santral etkileri ise daha az giderir. SSS'deki etkileri için daha yüksek doz atropin gerekir. Atropin kan-beyin engelini aşabilecek dozda verilmelidir. Mümkünse i.v. yolla yapılan 2-4 mg'lık ilk injeksiyondan sonra muskarinik semptomlar kayboluncaya kadar her 5-10 dakikada bir 2 mg i.m. yolla verilmelidir. İlk gün 200 mg'dan fazla doz gerekebilir. Semptomlar bulunduğu sürece 48 saat kadar atropin vermeye devam edilir. Periferik nöromusküler aktivasyon ve paralizisi için atropin yetersizdir. Bu son etkiler bir kolinesteraz reaktivatörü olan pralidoksimle giderilebilir.

Orta şiddetteki zehirlenmelerde önerilen pralidoksim dozu yetişkinler için 1-2 g'dır. Bu doz 5 dakikadan daha uzun bir süre içinde i.v. infüzyonla verilebilir. Eğer belirtilerde azalma olmazsa veya 20-60 dakika sonra tekrar etkiler ortaya çıkarsa doz tekrarlanabilir. Oksimin fosforile olmuş asetilkolinesteraza ulaşması için erken tedavi çok önemlidir. Birçok alkilfosfat lipide çok iyi çözünür ve böylelikle yağ dokusunda toplanabilir. Bu durumda toksitesinin ortaya çıkışı gecikebilir. Böyle durumlarda birkaç hafta süreyle atropin ve pralidoksimle tedaviye devam edilir.

Ayrıca bazı genel destekleyici önlemler de uygulanabilir. Bunlar: 1. Hastanın ortamdan uzaklaştırılması veya atmosferde bulunan ajanlar açısından gaz maskesi uygulanması ile zehirle temasın kesilmesi, kontamine olmuş giysilerin çıkarılması, cilt ve mukozaların su ile yıkanması veya gastrik lavaj, 2. endobronkiyal aspirasyonla solunum yolunun açık kalmasının sağlanması, 3. gerekirse yapay solunum uygulanması, 4. oksijen verilmesi, 5. diazepam (5-10 mg i.v.) veya sodyum tiyopental (%2.5 çözelti, i.v.) ile konvülsiyonların tedavisi ve 6. şok tedavisi.

**Kolinesteraz Reaktivatörleri:** Asetilkolinesterazın fosforile olmuş esteratik noktasından hidrolitik rejenerasyon yavaş oluşmasına rağmen, Wilson (1951) hidroksilamin ( $\text{NH}_2\text{OH}$ ), hidroksamik asitler (2CONH-OH) ve oksimler gibi nükleofilik ajanların enzimleri spontan hidrolize göre daha çabuk reaktive ettiğini bulmuştur. Oksimlerle reaktivasyon hidroksilaminle olandan 1 milyon kat daha hızlı olmaktadır. Oksim fosfor üzerine nükleofilik bir atak yapmak üzere proksimale yerleşir ve oksim-fosfanat parçalanır, böylece enzim rejenere olur. Sinir gazlarının antidotu ve güçlü enzim reaktivatörleri olarak bis-kuvaterner oksimler (obidoksim gibi) geliştirilmiştir (Şekil 4).

Oksimler tarafından fosforile olmuş asetilkolinesterazın reaktivasyon hızı genellikle fosforil grubunun tabiatına göre değişir ve spontan hidrolitik reaktivasyonla aynı sırayı izler. Bu şu şekilde olur: Dimetilfosforil-asetilkolinesteraz > dietilfosforil-asetilkolinesteraz > diizopropilfosforil-asetilkolinesteraz gibi. Bundan başka fosforile olmuş asetilkolinesteraz birkaç dakika veya birkaç saat içinde eskiyebilir. Eskime (*aging*) muhtemelen bir alkoks grubunun kaybolmasıyla daha dayanıklı olan monoalkil veya monoalkoksi-fosforil-asetilkolinesteraz oluşmasına bağlıdır. Tersiyer alkoks grubu taşıyan organofosforlu bileşikler sekonder ve pri-



**ŞEKİL 4.** Kolinesteraz reaktivatörlerinin kimyasal yapıları.

mer bileşiklere göre eskimeye daha eğilimlidir. Oksimler daha çabuk hidroliz olan karbamil ester inhibitörlerinin toksisitesini antagone etmede etkisizdir. Pralidoksim zayıf antikolinesteraz aktivite gösterir. Bu yüzden neostigmin ve fizostigmin aşırı dozlarının tedavisinde tavsiye edilmez ve karbaril zehirlenmesinde kontrendikedir.

Oksimler ve hidroksamik asitlerin *in vivo* enzim reaktif edici etkileri en çok nöromusküler kavşakta belirgindir. İletimi tamamen bloke eden bir doz organofosforlu bileşiklerden sonra bir oksimin i.v. enjeksiyonu birkaç dakika içinde motor sinir stimülasyonu cevabını düzeltebilir.

Yüksek doz pralidoksim vb bileşikler kendileri nöromusküler blok ve asetilkolinesteraz inhibisyonu gibi etkiler yapabilirler. Böyle etkiler 1-2 g i.v. doz gibi klinikte tavsiye edilen dozlarda minimaldir. Eğer pralidoksim dakikada 500 mg'dan daha çabuk i.v. yolla verilirse orta şiddette zayıflık, görme bozukluğu, diplopi, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, ve taşikardi yapabilir.

Oksimler karaciğerde metabolize edilir ve parçalanma ürünleri böbreklerle atılır.

**2. Antikolinesteraz Zehirlenmelerinde Profilaksi:** Hayvan deneyleri piridostigminle yapılan ön tedavinin sinir gazları ile oluşan zehirlenmelerde yetmezlikleri ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir. 1990'da Körfez Savaşı sırasında sinir gazlarının savaş ajanı olarak kullanılması beklendiğinden o zaman piridostigmin yaygın olarak ilk defa profilaktik amaçla 8 saatte bir 30 mg oral yolla uygulanmıştır. Bu dozda piridostigmin alkilfosforlu ajanların akut kolinesteraz inhibisyonu ile oluşan periferik etkilerini azaltabilir, ancak kan-beyin engelini geçemediği de unutulmamalıdır.

**3. Gecikmiş Nörotoksitite:** Flor içeren bazı alkil organofosforlu antikolinesteraz ajanlar (DFP, mipafox ve triortokrezilfosfat [TOCP] içeren triaril fosfatlar) gecikmiş nörotoksik etkiler yapar. Bu sendrom, Jamaika zencefilinin içine katkı amacıyla konulan TOCP'nin neden olduğu bir vaka olup, Amerika'da binlerce vakadan sorumlu olduğunun gösterilmesinden sonra dikkat çekmiştir.

Toksik bileşiğe bir kez maruz kalmadan birkaç gün sonra şiddetli nöropati görülmektedir. Başlangıçta duyuusal bozukluk, ataksi, bacaklarda zayıflık ve çabuk yorulma, tendon reflekslerinde azalma, kas seğirmeleri ve fasikülasyonlar görülür. Şiddetli zehirlenmelerde zayıflık haftalar veya aylar içinde tam gevşek paralize dönüşür, sıklıkla da reflekslerin aşırı artmasıyla birlikte spastik paralizi oluşur. Bu fazlar sırasında kaslar önemli ölçüde tahrip olur. İyileşme yıllar sürebilir ve tam olmayabilir.

Geç başlayan nörotoksitenin antikolinesteraz veya diğer kolinesterazların inhibisyonu ile ilgili olmadığı düşünülmektedir. Belirgin demiyelinizasyon sekonder olarak aksonal değişiklikler oluşturmaktadır. Bu olaylar farklı bir esterazın inhibisyonu ve sonuçta lezyona bağlı olarak oluşan bir nörotoksik esteraza bağlanmaktadır. Esteraz-alkilfosfat konjugasyonunun asetilkolinesterazdaki gibi eskimesi hastalığın oluşmasına yol açar. Hiçbir spesifik tedavisi bilinmemektedir. Organofosfatlara uzun süre maruz kalınrsa yaygın nekrotik lezyonlardan kaynaklanan miyopatiler ve son plak hücresel yapısında değişiklikler bulunmuştur.

## Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

- Ehlert FJ. Drugs Affecting the parasympathetic nervous system and autonomic ganglia. *Human Pharmacology Molecular to Clinic* (Brody TM, Larner J, Minneman KP, ed.), 3. Baskı, Mosby, Baltimore, **1998**, s. 101-118.
- Fortuna S, Pintor A, Michalek H. Adaptive processes of the central and autonomic cholinergic neurotransmitter system: Age-related differences. *Life Sci* **1991**, 48: 831-842.
- Harvey RA, Gertner SB, Perper MM (ed.). *Lippincott's Illustrated Reviews Pharmacology*, JB Lippincott Comp., Philadelphia, **1992**, s.35-44.
- Kayaalp SO (ed.). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Cilt 3, 6. Baskı, Feryal Matbaası, Ankara, **1993**, s. 2270-2310.
- Kelly SS, Ferry CB, Bawforth JP, Das SK. Protection against the effects of anticholinesterases on the latencies of action potentials in mouse skeletal muscles. *Br J Pharmacol* **1992**, 107: 867-872.
- Lattin DL. Cholinergic agonists, acetylcholinesterase inhibitors and cholinergic antagonists. *Principles of Medicinal Chemistry*, (Foye WO, Leuke TL, Williams, DA, ed.), 4. Baskı, Williams and Wilkins, Baltimore, **1995**, s. 321-344.
- Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A. *Atlas de Poche de Pharmacologie*, 2. Baskı, Medecine-Sciences Flammarion, Paris, **1998**, s. 98-103.
- Pappano AJ. Cholinoceptor-activating and cholinesterase inhibiting drugs. *Basic and Clinical Pharmacology* (Katzung BG, ed.), 7. Baskı, Appleton & Lange Stamford, **1998**, s. 90-104.
- Porown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists: Antikolinesterase agents. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilma AG, ed.), 9. Baskı, Mcgraw-Hill, New York, **1996**, s. 141-176.
- Rinner I, Schauenstein. The parasympathetic nervous system takes part in the immunoneuroendocrine dialogue. *J Neuroimmunol* **1991**, 34: 165-172.

## Bölüm 2.2C

# Kolinerjik Sistem Üzerine Etkili İlaçlar III: Muskarinik Reseptör Antagonistleri

Levent Üstünes

Muskarinik reseptör antagonistleri asetilkolin ve diğer parasempatomimetiklere karşı verilen yanıtlara aracılık eden muskarinik reseptörleri selektif olarak bloke eden ilaçlardır. Bu ilaçlar muskarinik reseptör bloke edici ilaçlar, anti-muskarinik ilaçlar veya antikolinerjikler olarak da adlandırılırlar. Atropin başta olmak üzere belladon alkaloidleri bilinen en eski muskarinik reseptör antagonistleridir. Bu ilaçların tıbbi kullanımı nörokimyasal ileti kavramının henüz bilinmediği dönemlerde başlamıştır. Günümüzde doğal ya da sentetik yapıda olan çok sayıda muskarinik reseptör antagonisti ilaç vardır. Bu ilaçlar etkileri bakımından atropinle büyük benzerlikler taşırlar.

### GENEL BİLGİLER

Muskarinik reseptör antagonistleri düz kas, kalp kası ve dış salgı bezi hücreleri üzerindeki nöroefektör kavşaklarda, periferik gangliyonlarda ve santral sinir sistemi (SSS)'de bulunan muskarinik kolinerjik reseptörlere bağlanarak asetilkolinin etkilerini antagone ederler. Ancak asetilkolinin nikotinik reseptörler üzerindeki etkilerini çok az bloke edebilirler. Otonomik gangliyonlarda ileti birinci derecede asetilkolinin nikotinik reseptörleri etkilemesine dayanır. Bu nedenle, atropin otonomik gangliyonlarda ancak yüksek dozlarda kısmi bir blok oluşturabilir. Diğer yandan, nöromüsküler kavşakta reseptörlerin hemen hemen bütünü nikotinik tiptedir. Bu nedenle atropin ya da benzeri bir ilacın nöromüsküler kavşakta çok az da olsa bir blok oluşturabilmesi için çok yüksek dozlarda uygulanması gerekir. Bununla birlikte, atropinin kuvaterner amonyum analoglarının nikotinik reseptör bloke edici etkileri daha güçlüdür. Bu ilaçlar sempatik ve parasempatik gangliyon hücrelerinin yanı sıra nöromüsküler kavşaktaki nikotinik reseptörleri de bloke ederler. Bu nedenle, muskarinik blok yaptıkları dozlarda gangliyonlardaki ve nöromüsküler kavşaktaki iletiyle de etkileşebilirler. SSS'deki kolinerjik ileti omurilik düzeyinde ağırlıklı olarak nikotinik, beynin kortikal ve subkortikal düzeylerinde ise hem muskarinik hem de nikotiniktir. Yapılan araştırmalar muskarinik reseptörlerin beyinde yaygın bir dağılım gösterdiğini ortaya koymuştur. Atropin benzeri ilaçların terapötik dozlarda SSS'de yaptıkları

etkilerinin çoğu bunların muskarinik reseptörleri bloke etmelerine dayanır. Bu ilaçlar yüksek ya da toksik dozlarda verildiklerinde SSS'de önce stimülasyon ve sonra bunu izleyen bir depresyon oluştururlar. Kuvaterner bileşikler kan-beyin engelini çok az aşabildikleri için SSS üzerinde etki göstermezler.

### Duyarlılık

Değişik organlarda bulunan parasempatik nöroefektör kavşakların muskarinik reseptör antagonistlerine karşı duyarlılığı farklılık gösterir. Muskarinik reseptör antagonistleri düşük dozlarda salya, bronş salgısı ve terlemeyi inhibe ederler. Daha yüksek dozlarda pupillada dilatasyon<sup>1</sup> ve akomodasyon felci<sup>2</sup> oluştururlar. Yine bu dozlarda kalp

<sup>1</sup>Gözbebeği (pupil) yanıtları iriste bulunan iki ayrı düz kasın kontrolü altındadır. Bunlar pupilla sfinkter kası ve pupilla dilatör kaslarıdır. Pupilla sfinkter kasının kasılması sonucu gözbebeği küçülür ve bu durum "miyozis" olarak isimlendirilir. Pupilla sfinkter kası parasempatik sinir lifleriyle inerve edilmiştir ve bu lifler beyin sapındaki okülomotor sinir çekirdeği ile bulbusun arkasında bulunan siliyer gangliyondaki sinapstan kaynaklanırlar. Pupilla dilatör kasının kasılması gözbebeğinin genişlemesine yol açar ve bu durum "midriyazis" olarak isimlendirilir. Pupilla dilatör kası sempatik liflerle inerve edilmiştir. Bu lifler omuriliğin aşağı servikal segmentlerinden doğarlar ve superior servikal gangliyonunda sinaps yaparlar. Sempatik sinir sisteminin bir bütün olarak aktivasyonu, örneğin korku reaksiyonunda olduğu gibi, çoğu kez pupillaların genişlemesine yol açar. Atropin gibi parasempatolitik ilaçlar pupillaları gevşetirlerken (midriyatik ilaçlar), pilokarpin gibi parasempatomimetik ilaçlar ise pupillaları daraltırlar (miyotik ilaçlar).

<sup>2</sup>Akomodasyon ve Akomodasyon Felci. Gözün optik aygıtı farklı uzaklıklardaki objelerin görüntülerini retinada net olarak oluşturma yeteneğine sahiptir. Bu, göz lensinin şeklinin değiştirilmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkan, refraktif güçteki değişimlerle sağlanmaktadır. Göz uzağı görmeye uyarlandığında, siliyer kas kasılı halde değildir ve elastik lens yassılaştırmış bir durumda bulunmaktadır. Gözün yakını görmeye uyarlandığında, örneğin 5 m'den daha yakındaki objelere bakıldığı zaman, siliyer kas kasılır ve elastik lens daha küresel bir şekle girer. Bu son durumda lensin refraktif gücü yükselmiştir. Siliyer kasın kontraksi-

üzerindeki vagal etkileri bloke ederek kalp hızını artırır. Yüksek dozlar, mesane ve gastrointestinal kanaldaki parasempatik kontrolü inhibe ederek işemenin inhibisyonuna, barsak tonüs ve motilitesinin azalmasına yol açar. Midedeki salgılama ve motilitenin inhibe edilebilmesi için daha da yüksek dozlara gereksinim vardır. Bu nedenle, gerek atropin gerekse atropin benzeri diğer muskarinik reseptör antagonistleri gastrointestinal tonüsü ve gastrik salgılamayı azaltan dozlarda verildiklerinde, kaçınılmaz olarak salya salgısı, göz akomodasyonu ve işemeyi de etkilerler. Çeşitli organlarda muskarinik reseptör antagonistlerine karşı görülen bu duyarlılık farkı, bu yapılarıdaki muskarinik reseptörlerin antagonistlere karşı farklı afinite göstermesinden kaynaklanmaktadır. Çünkü başta atropin olmak üzere parasempatolitik ilaçların pek çoğu muskarinik reseptörlerin beş alt-tipine de belirgin bir selektivite göstermezler. Bu nedenle, çeşitli organlarda muskarinik antagonistlere karşı duyarlılıkta görülen farklılığın temel nedeni, söz konusu organların işlevlerinin parasempatik tonusa olan bağımlılık derecesi ve o organlarda bulunan farklı intramural nöron ve refleksler ile açıklanmaktadır.

### Seçicilik

Atropin muskarinik reseptör antagonisti ilaçların prototipidir. Klinikte kullanılan muskarinik reseptör antagonisti ilaçların çoğunun etkileri kalitatif yönden atropinle yakın benzerlik taşır. Bunların etkileri sadece kantitatif bakımdan atropinden ayrılır. Farmakolojik ve moleküler düzeyde yapılan araştırmalar muskarinik tipteki asetilkolin reseptörlerinin çok sayıda alt tiplerinin bulunduğunu ortaya koymuştur (daha ayrıntılı bilgi için bkz. Bölüm 2.1).

Klinikte halen kullanılmakta olan atropin, skopolamin vd parasempatolitik ilaçların çoğu muskarinik reseptörlerin alt-tiplerine karşı eşit afinite gösterirler ve bu nedenle anti-muskarinik etkileri selektif değildir. M<sub>1</sub>-reseptörlere afinitesi daha yüksek olan pirenzepin de bütünüyle selektif bir ilaç değildir. Selektiflik yan etkilerin önlenmesi veya azaltılması bakımından büyük önem taşımaktadır. Muskarinik reseptörlerin moleküler yapılarının daha ileri düzeyde anlaşılmasına paralel olarak daha selektif antagonistlerin geliştirilmesi kolaylaşacaktır.

### Reseptör Düzeyindeki Etki Mekanizmaları

Muskarinik reseptör antagonisti ilaçlar asetilkolinin kompetitif antagonistlerdir; ancak bunların intrinsik aktiviteleri yoktur. Başka bir ifade ile bunlar muskarinik reseptörlere karşı yüksek afinite göstermelerine karşın reseptörlerle birleştikleri zaman onları aktive edemezler. Nöroefektör

yonu ve buna bağlı olarak lensin refraktif gücü okülomotor sinirler içinde gelen parasempatik lifler tarafından kontrol edilir. Fizyolojik durumda lensin refraktif gücünün değiştirilmesi yani gözün net görmek üzere uyarlanması için gerekli olan uyarı, o anda bakılmakta olan objenin retina üzerindeki görüntüsünün bulanık olmasıdır. Atropin ve skopolamin siliyer kası gevşetirler. Böylece siliyer kasın oluşturduğu halkanın çapı genişler ve lens kenarlarından çekilerek bombeligi ve kırıcılığı azaltılır. Bu şekilde siliyer kastaki gevşemeye bağlı olarak gelişen yakın görmenin bozulması olayına “akomodasyon felci (siklopleji)” adı verilir.

kavşak ve sinapslarda asetilkolin derişimi artarsa, kompetitif antagonizmanın doğası gereği, muskarinik reseptör antagonisti ilaçların oluşturduğu antagonizma ortadan kalkar.

Adifenin ve flavoksat gibi bazı muskarinik reseptör antagonistleri papaverin benzeri etki de gösterirler. Böylece bu ilaçlar bazı düz kaslı yapıları hem muskarinik reseptörlerini bloke ederek (nörotrop etki) hem de doğrudan (müskülotrop) etkileriyle gevşetirler.

### Sınıflandırılmaları

Muskarinik reseptör antagonisti ilaçlar elde edildikleri kaynak ve kimyasal yapılarına göre 3 grupta toplanabilirler. Bu sınıflandırma ve belli başlı muskarinik reseptör antagonisti ilaçlar Tablo 1’de verilmektedir.

## 1. Atropin, Skopolamin vd Belladon Alkaloidleri

### Kaynaklar ve İlaçlar

Belladon alkaloidleri doğada başta *Solanaceae* familyasına ait bitkiler olmak üzere yaygın bir şekilde bulunurlar. *Atropa belladonna* (güzelavratotu) bitkisinde varolan başlıca alkaloid atropin (D,L-hiyosiyamin)’dir. Atropin *Datura stramonium* (tatula) bitkisinde de bulunur. Skopolamin (hiyosin) ise başlıca *Hyoscyamus niger* (banotu) bitkisinde bulunur.

### Kimyasal Yapıları

Atropin ve skopolamin organik ester yapılı bileşiklerdir. Bunlar bir aromatik asit olan tropik asit ile kompleks organik bazlar olan tropin (tropanol) veya skopinin birleşmesi ile meydana gelirler. Skopinin tropinden tek farkı yapısal formülünde 6 ve 7. karbon atomları arasında bir oksijen köprüsü taşımasıdır.

### Tarihçe

Belladon bitkilerinde bulunan belladon alkaloidleri doğal muskarinik reseptör antagonistleridir. Atropin ve skopolamin bunlardan en önemlileridir. Belladon preparatlarının tıbbi kullanımı eski Hint uygarlıklarına değin uzanmaktadır. Roma İmparatorluğu’nun hüküm sürdüğü dönemlerde ve Orta Çağ boyunca *Atropa belladonna* (güzelavratotu) bitkisi bir zehir olarak kullanılmıştır. İtalyan kadınlar gözlerini daha güzel gösterebilmek için bu bitki-den hazırlanan preparatları gözbebeklerini dilate etmek amacıyla kullanmışlardır. Güzel kadın anlamına gelen “belladonna” adı buradan gelmektedir. Günümüzde de moda fotoğrafçıların görsel bir çekicilik sağlamak üzere bu ilaçtan yararlandıkları bilinmektedir. Hindistan’da tatula bitkisinin kök ve yapraklarının yakılması ile oluşan duman solunarak astma tedavisinde kullanılmıştır. İngilizler Hindistan’da gözlemedikleri bu uygulamayı 1800’lerin başlarında Batı tıbbına aktarmışlardır. Belladonun etkilerinin gerçek anlamda incelenmesi 1831’de Mein’in atropini saf olarak izole etmesinden sonra gerçekleşmiştir. 1867’de Bezold ve Bloebaum vagal stimülasyonun kalpte meydana getirdiği etkilerin atropinle bloke edildiğini göstermişlerdir. 1872’de Heidenhain atropinin salya salgılanmasını önleyebildiğini göstermiştir. Günümüze değin çoğu kuvaterner amonyum türevi olan birçok yarı sentetik belladon alkaloidi ile çok sayıda sentetik muskarinik reseptör antagonisti ilaç hazırlanmıştır. Bunların hazırlanmasında gözetilen temel hedef ağız kuruluğu ve midriyazis yapmadan gastrointestinal aktiviteyi değiştirebilen ilaç elde etme çabaları olmuştur.

TABLO 1 . Muskarinik reseptör antagonistleri.

<p><b>1. Belladon alkaloidleri</b>  Atropin (D,L-hiyosyamin)  Skopolamin (L-hiyosin)</p> <p><b>2. Belladon alkaloidlerinin sentetik ve yarı sentetik analogları</b></p> <p><b>2.1. Kuvaterner amin yapılı muskarinik antagonistler</b>  Hiyosin-N-butil bromür  Metantelin bromür  Propantelin bromür  Metskopolamin bromür  Atropin metilnitrat  Homatropin metilbromür  Fenpiverinyum bromür  Tropenzilin bromür  Valetemat bromür  Pipenzolat bromür  Klinidium bromür  Glikopirolat bromür  İpratropiyum bromür  Oksitropiyum bromür  Tiyotropiyum bromür</p> <p><b>2.2. Tersiyer amin yapılı muskarinik antagonistler</b></p> <p><b>Oftalmolojide kullanılanlar</b>  Homatropin hidrobromür  Siklopentolat hidroklorür  Tropikamid</p> <p><b>Parkinsonizm ve ekstrapiramidal yan etkilere karşı kullanılanlar</b>  Benztropin mezilat  Biperiden  Triheksifenidil  Klorfenoksamin hidroklorür  Sikrimin hidroklorür</p> <p><b>Antispazmodikler</b>  Disiklomin hidroklorür  Oksifensiklimin hidroklorür  Flavoksat hidroklorür  Oksibutinin hidroklorür</p> <p><b>3. Selektif muskarinik reseptör antagonistleri</b>  Pirenzepin  Telenzepin  AF-DX 116</p>
--

## Yapı-Aktivite İlişkileri

Atropinin antimuskarinik etkisi için tropin ve tropik asidin oluşturduğu ester yapısının korunması bir zorunluluktur. Çünkü ne tropik asit ne de tropin tek başlarına antimuskarinik etkinlik göstermezler. Aktivite yönünden ester molekülündeki asit kısmında bulunan serbest OH grubunun varlığı da önem taşır. Tropik asidin yerini diğer aromatik asitlerin alması antimuskarinik aktivitenin modifiye olmasına neden olur; ancak aktivitenin bütünüyle ortadan kalkması-

na neden olmaz. Parenteral yoldan verildiklerinde, atropin ve skopolaminin kuvaterner amonyum türevleri hem muskarinik reseptörler hem de gangliyonik blokaj bakımından ana bileşiklerine göre daha güçlüdürler. Bunlar kan-beyin engelini aşamadıklarından SSS'de herhangi bir aktivite göstermezler; oral yoldan absorpsiyonları zayıf ve değişkendir.

Skopolamin L-hiyosindir ve D-hiyosine göre çok daha aktiftir. Atropin ise ekstraksiyon işlemleri sırasında rasemik şekle dönüşür. Böylece D- ve L-hiyosiyaminin eşit orandaki bir karışımından ibaret olan atropinin antimuskarinik aktivitesi hemen hemen bütünüyle doğal L- şekline bağlıdır.

## Etki Mekanizmaları

Atropin ve benzeri bileşikler asetilkolin ve diğer muskarinik agonistlerin kompetitif antagonistlerdir; muskarinik reseptör üzerinde bulunan ortak bir bağlanma noktası için muskarinik agonistlerle yarışır. Atropinin neden olduğu antagonizma kompetitif niteliktedir yani asetilkolin derişimi efektör organ reseptörleri düzeyinde yeteri kadar artırıldığına ortadan kaldırılabilir. Ekzokrin bezler, düz kas, kalp kası, gangliyon ve intramural nöronlar dahil tüm muskarinik reseptörler atropin tarafından bloke edilirler.

## Farmakokinetik Özellikleri

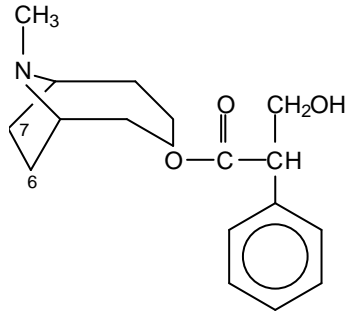
Belladon alkaloidleri gastrointestinal kanaldan hızla absorbe edilirler. Vücudun mukozal yüzeylerine lokal olarak uygulandıklarında da dolaşıma geçebilirler. Sağlıklı cilt dokusundan absorpsiyonları sınırlıdır; ancak kulak arkası cilt dokusundan yeterli düzeyde absorbe edilirler. İn hale edilen muskarinik reseptör antagonistlerinin sistemik absorpsiyonu minimal düzeydedir. Belladon alkaloidlerinin kuvaterner amonyum türevleri oral yoldan çok az absorbe olurlar; bununla beraber bu bileşiklerden göze lokal uygulanan bazıları midriyazis ve siklopleji yapabilirler. Atropinin yarı ömrü yaklaşık olarak 4 saattir; dozun yarısına yakını karaciğerde metabolize edilirken, geri kalan bölümü idrarla değişmeden atılır. Atropin süt de dahil olmak üzere değişik vücut sıvılarında eser miktarda bulunur.

## Farmakodinamik Özellikleri

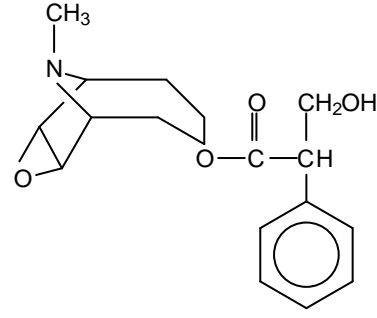
Atropin ve skopolaminin antimuskarinik etkileri kantitatif bakımdan farklılık gösterir. Bu durum özellikle SSS'deki antimuskarinik etkilerinde ortaya çıkar. Atropin klinikte sık kullanılan dozlarında SSS'de hemen hiç bir belirgin etki oluşturmaz. Bunun aksine, skopolamin düşük terapötik dozlarda bile belirgin santral etkiler oluşturur. Bu farklılığın temel nedeni, olasılıkla, skopolaminin kan-beyin engelini daha fazla aşabilmesidir. Atropin SSS'de sınırlı düzeyde etki göstermesi nedeniyle, çoğu olgularda skopolamine tercih edilir.

**SSS:** Atropin terapötik dozlarda (0.5-1 mg) orta düzeyde vagal eksitasyon yapar. Bu eksitasyon medulla ve daha yüksek beyin merkezlerinin stimülasyonundan kaynaklanır. Toksik dozlara çıkıldıkça santral eksitasyon daha belirginleşir; yerinde duramama, huzursuzluk, zihin bulanıklığı, halüsinasyonlar veya deliryum hali ortaya çıkar. Daha yüksek dozlarda, stimülasyonu depresyon izler; felç ve koma





Atropin



Skopolamin

döneminin ardından dolaşım kollapsı gelişir ve solunum bozulur.

Skopolamin terapötik dozlarda normal olarak SSS depresyonu yapar. Bu depresyonun başlıca belirtileri uyusukluk, zihin bulanıklığı, güçsüzlük duyumsama ve hızlı göz hareketlerinin (*rapid eye movements* [REM]) azaldığı rüyasız bir uykudur. Skopolamin öfori de oluşturur ve bu nedenle belli ölçüde suistimal potansiyeli taşıyan bir ilaçtır. Ayrıca, şiddetli ağrı ile seyreden olgularda skopolamin bazen ekzitasyon, yerinde duramama, halüsinasyonlar veya deliryum hali meydana getirebilir. Atropinin ancak toksik dozlarında ortaya çıkan bu ekzitator etkiler, yüksek doz skopolaminle her zaman görülürler.

Belladon alkaloidleri ve benzeri muskarinik reseptör antagonistleri uzun zamandan beri parkinsonizm tedavisi için de kullanılmaktadırlar. Bunlar L-DOPA ile yapılan esas tedavide etkili yardımcı ajanlar olarak kullanılırlar. Antipsikotik ilaç tedavisi sırasında yan etki olarak ortaya çıkan ekstrapiramidal belirtilerin tedavisi için de muskarinik reseptör antagonistlerinden yararlanılmaktadır.

Skopolamin hareket hastalığının önlenmesinde de etkilidir. Bu etkisi olasılıkla korteks ya da vestibüler sistem üzerindeki etkinliğinden kaynaklanmaktadır. Skopolaminin hareket hastalığında kullanılmak için hazırlanmış transdermal preparatları mevcuttur.

Atropin otonomik gangliyonlarda bulunan ve gangliyonik aşırımın modülasyonundan sorumlu olan  $M_1$ -muskarinik reseptörleri bloke eder. Ancak bu reseptörler, nikotinik reseptörler gibi gangliyonik aşırımdan sorumlu olmadıkları için genellikle gangliyon blokajı ortaya çıkmaz. Gangliyonlarda ve kolinerjik nöroefektör kavşaklarda bulunan presinaptik kolinerjik reseptörler (otoreseptörler) de atropin ve benzeri ilaçlar tarafından bloke edilir ve buna bağlı olarak asetilkolin salıverilmesi artabilir.

### 1. Kardiyovasküler Sistem

**Kalp:** Atropinin kalpteki esas etkisi kalbin atış hızını değiştirmesidir. Baskın etkisi taşikardi olmasına rağmen, ortalama klinik dozlarda (0.4-0.6 mg) çoğu zaman geçici bir yavaşlama (paradoksik bradikardi) yapabilir. Bu paradoksik etkinin postgangliyonik parasempatik nöronlarda bulunan  $M_1$ -otoreseptörlerin blokajından kaynaklanabileceği gösterilmiştir. Presinaptik nitelikteki bu reseptörler bloke edildiği zaman asetilkolinin nöronal salıverilmesi artar ve

bu etki antagonistin postsinaptik muskarinik reseptör bloke edici etkisine göre daha güçlü olabilir.

Atropin daha yüksek dozlarda verildiğinde sinoatriyal düğümde bulunan  $M_2$ -reseptörler üzerindeki vagal etkileri bloke ederek taşikardi yapar. i.m. yoldan verilen 2 mg atropin gençlerde kalp atım hızını dakikada 35-40 atım artırır; maksimum kalp atım hızı (örneğin egzersizle ulaşılan maksimum atım hızı) atropinden etkilenmez. Atropinin kalp atım hızı üzerindeki etkisi, vagal aktivitenin güçlü olduğu sağlıklı genç erişkinlerde en belirgin durumdadır. Çocuk ve yaşlılarda kalp atım hızında yüksek dozlarda bile belirgin bir artış yapmayabilir. Atropin sıklıkla kardiyak aritmilere neden olabilir; ancak bunlar önemli kardiyovasküler belirtiler oluşturmazlar.

Skopolamin kalp atım hızını düşük dozlarda (0.1-0.2 mg) atropine göre daha fazla azaltır. Daha yüksek dozlarda, başlangıçta kalp atım hızı kısa bir süre için artar; daha sonra ya normale döner ya da bradikardi gelişir. Böylece, başlangıçtaki kısa dönem dışında gözde etki oluşturan skopolamin dozları kalp hızında artışa neden olmazlar. Atropin ise gözü etkilediği dozlarda taşikardi de oluşturur.

İrritan buharların solunması, karotid sinüs uyarılması, gözyuvarları üzerine bası uygulanması, peritoniyal stimülasyon veya kardiyak kateterizasyon esnasında yapılan kontrast boya injeksiyonu gibi bazı durumlar refleks vagal kardiyak yavaşlamaya yol açarlar. Atropin, yeterli dozlarda verildiğinde refleks yolla oluşan vagal kardiyak yavaşlama veya asistoli olgularının bir çok tipini ortadan kaldıracaktır. Atropinle kalp üzerindeki vagal etkinliğin kaldırılması atriyoventriküler (AV) iletimi hızlandırır. Atropin AV düğümün fonksiyonel refrakter periyodunu da kısaltır; bu nedenle atriyal fibrilasyon ya da flateri olan hastalarda ventrikül atım hızında artış yapabilir. Vagal aktivitenin etiyolojik bir faktör olarak rol oynadığı (dijital toksisitesi gibi) bazı ikinci derece kalp bloğu olgularında (örneğin Wenckebach AV bloğu) atropin, bloğun derecesini azaltabilir. Atropin, tam kalp bloğu olan hastaların bazılarında idiyoventriküler hızı artırırken, diğerlerinde stabilize edebilir. Atropin ve skopolamin ağır sinüs ya da nodal bradikardisi veya AV bloğu olan erken dönemdeki miyokard infarktüsü hastalarda klinik tabloyu düzeltebilirler.

**Dolaşım:** Damar yataklarının büyük bölümü kolinerjik inervasyondan yoksun olduğu için, atropin ve diğer mus-

karinik bloke edici ilaçların dolaşım üzerindeki etkileri çok azdır. Sadece çizgili kaslardaki damar yataklarında sempatik inervasyon kolinerjiktir ve bunun da normal damar tonüsünün düzenlenmesinde önemli bir katkısı yoktur. Bu nedenle atropin klinikte kullanılan dozlarda tek başına uygulandığında kan basıncında belirgin bir değişiklik yapmaz.

Atropin, klinik dozlarda, kolin esterlerinin neden olduğu periferik vazodilatasyonu ve kan basıncındaki ani düşmeyi bütünüyle ortadan kaldırır. Bu atropinin damarlarda endotel hücrelerinde bulunan muskarinik reseptörleri antagonize etmesine bağlı olarak ortaya çıkan bir etkidir.

Atropin toksik düzeylerde ve bazen de terapötik olarak kullanılan dozlarda, özellikle utanma bölgesi (yüz, boyun ve göğsün üst kısımları) başta olmak üzere belirgin vazodilatasyon oluşturur. Buna "atropin kızarması (atropin *flushing*)" adı verilir ve atropinin terlemeyi inhibe etmesine bağlı olarak ortaya çıkan vücut sıcaklığının yükselmesini ısı yayarak kompanse etmeye yönelik bir reaksiyondur. Atropin kızarmasında atropinin histamin salıverici etkisinin de rolü vardır.

**2. Solunum Sistemi:** Parasempatik sinir sistemi bronkomotor tonüsün düzenlenmesinde temel rol oynar. Çok değişik uyarılar bronkokonstriksiyona katkıda bulunan parasempatik aktivitede artışa yol açabilir. Vagus sinirine ait sinir lifleri solunum yolu duvarında yerleşik parasempatik gangliyonlarla sinaps yapar ve burada bulunan nikotinik ve M<sub>1</sub>-muskarinik reseptörleri aktive eder. Kısa postgangliyonik liflerin ucundan salıverilen asetilkolin ise solunum yolu düz kasında bulunan M<sub>3</sub>-muskarinik reseptörleri etkiler. Trakea ve bronş mukozasında bulunan sıvı ve mukus salgılayan bezler de parasempatik inervasyona sahiptirler ve esasen M<sub>3</sub>-reseptörleri ile donatılmışlardır. Atropin vd antikolinerjikler parasempatik kasıcı tonüsü önleyerek hafif bronkodilatasyon yaparlar. Ancak bu etkilerinin zayıflığı ve bronş mukozasında kuruma yapmaları nedeniyle bronkiyal astma tedavisinde kullanılmazlar. Günümüzde adrenerjik ilaçlar ve metilksantinler bronkodilatör olarak tercih edilen ilaçlardır. Ancak yapısal bakımdan metilatropine benzeyen parasempatolitik bir ilaç olan ipratropiyum bromür, solunum yolu hastalıklarında antikolinerjik tedavi yaklaşımını gündeme getirmiştir. İpratropiyum bromür astmalı hastalarda aeresol şeklinde, inhalasyon yoluyla bronkodilatör olarak kullanılmaktadır.

Belladon alkaloidleri burun, ağız, farenks ve bronşlarda salgıları inhibe ederek solunum yolu mukozasında kuruma meydana getirirler. Bu etkileri aşırı salgı durumunda daha da belirgindir. Atropin ve skopolamin bu etkileri nedeniyle preanestezik medikasyonda kullanılırlar. Bu ilaçların genel anestezisi esnasında larengospazm oluşumunu azaltıcı etkileri, yine refleks larengospazma yol açabilen solunum yolu salgılarını inhibe etmelerine dayanır. Bununla birlikte, mukoza salgısının azaltılması ve mukosilyer transportun inhibisyonu gibi yan etkiler solunum yolu hastalığı olan kimselerde istenmeyen yan etkilerdir.

Muskarinik antagonistler metakolin ve antikolinesteraz ajanlar gibi parasempatomimetik ilaçların neden olduğu bronkokonstriksiyona karşı özellikle etkilidirler. Bu ilaçlar, histamin, bradikinin veya prostaglandin F<sub>2α</sub> ile oluşturulan bronkokonstriksiyonu da kısmen antagonize

ederler; bu durum sözkonusu ajanların neden olduğu bronş refleksle-rinde parasempatik eferent sinirlerin rol oynayabileceğini gösterir. Astma krizi esnasında salıverilen inflamatuvar mediyatörlerin dolaylı bronkokonstriktör etkilerini inhibe etme yetenekleri, antikolinerjik ilaçların astma tedavisinde β-adrenerjik agonist ilaçlarla birlikte kullanılmalarının esa-sını oluşturur.

**3. Gastrointestinal Kanal:** Muskarinik reseptör antagonistlerinin mide-barsak üzerindeki etkilerine olan ilgi bu ilaçların gastrointestinal hastalıklarda antispazmodik ajanlar olarak ve peptik ülser tedavisinde kullanılmalarına neden olmuştur. Atropin gastrointestinal kanalda asetilkolin vd parasempatomimetik ajanların bütün etkilerini antagonize etmesine rağmen, vagal uyarıları bütünüyle antagonize edemez. Bu farklılık özellikle atropinin barsak motilitesi üzerindeki etkilerinde belirgin olarak görülür. Bunun nedeni barsak motilitesinin sağlanmasında postgangliyonik kolinerjik liflerin yanı sıra kolinerjik olmayan intramural nöronların da görev yapmasıdır. Enterik pleksustan kaynaklanan bu nöronlar 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) ve dopamin de dahil olmak üzere çok sayıda farklı nörotransmitterleri kullanırlar. Atropinin terapötik dozları gastrointestinal hormona veya kolinerjik olmayan nörohumoral transmitterlere bağlı yanıtları engelleyemez; bu nedenle muskarinik reseptörler atropinle bloke edilmesine rağmen, intramural nöronlardan salıverilen bu maddeler barsak motilitesini etkilemeye devam ederler. Benzer şekilde, vagal aktivite, gastrinin neden olduğu histamin salıverilmesini ve gastrin asit salgılamasını modüle ederken, gastrin vagal tonüsten bağımsız olarak etki gösterir. Ayrıca, atropin ve benzeri ilaçlar, mide asit salgısını inhibe etdikleri dozlarda pekçok yan etkiye de yol açarlar. Bu nedenle, günümüzde atropin ve diğer selektif olmayan asit salgılama inhibitörleri, yerlerini selektif etkili histaminin H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri ile M<sub>1</sub>-selektif muskarinik reseptör antagonistlerine bırakmışlardır.

**Salgılama:** Tükürük salgısı muskarinik reseptör antagonistleri tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilir. Bunun sonucunda ağız kuruluğu (kserostomi) oluşur; konuşma ve yutma zorlaşabilir.

Muskarinik reseptör antagonistleri mide asit salgısını da azaltırlar. Açlık (sindirim dışı) asit salgılaması bu ajanlar tarafından çok belirgin olarak veya bütünüyle bloke edilir. Ancak bu blokaj peptik ülserli hastalarda daha zayıftır. Pşşik, gastrik ve intestinal dönemlerdeki asit salgılanmasını ise fazla inhibe etmezler. H<sup>+</sup> iyon derişiminin yanı sıra salgılanan HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> derişimini de azalttıkları için asit derişiminde fazla azalma yapmazlar. Mide mukozasının musin ve proteolitik enzimleri salgılayan hücreleri asit salgılayan hücrelerle karşılaştırıldığında bunlar üzerindeki vagal etkinin daha güçlü olduğu görülür. Bu nedenle atropin ve skopolamin musin ve pepsin salgılayan hücreleri, asit salgılayan hücrelere göre daha fazla inhibe ederler. Kolinerjik ajanların neden olduğu asit salgılanması da alkaloidler tarafından bütünüyle bloke edilir.

**Motilite:** Atropin ve skopolamin gastrointestinal kanalın motilitesini önemli ölçüde etkilerler. Bu durum barsakların esasen parasempatik motor kontrol altında olduğunu;

sempatik inervasyonun barsak tonüs ve motilitesinin düzenlenmesindeki öneminin daha az olduğunu yansıtır. Parasempatik sinirler tonüs ve motiliteyi artırıcı ve sfinkterleri gevşetici etki yaparlar. Böylece barsak içeriğinin ilerleyişini kolaylaştırıcı yönde etkinlik gösterirler. Bununla birlikte, barsaklarda motiliteyi parasempatik kontrolden bağımsız olarak modüle eden karmaşık bir intramural sinir pleksusu da vardır (bkz. Bölüm 2.1).

Gerek sağlıklı gerekse gastrointestinal hastalığı olan kimselerde tam terapötik dozlarda verilen atropin mide, duodenum, jejunum, ileum ve kolonun motor aktivitesini çok belirgin bir şekilde inhibe eder. Nispeten yüksek dozlarda ortaya çıkan bu inhibisyonun en karakteristik özelliği peristaltik kasılmaların tonüs, genlik ve frekansının azalmasıdır. Atropin parasempatomimetik ilaçların ve antikolinesteraz ajanların gastrointestinal kanalda meydana getirdiği aşırı motor aktiviteyi etkin bir şekilde bloke edebilir.

### 5. Diğer Düz Kaslar

**Üriner Kanal:** i.v. olarak verilen atropin (1.2 mg) böbrek pelvis ve kaliksini, ureterleri ve mesaneyi gevşetir. Atropin, ureter ve mesanedeki kasılmaların normal tonüs ve genliğini azaltır; ilaca bağlı olarak ortaya çıkan üretral tonüs artışını çoğu zaman ortadan kaldırabilir.

**Safra Kanalı:** Atropin, insanlarda safra kesesi ve safra kanallarında hafif antispazmodik etki gösterir. Ancak nitritler bu bakımdan atropine göre çok daha fazla etkilidirler. Atropinin safra kanalı spazmlarında bir antispazmodik ajan olarak tek başına kullanılması uygun değildir.

**Uterus:** Uterus düz kası parasempatik liflerle inerve edilmesine rağmen, kolinerjik uyarıların uterus kasılmaları üzerindeki etkileri değişkenlik gösterir. Bu nedenle atropin ve skopolaminin insan uterusunda genellikle pek önemli etkileri yoktur. Plasenta engelini aşabilirler, ancak fötüs üzerinde toksik etkileri yoktur ve yenidoğanda solunum depresyonuna yol açmazlar.

**6. Ter Bezleri ve Vücut Sıcaklığı:** Ter bezlerine giden sinirler anatomik olarak sempatik sinir sisteminden kaynaklanmalarına rağmen, bunların postgangliyonik lifleri kolinerjiktir. Atropin ve skopolamin düşük dozlarda ter bezlerinin aktivitesini inhibe ederler. Cilt sıcak ve kuru bir hal alır. Terleme vücut sıcaklığını yükseltecek düzeyde deprese olabilir (hipertermi). Ancak bunun olabilmesi için yüksek dozlara çıkılması veya içinde bulunulan ortamın sıcaklığının yüksek olması gerekir. Bebeklerle küçük çocuklarda belladon alkaloidlerinin pek yüksek olmayan dozları bile "atropin ateşi"ne yol açabilir. Atropinle zehirlenen bebeklerde vücut sıcaklığı 43° C'ye kadar yükselebilir. Çevresel sıcaklık yüksek olduğu zaman terlemenin bastırılması ateşin yükselmesine önemli katkıda bulunur.

**Muskarinik Reseptör Antagonistleri vd Antikolinerjik Ajanlara Bağlı Zehirlenme:** Belladon alkaloidlerinin veya atropin benzeri etkiye sahip diğer gruplardan ilaçların kazayla ya da kasıtlı olarak yutulmaları zehirlenme olgularının esas nedenini oluşturur. Histamin H<sub>1</sub>-reseptör blokörleri, fenotiazinler ve trisiklik antidepresan ilaçların çoğu muskarinik reseptör bloke edici aktivite gösterir. Bunlar yeteri kadar yüksek dozlarda alındıklarında atropin zehirlenmesine benzeyen zehirlenme sendromlarına yol açarlar.

Trisiklik antidepresanlar içinde protriptilin ve amitriptilin muskarinik reseptör antagonisti etkinliği en güçlü olan ajanlardır. Bu ilaçlar terapötik olarak oldukça yüksek dozlarda kullanıldıkla-

rından klinikte antimuskarinik yan etkileri sık görülür. Diğer yandan, antidepresanlar intihar amacına yönelik olarak da sık kullanılan ilaçlardır. Bu durum zehirlenme yönünden bir diğer tehlikeyi oluşturur. Daha yeni antidepresan ilaçların ve 5-HT<sub>2</sub>'ye selektif *re-uptake* inhibitörlerinin antikolinerjik etkilerinin daha az olması bu yönden bir şanstır. Bebekler ve küçük çocuklar atropin vb ilaçların toksik etkilerine karşı özellikle duyarlıdır. Gerçekten de, çocuklarda görülen zehirlenme olgularının çoğu atropin benzeri ilaçların oftalmolojik amaçla kullanım sırasında ortaya çıkar. Bu olgularda sistemik absorpsiyon, ya ilacın nazolakrimal kanala girmesinden sonra nazal mukozadan ya da yutulmasına bağlı olarak gastrointestinal kanaldan olur. Atropinli göz damlalarının kullanımından sonra bazı yetişkinlerde periferik belirtiler olmaksızın deliryum ve psikozlar bildirilmiştir. Diyare tedavisinde kullanılan difenoksilat-atropin kombinasyonunun yetişkinlerde zehirlenme olgularına yol açtığı literatürde sıklıkla bildirilmiştir. Hareket hastalığına karşı kullanılan transdermal skopolamin preparatları özellikle çocuk ve yaşlılarda toksik psikozlara neden olabilirler. Belladon alkaloidlerini içeren meyva ve tohumların yutulması da ciddi zehirlenmelere yol açar. *Atropa belladonna* vd bazı *Solanaceae* familyası bitkileri ülkemizde de yetişirler ve bu durum zehirlenmelere yol açma potansiyeli bakımından önem taşır.

Atropin ve skopolamin zehirlenmeleri nadiren ölümle sonuçlanır. Ancak çocuklarda 10 mg veya daha düşük dozlar bile ölümle sonuçlanan zehirlenme olgularına yol açabilir. Skopolamine karşı gelişen idiyosenkrazi reaksiyonları atropine göre daha yaygındır; bazen mutad terapötik dozlar bile ciddi belirtilere yol açabilir.

Zehirlenmede ilk belirti ağız, boğaz ve ciltte kuruluksur. Terleme inhibe olmuştur. Kişi susuzluk duyumsar. Daha sonra taşikardi, çarpıntı ve gözde belirtiler ortaya çıkar. Midriyazis ve buna bağlı olarak fotofobi gelişir. Yakın görme siklopleji nedeniyle bozuktur. Doz artıkça (5 mg'ın üstü) bu belirtiler giderek şiddetlenir. Cilt kuru, sıcak ve kızarmış durumdadır. Ağız kuruluğuna bağlı konuşma ve yutma güçlüğü vardır. İşeme güçlüğü gelişir ve barsaklarda peristaltizm inhibe olur. 10 mg'ı aşan dozlarda toksik psikoz ve nörolojik belirtiler ortaya çıkar. Örneğin göze atropin damlatılmasının ardından deliryum, görsel nitelikli halüsinasyonlar şeklindeki bu belirtiler bazen çok daha düşük dozlarda da görülebilirler. Çok yüksek dozlarda depresyon ve dolaşım kollapsı olur; kan basıncı düşer, solunum yetersiz hale gelir. Felç ve koma içinde geçen bir dönemin ardından solunum felcine bağlı ölüm görülür.

Parasempatik sinirlerle inerve edilen organlarda görülen yaygın felçler atropin zehirlenmesi teşhisi konulması yönünden önemlidir. Teşhisin doğrulanması için bir antikolinesteraz ilaç olan fizostigmin i.m. yoldan 1 mg dozunda injekte edilebilir. Eğer tipik olarak aşırı salya akması, aşırı terleme ve barsaklarda hiperaktivite belirtileri ortaya çıkmazsa atropin veya benzeri bir ilaç zehirlenmesi ile karşılaşıldığı hemen hemen kesinlik kazanır. Zehirlenme ağız yoluyla olmuşsa ilk alınacak önlem absorpsiyonun engellenmesine veya geciktirilmesine yönelik olmalıdır. Semptomların önlenmesi için yavaş i.v. injeksiyonla 1-4 mg fizostigmin verilir; bu doz çocuklar için 0.5 mg'dır. Böylece yüksek dozlarda atropinin neden olduğu deliryum ve koma ile periferik belirtiler hızla ortadan kalkar. Ancak fizostigmin hızlı metabolize olduğu için zehirlenme belirtileri 1-2 saat içinde yeniden gelebilirler. Bu nedenle fizostigmin dozlarının 1-2 saatte bir tekrarlanması gerekir. Psikik eksitasyon ve konvülsiyonlara karşı en uygun ajan i.v. yoldan verilen diazepamdır. Bazı olgularda yapay solunum gerekebilir. Hipertermiye karşı, özellikle çocuklarda, dışarıdan soğuk su veya su-alkol karışımı ile kompres uygulanabilir. Mukozaların kurumasından kaynaklanabilecek ülserasyon ve infeksiyona karşı gerekli önlemler alınır.

## 2. Belladon Alkaloidlerinin Sentetik ve Yarı Sentetik Analogları

### 2.1. Kuvaterner Amin Yapılı Muskarinik Reseptör Antagonistleri

Kuvaterner muskarinik reseptör antagonistleri ile belladon alkaloidleri arasında farmakolojik özellikleri bakımından bazı farklar vardır. Kuvaterner amonyum yapısı taşıyan bileşikler oral yoldan zayıf oranda ve değişken bir şekilde absorbe olurlar. Konjonktivadan absorpsiyonları da zayıftır. Bu nedenle oftalmolojide pek kullanılmazlar. Kan-beyin engelini aşamadıklarından genel olarak santral etkilerden yoksundurlar. Etki süreleri çoğunda belladon alkaloidlerine göre daha uzundur; dağılım ve atılmaları hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Muskarinik reseptörlerin yanı sıra, sempatik ve parasempatik gangliyonlardaki nikotinik reseptörleri de bloke ederek gangliyonlardaki impuls aşırımını kısmen bloke ederler. Bu etkileri nedeniyle postural hipotansiyon, idrar retansiyonu ve erkeklerde impotens gibi yan etkilere yol açarlar. Kuvaterner amonyum türevi muskarinik reseptör antagonistleri nöromusküler kavşakta kürar-benzeri (kompetisyonlu) blok yaparlar. Bu nedenle, bu ilaçlarla meydana gelen zehirlenme olgularında kürar-benzeri etkiye bağlı solunum felci gelişebilir. Klinikte kuvaterner amonyum türevi ilaçların gastrointestinal sistemde göreceli olarak daha güçlü etkinlik gösterdikleri ve gastrointestinal hastalıkların tedavisinde kullanılan dozlarına diğer ajanlara göre hastaların daha iyi tahammül gösterdiği yönünde bir izlenim vardır. Bu gangliyon blokajı yapıcı etkilerine dayanılmaktadır. Bununla birlikte, bu ilaçların çoğu gastrik salgılama ve motiliteyi atropinin yaptığı gibi ancak diğer yerlerdeki muskarinik reseptörleri de bloke ettikleri yüksek dozlarda kontrol edebilirler. Geçmişte bu ilaçların bir kısmı peptik ülser tedavisinde kullanılmış olmakla birlikte, günümüzde bu endikasyonda kullanımları çok sınırlıdır.

#### Hiyosin-N-Butil Bromür

Skopolaminin kuvaternerizasyonu ile elde edilen, N-butil-skopolamin bromür yapısında yarı-sentetik bir ilaçtır. Oral yoldan absorpsiyonu yetersizdir; bu nedenle daha çok parenteral yoldan kullanılır. Güçlü bir antispazmodiktir. Gastrointestinal kanaldaki spazm ve hiperomotilitede, safra ve böbrek koliklerinde kullanılabilir. Ayrıca uterus düz kasını da gevşetebilir; bu etkisi nedeniyle dismenore ve uterusun diğer spastik olgularında kullanılabilir. Oral yoldan günde 4 kez 20 mg dozunda verilebilir. i.m. veya i.v. yoldan yine 20 mg dozunda uygulanabilir; bu doz bir günde 2-3 kez tekrarlanabilir.

#### Metantelin Bromür

Gastrointestinal kanalda güçlü antispazmodik etki yapar. Bu etkisi atropinden daha güçlü ve daha uzun sürelidir. Güçlü gangliyon bloke edici etkisi de vardır. Terapötik dozu 50-100 mg olup etkisi 6 saat kadar devam eder.

#### Propantelin Bromür

Metanteline göre 2-5 kat daha güçlü bir ilaçtır. Gastrointestinal kanalın alt-bölümlerinde ortaya çıkan spazmlara (pilor spazmı, safra ve üretra spazmları gibi) karşı kullanı-

lır. Sentetik antimuskarinik ilaçlar arasında en yaygın kullanılanlardan biridir. Mutad başlangıç dozu ağızdan günde 3 kez 15 mg'dır. Doz daha sonra hastanın gereksinimine göre ayarlanır. *Enuresis nocturna*'ya karşı gece yatarken 15-45 mg dozunda verilebilir. Propantelin hiperhidroz (aşırı terleme) tedavisinde de kullanılabilir.

#### Metskopolamin Bromür

Hiyosin metil bromür yapısındadır. Gastrointestinal kanaldaki spazmların tedavisinde kullanılır. Hiperhidroz ve pityalizm (aşırı salya salgılanması) tedavisinde de yararlanılan bir ilaçtır. Mutad dozu günde 3 kez yemeklerden yarım saat önce 2.5-5 mg'dır; bu doz gerektiğinde yatarken tekrarlanır. Oral yoldan ilaç verilemeyen durumlarda, s.c. ve-ya i.m. yoldan 6-8 saatte bir 0.25-1 mg verilebilir.

#### Atropin Metilnitrat

Esasen bebeklerin pilor spazmları ile konjenital hipertrofik pilor stenozu olgularının tedavisi için kullanılır. Ayrıca astma ve saman nezlesinin tedavisi için kullanılan kombine sprey çözeltilerin içeriğine girer. Dozu 1-2 mg'dır. Konjenital hipertrofik pilor stenozu olan bebeklere beslemeden yarım saat önce 0.2-0.6 mg dozunda verilir.

#### Homatropin Metilbromür

Oral yoldan gastrointestinal spazmların tedavisi için kullanılır. Dozu günde 4 kez 2.5-5 mg'dır.

#### Fenpiverinyum Bromür

Etki gücü atropine eşittir. Analjezik-antispazmodik etkili kombine müstahzarların içeriğinde yer alır. Papaverin-benzeri düz kas gevşetici bir ilaç olan pitofenon hidroklorür ve bir analjezik olan dipiron ile kombine müstahzarları buna örnek oluşturur. Bu kombine müstahzar oral veya rektal yoldan günde 1-4 kez 0.1 mg dozunda verilir. Parenteral yoldan 6-8 saatte bir i.m. olarak 0.04-0.1 mg dozunda injekte edilebilir. i.v. yol dipirona bağlı kolaps yapma riski nedeniyle tavsiye edilmez.

#### Tropenzilin Bromür

Antispazmodik olarak kullanılır. Oral yoldan günde 2-3 kez 30-60 mg dozunda verilir. Parenteral dozu s.c. veya i.m. yoldan 10-20 mg'dır. Supozituar şekilleri de vardır.

#### Valetamat Bromür

Mide-barsak spazmları, spastik konstipasyon, *enuresis nocturna* ve dismenore tedavisinde kullanılır. Dozu oral yoldan günde 3 kez 10-20 mg'dır. Rektal ve parenteral yoldan da kullanılabilir.

#### Pipenzolat Bromür

Mide hipersekresyon ve motilitesi ile düz kaslı organların spazm ve ağrılarında kullanılır. Oral yoldan günde 3 kez 5 mg ve gece yatarken 5-10 mg verilir.

## Klinidyum Bromür

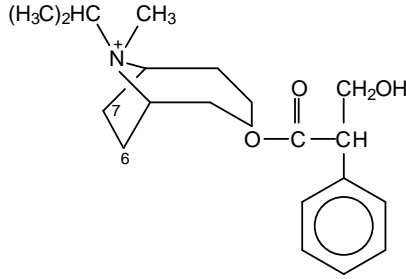
Antispazmodik etkilidir. Anksiyolitik bir ajan olan klordiazepoksit ile kombine müstahzarları gastrointestinal ve üriner sistem spazmları gibi olguların tedavisi için kullanılır.

## Glikopirolat Bromür

Preanestezik medikasyon için i.m. yoldan kullanılır.

## İpratropiyum Bromür, Oksitropiyum Bromür, Tiyotropiyum Bromür

Atropinin N atomuna bir izopropil grubunun katılmasıyla elde edilen kuvaterner amonyum yapıları bir ilaçtır. Benzer bir ilaç skopolaminin kuvaterner türevi olan oksitropiyum bromürdür. Bu ailenin en son geliştirilen ve en bronkoselektif üyesi ise tiyotropiyum bromürdür. Bu son ilacın etkisi daha uzun süreli olup klinik araştırmaları halen devam etmektedir.



Ipratropiyum

Parenteral yoldan verildiğinde ipratropiyum bromür aynı yolla verilen atropinle benzer etkiler oluşturur; bronkodilatasyon, taşikardi ve salya inhibisyonu yapar. İpratropiyum bu etkiler bakımından atropinden biraz daha güçlü olsa da santral etkiler göstermez ve diğer kuvaterner amonyum yapıları muskarinik reseptör antagonistlerinin yaptığı gibi, gangliyonik aşırımı daha güçlü bir şekilde inhibe eder. İpratropiyum ile ilgili beklenmeyen ve terapötik bakımdan önemli bir özellik, atropinin inhibitör etkisinin aksine, mukosilyer transport üzerinde herhangi bir anlamlı etkisinin olmamasıdır. Bu farklılık lokal veya parenteral verilmeden sonra da görülür ve nedeni bilinmemektedir. Bu nedenle, solunum yolları hastalığı olan kimselerde ipratropiyumun kullanılması atropin kullanıldığında görüldüğü gibi solunum yolunun alt bölümlerinde salgı birikimine yol açmaz ve  $\beta$ -adrenerjik agonistlerin yaptığı mukosilyer transporttaki artışı antagonize etmez.

Çözeltileri inhale edildiğinde ipratropiyumun etkileri hemen hemen bütünüyle ağız ve solunum yollarıyla sınırlı kalır. Önerilen dozun birkaç katı yüksek dozda verildiğinde bile kalp atım hızı, kan basıncı, mesanenin işlevi, göziçi basıncı ve pupillalarda önemli herhangi bir değişiklik olmaz. Bu seçicilik ilacın akciğer ve gastrointestinal kanaldan çok yetersiz bir düzeyde absorbe edilmesinden kaynaklanır. İpratropiyumun oluşturduğu bronkodilatasyonun düzeyi parasempatik tonüsün düzeyini yansıtır. Sağlıklı kimselerde ipratropiyum inhalasyonu kükürt dioksit, ozon

ve sigara dumanı gibi uyaranların neden olduğu bronko-konstriksiyona karşı tam bir koruma sağlar. Ancak, bronşlarında aşırı duyarlılık olduğu belirlenen astmalı kimselerde bu koruma daha zayıftır. Bunun nedeni astmada histamin, bradikinin, prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , 5-HT ve lökotrienlerin ağırlıklı rollerinin olmasıdır. İpratropiyum klinikteki başlıca kullanımı kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisidir; astmatik hastaların büyük bölümünde zayıf etkilidir. İpratropiyum maksimum etkisini inhalasyondan 30-90 dakika sonra gösterir; bu etki 4 saat kadar devam eder.

Tiyotropiyum, ipratropiyum ile aynı özellikleri taşır. Ancak muskarinik reseptörlerden ayrılması çok yavaş olduğundan uzun süreli ve daha kalıcı bronkodilatasyon oluşturur.

## 2.2. Tersiyer Amin Yapılı Muskari-nik Reseptör Antagonistleri

Bunlar sentetik olarak elde edilen tersiyer amin yapısında ajanlardır.

### 2.2.1. Oftalmolojide Kullanılanlar

Bu ajanlar etki sürelerinin kısalığı nedeniyle atropin ve skopolamine tercih edilirler.

### Homatropin Hidrobromür

Midriyatik olarak kullanılır. Etkisinin hızlı ve kısa süreli olması ve fizostigminle kontrol altına alınabilmesi nedeni ile teşhis amaçlı kullanımda atropine tercih edilir. %2'lik çözeltisi göz damlası olarak kullanılır. Mutad dozu 10 dakika arayla 3 kez bir damladır. Çocuklarda güvenilir bir sikloplejik ajan değildir.

### Siklopentolat Hidroklorür

Göz damlası halinde sikloplejik ve midriyatik olarak kullanılır. Atropine göre daha hızlı ve kısa süreli bir etki yapar. Maksimum etkisi 30-60 dakika içinde görülür ve 24 saat sürer. %0.5, 1 ve 2'lik çözeltileri mevcuttur.

### Tropikamid

En kısa etki süreli sikloplejik ve midriyatik ilaçtır. %0.5'lik çözeltisinden 2 damla 15 dakika içinde gelişen ve 8 saat kadar devam eden midriyazis oluşturur. %0.5 ve 1'lik çözeltileri vardır.

## 2.2.2. Parkinsonizm ve Ekstrapiramidal Yan Etkilere Karşı Kullanılanlar

Tersiyer amin yapıları muskarinik reseptör antagonistleri SSS'ye girebilirler ve bu nedenle parkinsonizm belirtileri ile antipsikotik ilaçların neden olduğu ekstrapiramidal yan etkilerin tedavisi için kullanılırlar. Bu grup ilaçlar hakkında daha detaylı bilgi Bölüm 4.7'de verilmektedir. Burada bazılarını kısaca değinilecektir.

### Benzotropin Mezilat

Atropin-benzeri etkilerin yanısıra antihistaminik ve lokal etkileri de vardır. Oral yoldan mutad başlangıç dozu 0.5-1 mg'dır; bu doz optimum etki elde edilene değin, 5-6 günde

bir kademeli olarak 500 µg artırılır. Optimum dozu günde 2-6 mg civarındadır. Aynı dozlar i.m. ve i.v. yoldan da verilebilir.

## Biperiden

Oral veya parenteral yoldan parkinsonizm ve antipsikotik ilaçların neden olduğu ekstrapiramidal semptomların tedavisinde kullanılır.

## Triheksifenidil Hidroklorür, Klorfenoksamin Hidroklorür, Sikrimin Hidroklorür

Parkinsonizm ve ekstrapiramidal yan etkilere karşı kullanılan diğer ilaçlardır.

### 2.2.3. Antispazmodik Olarak Kullanılanlar

#### Disiklomin Hidroklorür

Hem atropin-benzeri hem de papaverin-benzeri doğrudan düz kas gevşetici etkileri vardır. Lokal anesteziye etki de gösterir. Safra yolu, gastrointestinal kanal ve üriner kanal spazmlarında kullanılır. Mide ve duodenum ülserlerinin tedavisinde de antasitlerle kombine olarak kullanılmıştır. Dozu günde 3-4 kez 10-20 mg'dır. i.m. yoldan 20 mg verilebilir.

#### Oksifensiklimin Hidroklorür

Periferik etkileri bakımından atropinden zayıf fakat daha uzun etkilidir. Gastrointestinal kanalın spazmlarının tedavisinde kullanılır. Dozu 12 saatte bir 5-10 mg'dır.

#### Flavoksat Hidroklorür

Özellikle üriner sistemin spazmlarında tercih edilen anti-spazmodik etkili bir ilaçtır. Papaverin benzeri etkisi de vardır. Dozu günde 3 kez 200 mg'dır.

#### Oksibutinin Hidroklorür

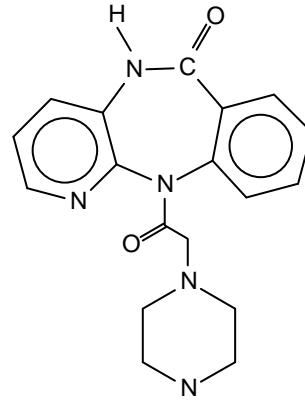
Üriner sistem spazmlarının semptomatik tedavisi için kullanılır. Dozu günde 2-4 kez 5 mg'dır.

### 3. Selektif Muskarijik Reseptör Antagonistleri

#### Pirenzepin Dihidroklörür

Yapısal olarak imipramine benzeyen trisiklik bir ilaçtır. Diğer parasempatolitik ilaçların aksine, M<sub>2</sub>- ve M<sub>3</sub>-reseptörler üzerindeki etkinliği düşük, buna karşılık esasen nöronlar üzerinde bulunan M<sub>1</sub>-reseptörler üzerindeki selektiflik ve etkinliği yüksektir. Diğer muskarinik yapıları fazla bloke etmeksizin midedeki parasempatik gangliyonlarda bulunan M<sub>1</sub>-reseptörleri bloke ederek mide paryetal hücrelerinden asit salgılanmasını belirgin derecede inhibe eder. Bu nedenle gastroselektif bir özellik kazanan pirenzepin peptik ülser tedavisi için kullanılır. Yağda çözünürlüğünün az ve SSS'ye penetrasyonunun sınırlı olması nedeniyle

santral etkiler yapmaz. Terapötik dozlarda ağız kuruluğu ve görme bulanıklığı yapma insidansı düşüktür.



Pirenzepin

Gastrointestinal kanaldan emilimi besinler tarafından azaltılır; bu nedenle yemeklerden yarım saat önce alınması önerilir. Duodenum ülserinde günde 2 kez 50 mg dozunda 4-6 hafta kullanılır. Mide ülserinde etkinliği daha düşük bulunmuştur. Mide ülserine karşı 6-8 hafta süre ile günde 2 kez 50 mg kullanılır. Akut olgularda parenteral yoldan da kullanılabilir. Bu amaçla kullanılmak üzere 10 mg kuru ilaç içeren ampulleri vardır.

Diğer yandan, pirenzepinin kronik obstrüktif bronşit tedavisinde de terapötik önemi olduğu bildirilmiştir. Bu etkisinin olasılıkla vagal aktivasyona bağlı bronkokonstriksiyonu bloke etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Pirenzepinin gastrointestinal kanalda olduğu gibi solunum yolundaki etkisini de gangliyonlardaki M<sub>1</sub>-reseptörlerini antagonize ederek gösterdiğine inanılmaktadır.

#### Telenzepin

Pirenzepin analogu olan daha yeni bir ilaçtır. M<sub>1</sub>-muskarijik reseptörler üzerinde pirenzepin kadar selektif olmasına karşın ondan daha güçlü etkinlik gösterir. Pirenzepin gibi peptik ülser ve kronik obstrüktif bronşit tedavisinde kullanılır.

#### AF-DX 116

Pirenzepin analogu yeni bir ilaç olmasına rağmen farmakolojik özellikleri bakımından ondan önemli ölçüde farklılık gösterir. En yüksek afinitiyi kalpte bulunan M<sub>2</sub>-muskarijik reseptörlere karşı gösterir. Bradikardilerin tedavisinde kullanılmak üzere halen araştırılmaktadır.

### Muskarijik Reseptör Antagonisti İlaçların Kullanılış Yerleri

#### 1. Gastrointestinal Kanal

**Peptik Ülser:** Peptik ülser tedavisinde midedeki asit derişiminin düşürülmesi ve motilitenin azaltılması önem taşır. Bu nedenle mide asit salgısını ve mide motilitelerini azaltan muskarinik reseptör antagonisti ilaçlar peptik ülser tedavisinde kullanılmışlardır. Ancak asit salgısını daha güçlü bir şekilde azaltan ve hastalar tarafından iyi tolere edilen si-

metidin, ranitidin gibi histamin H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri ve omeprazol, pantoprozol gibi proton pompası inhibitörleri peptik ülser tedavisinde bu ilaçların yerini almışlardır. Bununla birlikte, mide asit salgısını güçlü bir şekilde inhibe eden ve yan etkileri klasik ilaçlara göre çok az olan pirenzepin ve telenzepin gibi yeni gastroselektif ilaçların bulunması peptik ülser tedavisinde muskarinik reseptör antagonistleri ilaçlara verilen önem ve ilgiyi yeniden artırmıştır. Araştırmalar günde 100-150 mg pirenzepinin duodenal ülser tedavisinde simetidin veya ranitidinle aynı düzeyde iyileşme sağladığını göstermiştir.

**Gastrointestinal Spazm ve Hipermotilite:** Belladon alkaloidleri ve sentetik türevleri gastrointestinal kanalda çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen spazm ve motiliteyi ortadan kaldırılabirler. İrritabl kolon sendromunun tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar. Bu amaçla daha selektif etkili M<sub>3</sub>-reseptör antagonistlerinin geliştirilmesine çalışılmaktadır.

Guanetidin gibi antihipertansif ilaçların verilmesine bağlı olarak ortaya çıkan hipermotilite olguları ve dışkılama sayısında görülen artış atropin-benzeri ilaçlarla kontrol altına alınabilir. Ağır olmayan dizanteri ve divertikülit gibi aşağı kolonun iritasyonuna bağlı diyare olguları bazen bu tip tedaviye olumlu yanıt verebilir. Ancak, *Salmonella*'ya bağlı dizanteri, ülseratif kolit ve bölgesel enterit gibi daha ciddi olgularda pek etkili değildirler.

**Aşırı Salya Salgılanması:** Belladon alkaloidleri ve sentetik analogları ağır metal zehirlenmesi veya parkinsonizm gibi olgularda görülen aşırı salya sekresyonunu etkin bir şekilde inhibe edebilirler.

**2. Oftalmolojideki Kullanımları:** Muskarinik reseptör antagonistleri midriyazis ve siklopleji oluşturmak için göze lokal olarak uygulanırlar. Retina ve göz merceğinin incelenmesinde, uveit, iridosiklit ve keratit tedavisinde çoğu zaman gözde midriyazis oluşturulması gerekir. Tam bir siklopleji oluşturulmak istenen durumlarda atropin ve skopolamin gibi daha etkili ilaçlar, siklopentolat ve tropikamide tercih edilmelidir.

Ancak dar açılı glokom olduğu bilinen hastalarda kullanılmaları kontrendikedir.

**3. Solunum Sistemi:** İpratropiyum bromür atropin ve diğer muskarinik reseptör antagonistleri ilaçların yaptığı gibi mukosilyer transport üzerinde olumsuz yan etkiler oluşturmaz. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisinde β-adrenerjik agonistlerine göre daha etkili bir ilaçtır. Buna karşın astma tedavisinde β-adrenerjik agonistlerden daha zayıf etkilidir. Akut astma krizlerinin tedavisinde nebülizatör ile verildiğinde yararlıdır; ancak daima bir β-adrenerjik agonist ilaçla birlikte uygulanmalıdır.

**4. Kardiyovasküler Sistem:** Muskarinik reseptör antagonistleri klinikte kardiyovasküler etkileri için sınırlı olarak kullanılan ilaçlardır. Çoğunlukla koroner yoğun bakım ünitelerinde ve kısa süreli girişimlerde kullanılırlar. Atropin kalpte vagal inhibitör tonüsün anormal düzeyde artmasına bağlı olarak ortaya çıkan bradikardi ve AV bloğun önlenmesi için kullanılır. Bu nedenle vagal tonüsün aşırı düzeyde arttığı akut miyokard infarktusunun başlangıç döneminde ortaya çıkan bradikardiyi düzeltebilir.

Diğer yandan hiperaktif karotid sinüs refleksinden kaynaklanan ciddi bradikardi, kalp bloğu, kalp durması olguları da atropin kullanılarak tedavi edilebilir.

**5. Preanestezik Medikasyon:** Anestezi esnasında solunum yollarındaki salgı birikiminin ve bronşların tıkanmasının önüne geçilmesi gerekir. Çünkü boğazda biriken salgılar larenksi tahriş ederek larengospazm oluşmasına neden olabirler. Anesteziden önce atropin veya benzeri ilaçlar injekte edilerek bu durumun ortaya çıkması engellenir. Atropinin preanestezik medikasyon için kullanılmasının bir diğer nedeni de cerrahi girişim esnasında iç organların manipülasyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilecek vagal refleksleri önlemektir. Diğer yandan ameliyat öncesi verilen skopolamin santral etkileri nedeniyle trankilizan ve amnezik etki de sağlayabilir.

**6. Jenitoüriner Kanal:** Atropin renal koliğe karşı çoğu zaman bir analjezik ilaçla (tercihan bir opioid) birlikte kullanılır; bundan beklenen amaç üretra düz kasının gevşetmesidir. Ancak safra koliğinde olduğu gibi bu olguda da ağrının geçirilmesindeki katkısı sınırlıdır; ağrının önlenmesi esas olarak analjezik ilaca bağlıdır.

Belladon alkaloidleri ve sentetik analogları parasempatik kontrolü antagonize etmelerine bağlı olarak mesane içi basıncı azaltır, mesanenin kapasitesini artırır ve mesane kasılmalarının sayısını azaltırlar. Bu etkileri nedeniyle çocuklarda görülen *enuresis nocturna*'ya karşı yatarken tek doz halinde kullanılırlar. Nörojenik mesane olguları ile mesane iritasyonuna bağlı idrar tutamama olgularında da etkilidirler.

**7. Antikolinesteraz ve Mantar Zehirlenmesi:** Antikolinesteraz ve parasempatomimetik ilaçlar ile bazı mantarlara bağlı olarak ortaya çıkan zehirlenme olgularında atropin ilk akla gelen antidottur (bkz. Bölüm 2.2A). Diğer yandan *myastenia gravis*'li hastalarında tedavi için kullanılan antikolinesteraz ilaçların yan etkileri de atropinle önlenir.

**8. Santral Etkileri:** Belladon alkaloidleri ve analogları yıllarca parkinsonizm tedavisinde yararlı ajanlar olarak kullanılmışlardır. Günümüzde bu hastalığın tedavisinde L-DOPA-karbidopa kombinasyonu tercih edilmektedir. Ancak alternatif veya yardımcı tedavi sağlamak amacıyla bazı hastalarda muskarinik reseptör antagonistlerine gereksinim duyulabilir. Benzotropin gibi santral etkinliği yüksek olan ilaçlar antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda ortaya çıkan distoni ve Parkinson benzeri belirtileri etkili bir şekilde önleyebilirler.

Belladon alkaloidleri hareket hastalığının önlenmesinde kullanılacak ilk sıra ilaçlardır. Skopolamin kısa süreli (4-6 saat) ve ciddi hareket gerektiren durumlarda en etkili profilaktik ajandır. Birkaç gün gibi daha uzun süreli hareketi gerektiren durumlarda da etkilidir. Hareket hastalığına karşı kullanılan tüm ilaçlar yolculuk başlamadan önce profilaktik olarak kullanılmalıdırlar; bulantı ve kusma başladıktan sonra kullanıldıklarında çok daha az etkilidirler. Skopolaminin transdermal olarak uygulanan preparatlarının hareket hastalığına karşı çok etkin olduğu gösterilmiştir. Bu farmasötik şekil kulak arkasındaki mastoid bölgeye uygulamak üzere hazırlanmış özel bir flasterdir. İlaç uygulandığı bu bölgeden etkin bir şekilde absorbe olur. Optimal bir etki elde etmek için, uygulama hareketten en az 4

saat önce yapılmalıdır. İlacın etki süresi yaklaşık 72 saat kadardır. Ağız kuruluğu ve uyuşukluk gibi yan etkiler oldukça sık görülür. Bazı kimselerde görme bulanıklığı olabilir. Nadir olmakla birlikte ciddi psikotik yan etkiler de bildirilmiştir.

Skopolamin trankilizan ve amnezik olarak giderek daha az kullanılmaktadır. Ağrı veya ciddi anksiyete olan durumlarda skopolamin kontrol dışı davranışlara yol açabilir.

### Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Uygulanan doza bağlı olarak ağız kuruluğu, görsel bozukluklar (fotofobi ve görme bulanıklığı gibi), konstipasyon, işeme güçlüğü, taşikardi ve santral etkiler oluşturabilirler. Muskarinik reseptör antagonisti ilaçlar sinüs taşikardisinin yanı sıra diğer kardiyak aritmilere de neden olabilirler. Atropin injeksiyonundan sonra AV blok ve ventrikül ekstrasistollerini ortaya çıkabilir. Anestezi altındaki hastalara atropin verildiği zaman ciddi aritmiler oluşabilir. Bunların ortaya çıkma olasılığı kullanılan anestetik ajana göre farklılık gösterir; örneğin siklopropanla bu olasılık en yüksek düzeydedir.

Göze atropin uygulanması bazen gözkapağı ve konjonktivada temas dermatitine yol açabilir. Antagonistler lokal uygulanmalarını takiben istenmeyen sistemik etkilere de yol açabilirler. Örneğin lokal olarak uygulanan siklopentolatın konvülsiyonlar ve psikotik etkilere yol açtığı bildirilmiştir.

Muskarinik reseptör blokörü ilaçların dar açılı glokom olgularında kullanılmaları kontraindikedir. Dar açılı glokomu olan hastalarda lokal veya sistemik kullanımları göz içi basıncını yükselterek glokom krizine yol açar. Glokom krizinin belirtileri göz ağrısı ve görmenin bozulmasıdır; acilen tedavi edilmediği durumlarda körlüğe yol açabilir. Açık açılı glokom olgularında muskarinik reseptör antagonistleri kontrendike olmamakla birlikte dikkatle kullanılmalıdır. Kalp hastalığı ve prostat hipertrofisi olanlarda da dikkatle kullanılmaları gerekir. Özofagusun aşağı sfinkterinde tonüsü azalttıklarından reflü özofajitini alevlendirebilirler. Barsak ve mide atonisi, ileus ve organik pilor stenozu olanlarda kullanılmamalıdır. Bebek ve çocuklar muskarinik blokörlerin hipertermik etkilerine karşı özellikle daha duyarlıdır. Sıcak ortamlarda bulunan kimselerde de sıcak çarpmasına yol açabilirler. Antikolinerjik etkileri de olan fenotiazin ve trisiklik antidepresanlar muskarinik ilaçların etkilerini aditif etkileşme ile artırır.

### Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

- Andersson KE. Current concepts in the treatment of disorders of micturition. *Drugs* **1988**, 35: 477-494.
- Bowman WC, Rand WC (ed.). *Textbook of Pharmacology*, 2. Baskı, Blackwell Scientific Publications, UK, **1980**.
- Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (ed.), 9. Baskı, McGraw-Hill, New York, **1996**, s. 141-160.
- Cazzola M, Matera MG, Liccardi G, Sacerdoti G, D'Amato G, Rossi F. Effect of telenzepine, an M<sub>1</sub>-selective muscarinic receptor antagonist, in patients with nocturnal asthma. *Pulm Pharmacol* **1994**, 7: 91-97.
- Cohen VI, Gibson RE, Reba RC. Synthesis and structure-activity relationships of new muscarinic antagonists. *J Pharm Sci* **1987**, 76: 848-850.
- Craig CR, Stitzel RE (ed.). *Modern Pharmacology*, 14. Baskı, Little Brown & Comp., USA, **1994**.
- Cugell DW. Clinical pharmacology and toxicology of ipratropium bromide. *Am J Med* **1986**, 14, 81(5A): 18-22.
- Hughes DT. The use of anticholinergic drugs in nocturnal asthma. *Postgrad Med J* **1987**, 63(Suppl 1): 47-51.
- Kayaalp SO (ed.). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 3. Cilt, 6. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, **1993**.
- Kaye MD. Anticholinergic drugs in duodenal ulcer. *Gastroenterology* **1972**, 62: 502-504.
- Lewis AJ. Do anti-allergic drugs or anticholinergic drugs have a role in the treatment of asthma? *Agents-Actions-Suppl* **1988**, 23: 157-172.
- Londong W. Present status and future perspectives of muscarinic receptor antagonists. *Scand J Gastroenterol-Suppl* **1986**, 125: 55-60.
- Manoguerra AS, Ruiz E. Physostigmine treatment of anticholinergic poisoning. *JACEP* **1976**, 5: 125-127.
- Mirakhur RK. Anticholinergic drugs in anaesthesia. *Br J Hosp Med* **1991**, 46: 409-411.
- Miyata T, Matsumoto N, Yuki H, Oda Y, Takahama K, Kai H. Effects of anticholinergic bronchodilators on mucociliary transport and airway secretion. *Jpn J Pharmacol* **1989**, 51: 11-5.
- Scholten T, Fritsch WP, Muller JE, Hengels KJ. The inhibition of vagal stimulated acid secretion by pirenzepine and cimetidine. *Scand J Gastroenterol-Suppl* **1982**, 72: 169-171.
- Siergiejko Z. The effect of muscarinic receptor blockers on non-specific bronchial reactivity in patients with bronchial asthma. *Pneumonol Alergol Pol* **1992**, 60: 32-36.
- Wingard LB, Brody TM, Lerner J, Schwartz A. *Human Pharmacology, Molecular to Clinical*, International Student Edition, Mosby-Year Book Inc., USA, **1991**.



## Bölüm 2.3A

# Adrenerjik Sistem Üzerine Etkili İlaçlar I: Adrenerjik Reseptör Agonistleri

Aslı Özer, Zeliha Kerry

Adrenerjik veya sempatomimetik ilaçlar doğrudan adrenerjik reseptörleri etkileyen veya dolaylı yolla presinaptik sinir ucundan noradrenalin salıverilmesine neden olan büyük bir grubu oluştururlar. Bu ilaçlardan bazıları hem doğrudan etki ile reseptörü etkileyip hem de noradrenalin salıverilmesine neden olarak karma etki gösterirler. Adrenerjik reseptör agonistleri, sempatik innervasyona sahip efektör hücrelerde adrenerjik sinir stimülasyonunun oluşturduğu etkileri taklit eden etkiler oluştururlar. Sempatik sinir sistemi kalp hızı, vazomotor tonüs, kan basıncı, bronkiyal tonüs, karbohidrat ve yağ metabolizması, psikomotor aktivite, duygulanım ve iştah gibi çok çeşitli santral ve periferik fonksiyonun homeostatik düzenlenmesinde yaşamsal öneme sahiptir. Bu nedenle sempatik sinir sisteminin etkilerini artıran ya da bu sistem aktive olduğunda meydana gelen etkilere benzer etkiler oluşturan sempatomimetik ilaçlar, başta kardiyovasküler sistem ile ilgili hastalıklar olmak üzere çeşitli hastalıklarda terapötik etkinliğe sahiptirler ve yaygın olarak kullanılırlar.

Memelilerde sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu sinir uçlarından salıverilen esas nörotransmitter noradrenalin ile adrenal medulladan salgılanan adrenalin endojen katekolaminler olmakla birlikte ilaç olarak da kullanılırlar ve mevcut adrenerjik agonistlerin pek çoğu bunların kimyasal benzerleridir. Bu iki katekolaminin bazı efektör hücre veya organlardaki etkileri birbirine oldukça benzer, ancak bazı efektör hücrelerde ise farklılık gösterir.

Kitabın bu bölümünde katekolaminlerin, katekolamin olmayan adrenerjik reseptör agonistlerinin ve dolaylı etkili sempatomimetik ilaçların yapısı, hücresel fonksiyonları, fizyolojik ve farmakolojik etkileri ve klinik kullanımları ayrıntılı olarak incelenecektir.

### Tarihçe

Adrenal ekstrelerinin kan basıncını yükseltici etkisi ilk kez 1895'de Oliver ve Schafer tarafından gösterilmiştir. Etkin madde 1899'da Abel tarafından adrenalin olarak adlandırılmıştır. Adrenalin ve noradrenalin 1904 yılında Stolz tarafından sentez edilmiştir. Langley, adrenal ekstrelerinin sempatik sinirler uyarıldığında meydana gelen etkilere benzer olduğunu göstermiştir. Ancak 1910 yılında Dale adrenalinin etkilerinin sempatik sinirler uyarıldığında meydana gelen etkilere her zaman benzer olmadığını üzerinde durmuş ve kimyasal olarak adrenaline benzeyen çok sayıda bileşiğin etkilerini araştırmıştır. Sempatik sinirler uyarıldığında meydana gelen etkilere benzer etkiler oluşturan maddelere "sempatomimetik ajanlar", bunlardan yapısında bir katekol çekirdeği içerenlere de "katekolaminler" adı verilmiştir. Daha sonraları kokain veya efektör organların kronik denervasyonunun efedrin ve tiramine yanıtı azalttığı, buna karşın adrenaline olan yanıtı artırdığı gözlenmiş, böylece sempatomimetik aminler ara-

sındaki farklılığın sadece kantitatif olmadığı anlaşılmıştır. Adrenalinin efektör hücreye doğrudan, efedrin ve tiraminin ise sinir ucuna dolaylı etki yaptığı görüşü ortaya atılmıştır. 1956 yılında Bertler ve ark.'nın rezepinin noradrenalin depolarını tükettiğini bulmasının ardından 1958 yılında Burn ve Rand rezepin ile muamele görmüş hayvanlardan alınan dokularda sempatomimetik aminlerin etkili olmadıklarını göstermişlerdir. Bu bulgular tiramin ve efedrinin endojen noradrenalin salıverdirerek etkili olduklarını göstermektedir. Bunu izleyen yıllarda araştırmalar bu mekanizmanın aydınlatılması üzerinde yoğunlaşmıştır.

### Adrenerjik Reseptör Agonistlerinin Sınıflandırılmaları ve Kimyasal Yapıları

Adrenerjik reseptör agonistleri kimyasal yapıları esas alınarak iki ana grupta incelenir: 1. Katekolaminler ve 2. katekolamin olmayan sempatomimetik aminler.

Noradrenalin, adrenalin ve dopamin memeli vücudunda doğal olarak oluşan katekolaminlerdir. Buna karşılık izoproterenol (izopropilnoradrenalin) ve dobutamin sentetik analoglardır.

$\beta$ -feniletilamin sempatomimetik aminlerin ana yapısını oluşturur. Bu yapıda bir benzen halkası ve bir etilamin yan zinciri vardır. Yapıda aromatik halkada,  $\alpha$  ve  $\beta$  karbon atomlarında ve terminal amino grubunda çeşitli substitüsyonlar olabilir ve sempatomimetik aktivite gösteren değişik maddeler oluşabilir. Adrenalin, noradrenalin, dopamin, izoproterenol vd bazı sempatomimetik ilaçlar benzen halkasının 3. ve 4. karbon atomlarında hidroksil grubu taşırlar. o-Dihidroksibenzenin katekol olarak da bilinmesi aromatik halkada hidroksil substitüsyonu olan bu maddelerin katekolamin olarak adlandırılmasına neden olmuştur. Bazı sempatomimetik ilaçların kimyasal yapıları Tablo 1'de verilmiştir.

## I. KATEKOLAMİNLER

### Sentezleri, Depolanmaları ve Metabolizmaları

Katekolaminlerin sentezini katalize eden enzim sistemleri sempatik adrenerjik nöronlarda, santral sinir sistemi (SSS)'nin bazı kısımlarındaki nöronlarda, adrenal medullada ve diğer bazı dokulardaki kromafin hücrelerde bulunur. Katekolaminlerin sentez yolağı Bölüm 2.1 Şekil 7'de gösterilmektedir. Sempatik sinir uçlarında ve SSS'nin belirli bölümlerindeki nöronlarda sentez yolağı noradrenaline dek gider, bazı santral nöronlarda ise dopaminerjik sinirlerin nörotransmiteri olan dopaminde sonlanır. Buna karşılık kromafin hücrelerde sentez adrenaline oluşumuna dek devam eder.

TABLO 1. Bazı sempatomimetik ilaçların kimyasal yapıları.

Feniletilamin		H	H	H
Adrenalin	3-OH, 4-OH	OH	H	CH <sub>3</sub>
Noradrenalin	3-OH, 4-OH	OH	H	H
Dopamin	3-OH, 4-OH	H	H	H
Dobutamin	3-OH, 4-OH	H	H	1*
Kolterol	3-OH, 4-OH	OH	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
Etilnoradrenalin	3-OH, 4-OH	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
İzoproterenol	3-OH, 4-OH	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
İzoetharin	3-OH, 4-OH	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Metaproterenol	3-OH, 5-OH	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Terbutalin	3-OH, 5-OH	OH	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
Metaraminol	3-OH	OH	CH <sub>3</sub>	H
Fenilefrin	3-OH	OH	H	CH <sub>3</sub>
Tiramin	4-OH	H	H	H
Hidroksiamfetamin	4-OH	H	CH <sub>3</sub>	H
Ritodrin	4-OH	OH	CH <sub>3</sub>	2*
Prenalterol	4-OH	OH <sup>+</sup>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Metoksamin	2-OCH <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	H
Salbutamol	3-CH <sub>2</sub> OH, 4-OH	OH	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Amfetamin		H	CH <sub>3</sub>	H
Metamfetamin		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Benzfetamin		H	CH <sub>3</sub>	3*
Efedrin		OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Fenilpropanolamin		OH	CH <sub>3</sub>	H
Mefentermin		H	4*	CH <sub>3</sub>
Fentermin		H	4*	H
Fenfluramin	3-CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Propilhekzedrin	5*	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Dietilpropiyon			6*	
Fenmetrazin			7*	
Fendimetrazin			8*	


\* işaretli numaralar tablonun alt kısmında numaralandırılmış süstitüentleri göstermektedir. \* Prenalterol aromatik halka ve  $\beta$  konumundaki karbon atomu arasında  $-OCH_2-$  içerir.

Katekolaminlerin metabolizmasında rol oynayan iki önemli enzim vardır. Bunlar katekol-O-metil transferaz (KOMT) ve monoamin oksidaz (MAO)'dır (bkz. Bölüm 2.1 Şekil 8).

### Etki Mekanizmaları ve Etki Yerleri

Adrenalin ve noradrenalin etkilerini  $\alpha$ - ve  $\beta$ -adrenoseptörler aracılığıyla gösterirler. Bu reseptörlerin çeşitli alt-tipleri ile ilgili ayrıntılı bilgi Bölüm 2.1'de verilmiştir.

Adrenalin, noradrenalin ve izoproterenolün adrenerjik reseptörler üzerindeki etkinlikleri farklılıklar gösterir:

1.  $\alpha$ -reseptörler üzerinde adrenalin noradrenalinden daha etkin veya eşit etkinliğe sahiptir,
2.  $\alpha_2$ -reseptörler üzerinde, dokuya bağlı olarak adrenalin noradrenalinden daha etkindir veya daha az etkinliğe sahiptir. İzoproterenolün  $\alpha_1$ - ve  $\alpha_2$ -reseptörler üzerinde etkinliği yoktur.
3.  $\beta_1$ -reseptörler üzerinde izoproterenol adrenalinden daha etkindir, adrenalin ve noradrenalin eşit etkinliktedir.
4.  $\beta_2$ -reseptörler üzerinde izoproterenol adrenalinden daha etkindir, adrenalin de noradrenalinden daha etkindir.

Bir organın katekolaminlere yanıtındaki en önemli faktör o dokuda (efektör organda) bulunan  $\alpha$ - ve  $\beta$ -reseptörlerin dansitesi ve oranıdır. Örneğin noradrenalin bronkiyal hava akımını artırmada oldukça zayıf bir etkiye sahiptir; çünkü bronş düz kasındaki reseptörler esas olarak  $\beta_2$ -alt tipidir. Buna karşılık izoproterenol ve adrenalin güçlü bronkodilatasyon oluştururlar. Ciltteki yüzeyel kan damarlarında  $\alpha$  reseptörler yoğun olarak bulunur, adrenalin ve noradrenalin bu damarlarda vazokonstriksiyon oluştururken izoproterenol çok az etkili olur. İskelet kasını besleyen kan damarlarında hem  $\beta_2$ -hem de  $\alpha$ -reseptörler vardır.  $\beta_2$ -reseptörlerin aktivasyonu vazodilatasyon,  $\alpha$ -reseptörlerin aktivasyonu ise vazokonstriksiyon oluşturur.

Katekolaminlerin hedef organ üzerindeki son yanıtını sadece bu aminlerin doğrudan etkileri değil homeostatik refleks mekanizmalar da belirler. Katekolaminlerin en belirgin etkilerinden biri damar düz kasında bulunan  $\alpha$ -adrenerjik reseptörleri aktive ederek arteriyel kan basıncını artırmalarıdır. Arteriyel kan basıncının artması baroreseptör refleks mekanizmaları uyarak sempatik tonüsü azaltır, vagal tonüsü artırır ve sonuçta kalp hızı yavaşlar (bradikardi). Bu refleks etkinlik  $\beta$ -adrenerjik reseptörleri doğrudan etkileme kapasitesi az olan ilaçlar için özellikle önemlidir. Örneğin ihmal edilebilen bir  $\beta$ -reseptör aktivasyonuna sahip olan fenilefrin bu refleks mekanizmayı uyarması nedeniyle paroksizmal atriyal veya nodal taşikardi tedavisinde kullanılır.

### Adrenalin

İnsanda adrenal medullada sentez edilir ve buradan salgılanır. Vücutta L-izomeri sentez edilir. ABD'de epinefrin olarak bilinir, bu ülke dışındaki tüm ülkelerde adrenalin olarak adlandırılır. Sentetik olarak veya sığır adrenal bezinden elde edilir.

#### Farmakolojik Özellikleri

Genel olarak dokuların veya organların adrenaline verdiği yanıtlar, adrenerjik sinirler uyarıldığında meydana gelen etkilere benzer.

#### Kardiyovasküler Etkileri

**Kan Basıncı:** Adrenalin bilinen en güçlü vazopresör ilaçlardan biridir. Hızlı i.v. injeksiyonla uygulandığında kan basıncında karakteristik bir etki oluşturur, kan basıncı dozla orantılı olarak hızla yükselir. Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncından daha fazla yükselir; nabız basıncı da artar. Ortalama kan basıncı daha sonra

normale döner. Adrenalinin kan basıncında meydana getirdiği artışın mekanizması üç yönlüdür: 1. Ventriküler kontraktilitenin gücünü artıran doğrudan miyokard stimülasyonu (pozitif inotrop etki), 2. artan kalp hızı (pozitif kronotrop etki) ve 3. cilt, mukoza ve böbreklerdeki prekapiler direnç damarları başta olmak üzere pek çok damar yatağında yaygın vazokonstriksiyon.

Adrenalinin düşük dozları (0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) kan basıncında düşme meydana getirebilir. Düşük dozlarda oluşan bu depresör yanıt adrenalinin vazodilatör  $\beta_2$ -reseptörlere olan duyarlılığının vazokonstriktör  $\alpha$ -reseptörlere olan duyarlılığından daha fazla olmasından kaynaklanır. Adrenalinin s.c. injeksiyonu arteriyollerdeki konstriksiyon nedeniyle ciltte beyazlık oluşturur. Adrenalin lokal anesteziye geciktirmek için sıklıkla eklenir.

**Vasküler Etkiler:** Adrenalinin en belirgin etkisi küçük arteriyoller ve prekapiler sfinkterler üzerindedir, bu damarlarda vazokonstriksiyon oluşturur. Ayrıca ven ve büyük arterler de ilaca yanıt olarak kasılırlar. Adrenalin injeksiyonu prekapiler damarlar ve küçük venülleri kastığı için cilt kan akımını belirgin derecede azaltır.

İnsanda terapötik dozlarda iskelet kası damarlarının kan akımını artırır. Bu kısmen  $\beta_2$ -reseptörlerin aktivasyonu ile gelişen vazodilatasyondan kaynaklanır. Eğer bu durumda bir  $\alpha$ -adrenerjik reseptör blokörü verilirse vazodilatasyon daha belirgin hale gelir, total periferik damar direnci (TPDD) azalır, ortalama arteriyel kan basıncı düşer (adrenalin etkisinin tersine dönmesi). Selektif olmayan bir  $\beta$ -adrenerjik antagonistin verilmesinden sonra ise yalnızca vazokonstriksiyon oluşur ve adrenalin uygulanması ciddi presör etki meydana getirir. Selektif bir  $\beta_1$ -antagonist varlığında kan basıncında adrenalin ile ciddi bir artış gözlenmez.

Adrenalinin serebral dolaşıma etkisi kan basıncına bağlıdır. Genellikle, terapötik dozlarda serebral arteriyollerde belirgin vazokonstriktör etki gözlenmez; serebral kan akımı artar ve serebrovasküler direnç değişmez. Adrenalin ortalama arteriyel kan basıncı üzerinde çok az etkili olan dozlarında renal vasküler direnci artırır, böbrek kan akımını %40 oranında azaltır. Glomerüler filtrasyon hızı çok az oranda değiştiği için filtrasyon fraksiyonel olarak artar.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  atılımı azalır; idrar hacmi artabilir, azalır veya değişmez. Maksimal tübüler reabsorpsiyon ve salgılama kapasitesi değişmez. Adrenalinin böbrekte jukstaglomerüler aparatındaki  $\beta_1$ -reseptörleri aktive etmesi sonucu renin salgılanması artar.

Kardiyak sempatik stimülasyon ve adrenalin koroner kan akımını artırır. Sistemik kan basıncını arttırmayan dozlarda bile koroner kan akımında artış gözlenir, bu durum iki faktörün etkisiyle ortaya çıkar: 1. Kalp hızı arttığında diyastol süresi uzar, bu sistol sırasında azalan kan akımı ile kısmen dengelenir; adrenalin sistemik kan basıncını da artırırsa diyastol sırasındaki kan akımı daha da artar ve sonuç olarak total koroner kan akımı artar ve 2. adrenalinin kalp miyositleri üzerine doğrudan etkisi sonucu miyokardın kasılma gücü ve oksijen tüketimi artar; kalp miyositlerinden salınan adenosin ile metabolik bir dilatör etki oluşur, bu metabolik dilatör etki, adrenalinin koroner damarlardaki  $\alpha$ -reseptörleri aktive etmesinden kaynaklanabilecek vazokonstriktör etkiyi ortadan kaldırır.

**Kalp Üzerine Olan Etkiler:** Adrenalin güçlü bir kardiyak stimülandır. Miyokard, sinüs düğümü ve ileti sistemindeki hücrelerde bulunan  $\beta_1$ -reseptörleri aktive eder. Kalp hızı artar, sistol süresi kısalır, kalbin işi ve oksijen tüketimi artar. Adrenalin kalp hızını sinoatriyal (SA) düğüm hücrelerinin diyastolik depolarizasyonunu uyarak artırır. Böylece bu hücrelerin transmembran potansiyeli eşik düzeye daha hızla yükselir ve aksiyon potansiyeli başlatılır.

Adrenalin Purkinje liflerinde de diyastolik depolarizasyonu hızlandırır ve latent odakların aktive olmasına neden olabilir. Adrenalin yüksek dozlarda uygulandığında, erken ventriküler sistoller oluşur ve bu durum ciddi ventriküler aritmilerin habercisidir.

İnsanda, adrenalinin mutad dozlarında bu etkiler gözlenmez; ancak miyokard infarktüsünde veya belirli bazı genel anesteziyle kalbin adrenalinin etkilerine duyarlı kılındığı hallerde endojen adrenalin salınması ile ventriküler ekstrasistol, taşikardi ve hatta fibrilasyon da görülebilir. Bu durumların aritmi oluşturma mekanizmaları henüz aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte  $\alpha$ -adrenajik blokörler anestezi sırasında adrenalinin oluşturduğu kardiyak düzensizliklere karşı kalbi korurlar.

Kalpte, Purkinje liflerinde ileti, eksitasyon sırasındaki membran potansiyeli düzeyine bağlıdır. Bu potansiyelin aşırı şekilde azalması, iletinin engellenmesinden tam bloğa dek gidebilen ileti bozukluklarına neden olabilir. Adrenalin membran potansiyelini artırır ve Purkinje liflerinde iletiyi hızlandırır. Adrenalin insanda atriyoventriküler (AV) düğümde refrakter periyodu kısaltır, ancak refleks vagal deşarja neden olarak kalp hızını azaltan dozlarda dolaylı olarak refrakter periyodu uzatabilir.

Adrenalinin aritmilerle neden olan etkileri propranolol gibi  $\beta$ -adrenajik blokörlerle engellenebilir. Adrenalinin mutad s.c. dozlarının yanlışlıkla i.v. uygulanması sonucu hastalarda ciddi kardiyak aritmiler gözlenmiştir. Çok-odaklı ventriküler taşikardiler ve ventriküler fibrilasyonun izlediği ventriküler prematüre sistoller gözlenebilir.

Adrenalin normal kişilerde elektrokardiyogramda T dalgasının amplitüdünü azaltır, S-T segmentinde de değişiklikler oluşturabilir. S-T segmentinde oluşturduğu değişiklikler anjina pektorisli hastalarda görülen değişikliklere benzer. Bu elektriksel değişikliklerin miyokard iskemisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Adrenalin ve diğer katekolaminler özellikle i.v. infüzyon sonrası miyokard hücrelerinin ölümüne sebep olabilirler.

**Düz Kaslara Etkiler:** Adrenalinin çeşitli organ ve sistemlerin düz kasları üzerine olan etkileri kasda bulunan adrenajik reseptör tipine bağlıdır. Mide-barsak düz kası, genellikle, adrenaline yanıt olarak gevşer. Bu etki hem  $\alpha$ - hem de  $\beta$ -adrenajik reseptörlerin aktivasyonu ile gelişir. Barsak tonüsü, spontan kontraksiyonların sıklığı ve büyüklüğü azalır. Mide çoğunlukla gevşer; pilor ve iliyoçekal sfinkterler kasılır. Ancak bu etkiler kasda daha önce varolan tonüse bağlı olarak değişir. Eğer tonüs yüksekse adrenalin gevşemeye, tonüs düşükse adrenalin kasılmaya neden olur. Adrenalin mesanenin detrusor kasını  $\beta$ -reseptör aktivasyonu ile gevşetir,  $\alpha$ -agonist aktivite aracılığı ile de trigon ve sfinkter kasını kasar. Uterusa olan etkileri hormonal durum ile değişir. Hamileliğin son ayında ve doğumda uterusun tonüsünü ve kasılmalarını inhibe eder.

**Solunuma Etkiler:** Adrenalin güçlü bir bronkodilatör etkiye sahiptir. Bu etki bronkiyal astma agibi bronş düz kasının kasılmış olduğu durumlarda daha belirgin olarak ortaya çıkar.

**SSS Üzerine Etkiler:** Adrenalin, oldukça polar bir yapıya sahip olduğu için SSS'ye önemli oranda giremez ve bu nedenle geleneksel terapötik dozlarda kullanıldığında SSS'de stimulan etki göstermez. Ancak ilaç huzursuzluk, baş ağrısı, tremor, korku ve endişe oluşturabilir. Bu etkiler noradrenalinin kardiyovasküler sistem, iskelet kası ve intermediyer metabolizma üzerindeki etkilerinden kaynaklanabilir.

**Metabolik Etkiler:** Adrenalin metabolik olaylar üzerinde çok önemli etkilere sahiptir. Kan glukoz ve laktat düzeyini artırır.  $\alpha_2$ -reseptörler aracılığı ile insülin salınımını inhibe ederken,  $\beta_2$ -reseptörlerin aktivasyonu ile bu hormonun salgılanmasını uyarır; adre-

nalin ile gözlenen net etki inhibisyonudur. Pankreasın  $\alpha$  hücrelerinin üzerindeki  $\beta$ -reseptörleri uyararak glukagon salgılanmasını artırır. Adrenalin ayrıca glukozun periferik dokular tarafından alınmasını da inhibe eder. Pek çok dokuda  $\beta$ -reseptörler aracılığı ile glikojenolizi uyarır. Adrenalin kalorijenik etkiye sahiptir, oksijen tüketimini %20-30 oranında artırır. Bu etki, kısmen, adipoz dokudaki trigliseritlerin yıkımından kaynaklanır.

Adipoz dokudaki  $\beta$ -reseptörleri stimüle ederek kanda serbest yağ asidi derişimini artırır. İnsanda glukoz, laktik asit ve serbest yağ asidi düzeylerini artırması karaciğer, iskelet kası, kalp ve adipoz dokudaki  $\beta$ -reseptörlerinin aktivasyonu ile gelişir. Adrenalin ve diğer adrenajik agonistlerle oluşan metabolik etkilerin mekanizması Şekil 1'de özetlenmiştir.

**Diğer Etkiler:** Adrenalin dolaşan plazma hacmini azaltır, bu şekilde eritrosit ve plazma protein derişimi artar. Ancak adrenalin geleneksel dozlarda plazma hacmini ciddi bir şekilde değiştirmez. Şok, hemoraji, hipotansiyon ve anestezi varlığında bu dozların çeşitli etkilere neden olduğu da bilinmektedir. İnsan ve hayvanlarda koagülasyonu hızlandırır. Bu etki faktör V aktivitesini artırmasından kaynaklanır.

Vazokonstriksiyona neden olarak pek çok organ ve dokuya giden kan akımını azalttığı için sekretuar bezler üzerinde belirgin etki oluşturmaz. Adrenalin lakrimasyonu stimüle eder, tükük bezlerinden sınırlı bir mukoz sekresyona neden olur.

Terleme ve pilomotor aktivite adrenalinin sistemik uygulamasından sonra çok düşük düzeydedir ancak adrenalinin (ve noradrenalinin) çok seyreltik solüsyonlarının intradermal verilışı ile artar. Bu tür etkiler  $\alpha$ -blokör ajanlarla inhibe edilir.

Fizyolojik sempatik stimülasyon sırasında midriyazis, irisin radyal kasının kasılması sonucu doğal olarak meydana gelir, ancak normal göze, konjonktiva kesesine adrenalin uygulanması midriyazise neden olmaz. Bununla birlikte, adrenalin genellikle göz içi basıncını hem normal hem de geniş-açılı glokomda düşürür. Bu etkinin mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, vazokonstriksiyon sonucu aköz hümörün yapımının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

### Absorpsiyonu, Metabolizması ve Atılımı

Adrenalin oral yoldan uygulandığında etkisizdir, karaciğer ve mide-barsak kanalı mukozasında hızla konjuge ve okside olur. s.c. uygulama sonrası yavaş, i.m. uygulama sonrası ise daha hızlı absorbe olur.

Adrenalin vücutta enzimatik olarak (MAO ve KOMT tarafından) hızla inaktive edilir (Bölüm 2.1 Şekil 13). Sağlıklı kişilerde idrarda adrenalin, noradrenalin ve metabolitleri çok düşük miktarda görülür ancak feokromasitomali hastalarda bu miktarlar oldukça yüksektir. Adrenalin farklı klinik endikasyonlarda kullanıma ve çeşitli verilış yollarına (injeksiyon, inhalasyon veya lokal) uygun olarak değişik formülasyonları halinde bulunmaktadır. Alkali solüsyonları çok dayanıksızdır, ışık veya havaya maruz kaldığında oksidasyon sonucu adrenokroma dönüşür ve solüsyon pembe renk alır. Daha sonra polimerlerin oluşması ile bu renk kahverengiye dönüşür.

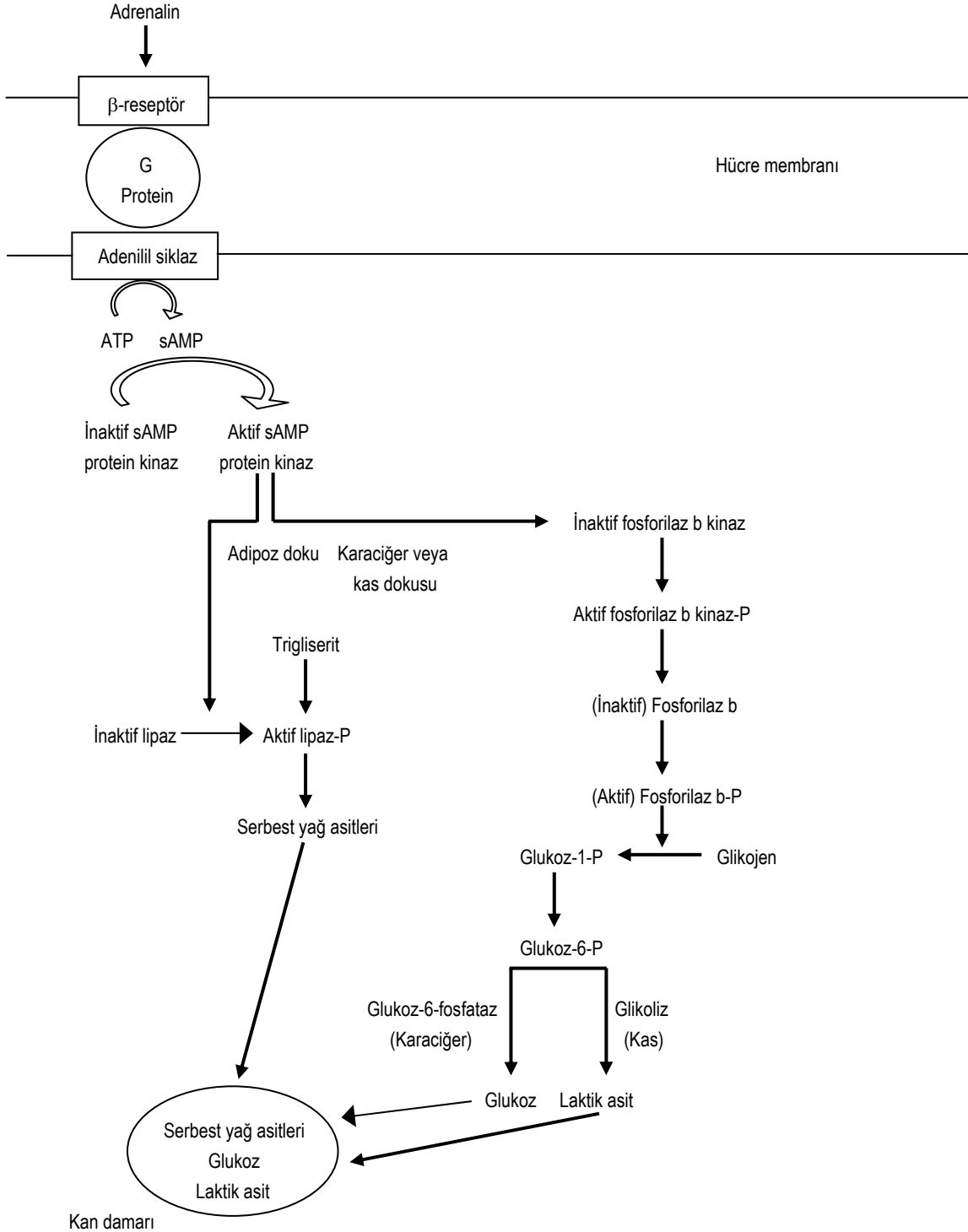
### Toksitesi, Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Adrenalin, korku, anksiyete, huzursuzluk, tremor, baş ağrısı, baş dönmesi, solunum güçlüğü ve palpasyon gibi yan etkilere neden olabilir. Hipertansiyon ve hipertiroidili hastalar adrenalinin bu istenmeyen yan etkilerine daha duyarlıdır. Çok daha ciddi reaksiyonlar serebral hemoraji ve kardiyak aritmilerdir. Yüksek doz veya adrenalinin hızlı i.v. injeksiyonu kan basıncındaki hızlı yüksel-

me nedeniyle serebral hemorajiye yol açabilir. Adrenalinin yüksek dozları ile meydana gelen presör etkiler hızlı etkili vazodilatörler (nitritler ve sodyum nitroprusid) ile engellenebilir; ayrıca  $\alpha$ -blo-kör ajanlar da yararlı olabilir.

Adrenalin uygulaması sonucu ventriküler aritmiler oluşabilir. Kalp hastalığı olan kişilerde ve halojenli hidrokarbon anestezi-klerle anestezi sırasında bu ilacın kullanımı ventriküler fibrilasyona

neden olabilir. Adrenalin koroner arter hastalığı olan kişilerde anjinal ağrı oluşturabilir. Selektif olmayan  $\beta$ -blokör kullanan has-talarda adrenalin genellikle kontraindikedir, çünkü vasküler  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptörler üzerinden gelişen etki ile şiddetli hipertan-siyon ve serebral hemoraji meydana gelebilir.



ŞEKİL 2. Adrenalin ile oluşan metabolik etkilerin mekanizması.

## Tedavide Kullanımı

Adrenalin, genellikle kan damarları, kalp ve bronş düz kası üzerindeki etkilerine dayanan çeşitli klinik durumlarda kullanılır. Adrenalinin en yaygın kullanım alanları, bronkospazmdan kaynaklanan solunum yolu hastalıkları, ilaç ve diğer alerjenlere bağlı olarak gelişen hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Ayrıca lokal anestezi solüsyonların içine anestezi süresini uzatmak amacı ile katılır. Bu amaçla hazırlanmış kombine müstahzarlar da bulunmaktadır.

Adrenalin injeksiyonları 1:1000 ve 1:10000'lik solüsyonları halinde bulunur. Yetişkin s.c. dozu 0.3-0.5 mg'dır. Eğer çok hızlı etki gelişmesi zorunluysa, çok yavaş olmak koşuluyla, dikkatle i.v. olarak uygulanabilir. Bu kullanımda dozu 0.25 mg'dır. Kalp durmasında daha yüksek dozlara çıkılabilir. Akut alerjik reaksiyonlarda i.m. ve s.c. yoldan 0.3-0.5 mg dozunda uygulanır. Bu doz hastanın durumuna göre 15-30 dakika ara ile yinelenir. Anafilaktik şokta i.m. yoldan 0.5-1 mg dozunda uygulanır, gerekirse bu doz on dakika ara ile yinelenir. Nazal dekonjestan olarak %0.1'lik solüsyonu kullanılır.

## Noradrenalin

Noradrenalin memelilerde postgangliyonik adrenerjik sinir uçlarından salıverilen temel nöromediyatördür. Kimyasal olarak adrenalininden farkı amino grubunda metil süstitüentinin olmayışıdır. ABD'de norepinefrin olarak bilinir.

## Farmakolojik Özellikleri

Adrenalin ve noradrenalin efektör hücrelerdeki adrenerjik reseptörleri doğrudan etkilerler. Aktiviteleri arasındaki esas farklılık  $\alpha$ -ve  $\beta_2$ -reseptörler üzerindeki etkinliklerinin farklı olmasından kaynaklanır. Bu iki katekolaminin  $\beta_1$ -reseptörler üzerindeki etkinliklerinin eşit olduğu kabul edilmektedir (Tablo 2).

**Kardiyovasküler Etkiler:** İnsana dakikada 10  $\mu$ g noradrenalinin i.v. infüzyon ile uygulanması sonucu sistolik ve diyastolik basınç artar, nabız basıncı genellikle yükselir. TPDD artar. Bu durum kompensatuvar vagal refleks aktivitesini harekete geçirir ve kalp hızı azalır (bradikardi). Damar yataklarının çoğunda periferik vasküler direnç artar, böbrek, karaciğer ve genellikle iskelet kasına giden kan akımı azalır. Böbrek kan akımı belirgin şekilde azalmadıkça glomerüler filtrasyon hızı değişmez.

Noradrenalin mezenterik damarları büzer, splanknik ve hepatik kan akımını azaltır. Koroner kan akımını adrenalin gibi, dolaylı olarak oluşan koroner dilatasyon ve artan kan basıncı aracılığı ile artırır. Ancak Prinzmetal anjinalı hastalar adrenalin, noradrenalin ve sempatik sinirlerin deşarjı sonucu oluşan  $\alpha$ -adrenerjik vazokonstriktör etkilere son derece duyarlıdır. Bu tür hastalarda, endojen veya ekzojen noradrenalin koroner kan akımını azaltabilir. Bu hastalarda, damar yatağında fazlaca aterosklerotik lezyonlar olmasa bile istirahatta anjina nöbetleri meydana gelebilir. Koroner kan akımındaki azalma miyokard infarktüsüne neden olabilecek kadar azalır ve uzun sürer.

**Diğer Etkiler:** Noradrenalin adrenaline benzer şekilde hiperglisemi ve diğer metabolik etkileri gösterir. Ancak bu etkiler sadece yüksek dozlarda verildiğinde gözlenir. Uygun dozların intradermal injeksiyonu, atropin ile bloke edilemeyen terlemeye neden olur. Hamile uterusda kontraksiyonların sıklığını artırır.

## Absorpsiyonu, Metabolizması ve Atılımı

Noradrenalin, adrenalin gibi oral yoldan uygulandığında etkisizdir ve s.c. injeksiyonu sonrası zayıf şekilde absorbe edilir. Adrena-

**TABLO 2.** Adrenalin ve noradrenalinin insana i.v. infüzyon sonrası oluşturduğu etkilerin karşılaştırılması\*.

Etki	Adrenalin	Noradrenalin
<b>Kalp</b>		
Kalp hızı	+	-
Atım hacmi	++	++
Kalp işi	+++	0,-
Aritmi	++++	++++
Koroner kan akımı	++	++
<b>Kan basıncı</b>		
Sistolik	+++	+++
Diyastolik	+	++
Ortalama arteriyel	+,-,0	++
Ortalama pulmoner	++	++
<b>Periferik dolaşım</b>		
TPDD	-	++
Serebral kan akımı	+	0,-
Böbrek kan akımı	-	-
Splanknik kan akımı	+++	0,+
Cilt kan akımı	--	--
<b>Metabolik etkiler</b>		
Oksijen tüketimi	++	0,+
Kan glukozu	+++	0,+
Kan laktik asit	+++	0,+

\* 0.1-1.4  $\mu$ g/kg/dak; +, artırır, -, azaltır; 0, değiştirmez; TPDD, total periferik damar direnci.

lini metabolize eden enzimler, noradrenalin de metabolize ederler (Bölüm 2.1 Şekil 13). Normalde idrarda çok az rastlanır, feokromasitomali hastalarda idrarla atılımı oldukça artar.

## Toksitesisi, Yan Etkileri ve Önlemler

Noradrenalinin yan etkileri adrenaline benzer ancak daha az belirgindirler ve seyrek ortaya çıkarlar. Anksiyete, solunum güçlüğü, geçici baş ağrısı ve güçlü kalp atışları en sık görülen yan etkilerdir. Duyarlı kişilerde (hipertiroidili hastalar gibi) geleneksel dozları ve aşırı dozları, çok şiddetli baş ağrısı, fotofobi, terleme ve kusma ile birlikte gelişen şiddetli hipertansiyona neden olur. Kalbin otonomik dokusunu duyarlı kılan anesteziyle anestezi sırasında kardiyak aritmi riski nedeniyle noradrenalinin kullanımı kontrendikedir. İlacın i.v. uygulaması sırasında damar dışına kaçması injeksiyon yerinde nekroz oluşturduğu için engellenmelidir. Hamile uterusda kontraktıl etkiler oluşturur, bu nedenle hamile kadınlarda kullanılmamalıdır.

## Terapötik Kullanımı

Noradrenalin sınırlı bir terapötik kullanıma sahiptir. Hipotansiyon ve şokta i.v. infüzyon şeklinde 2-4  $\mu$ g/dakika dozunda uygulanır. Noradrenalinin ve diğer semptomimetik aminlerin şokdaki kullanımlarına bu bölümün sonunda değinilmiştir.

## İzoproterenol

İzoproterenol (izopropilarterenol, izoprenalin) semptomimetik aminlerin en güçlü vazoaftik etkilere sahip olanlarından biridir.

## Farmakolojik Özellikleri

İzoproterenol  $\beta$ -reseptörler üzerinde güçlü etkinliğe sahiptir.  $\alpha$ -reseptörler üzerinde ise etkisi yoktur. Bu nedenle esas etkileri kalp, iskelet kası damarları ve mide-barsak kanalı üzerindedir. Bunlara ek olarak, adipoz doku, iskelet kası ve bazı türlerde karaciğerde önemli metabolik etkilere sahiptir. L-izomeri, D-izomerinden daha etkindir.

**Kardiyovasküler Etkileri:** İzoproterenolün i.v. infüzyonu başta iskelet kası olmak üzere böbrek ve mezenterik damar yataklarında periferik damar direncini düşürür. Diyastolik basınç düşer. Ortalama arteriyel kan basıncı düşmekle birlikte sistolik basınç değişmeden kalır veya yükselir. Pozitif inotrop ve pozitif kronotrop etkileri nedeni ile kalbin işini ve oksijen tüketimini artırır. Normotensif kişilerde böbrek kan akımını azaltır; ancak kardiyojenik veya septik şoklu hastalarda böbrek kan akımı belirgin şekilde artar. Pulmoner arteriyel basınç değişmez. Yüksek dozlarda ortalama arteriyel kan basıncında hızlı bir düşme meydana getirir. Kardiyak etkileri nedeniyle izoproterenol palpasyon, sinüs taşikardisi ve daha ciddi aritmilere neden olabilir.

**Düz Kasa Etkileri:** İnsanlarda bronkiyal astma ve çeşitli ilaçlardan kaynaklanan bronkokonstriksiyonu önler ve belirgin rahatlama sağlar ancak sık kullanıldığında bu etkiye tolerans gelişebilir. Tüm düz kaslı dokularda gevşeme oluşturur. Bu gevşeme tonüs yüksek olduğunda bronş ve mide-barsak düz kasında daha belirgin olarak ortaya çıkar.

**Metabolizma ve SSS Üzerine Etkileri:** İzoproterenol adrenaline oranla daha az hiperglisemi oluşturur. Serbest yağ asitlerinin salıverilmesini stimüle etme açısından adrenaline ile eşit etkinliktedir. İzoproterenol ve adrenalinin kaloriyenik etkileri birbirine benzer. İzoproterenol adrenaline gibi santral eksitasyona neden olabilir ancak bu etki klinikte kullanılan dozlarda önemsizdir.

## Absorpsiyonu, Metabolizması ve Atılımı

Parenteral yoldan veya inhalasyonla verildiğinde absorbe olur. Esas olarak karaciğer ve diğer dokulardaki KOMT enzimi ile metabolize olur. MAO enziminin substratı değildir.

## Yan Etkileri, Önlemler ve Kontrendikasyonları

İzoproterenolün akut toksik etkileri adrenaline oranla çok daha azdır. Palpasyon, taşikardi, baş ağrısı ve ciltte kızarıklık yaygın olarak görülür; anjinal ağrı, bulantı, baş dönmesi, terleme ve tremorlara daha seyrek rastlanır. Hayvanlara yüksek dozlarda ve yinelemek uygulandığında miyokard nekrozuna neden olur. İnhalasyon yoluyla aşırı dozlarının uygulanması, ventriküler aritmi oluşturmaya nedeniyle öldürücü olabilir.

## Tedavide Kullanımı

İzoproterenol, klinikte solunum yolu hastalıklarında bronkodilatör olarak kullanılır. Ayrıca kalp bloklarında, miyokard infarktüsü sonucu oluşan kardiyojenik şokta ve septik şokta kalp stimülanı olarak kullanılır. Bronkiyal astma nöbetlerinde inhalasyon şeklinde % 0.25-1'lik solüsyonları veya subkütan yoldan 0.25 mg dozunda kullanılır. Şok tedavisinde intravenöz infüzyon şeklinde 0.5-5 µg/dakika dozunda uygulanır.

## Dopamin

Dopamin, noradrenalin ve adrenalinin metabolik prekürsörüdür; özellikle hareketin düzenlenmesinde önemli olan santral bir nörotransmitterdir ve önemli intrinsik farmakolojik özelliklere sahiptir.

Hem MAO hem de KOMT'nin substratıdır bu nedenle oral yoldan uygulandığında etkisizdir.

## Farmakolojik Özellikleri

Dopaminin kardiyovasküler etkileri birkaç farklı tip reseptör tarafından yönlendirilir. Bu reseptörlerin dopamine afiniteleri farklılık gösterir. Düşük derişimlerde dopamin renal, mezenterik ve koroner damar yatağındaki  $D_1$ -dopaminerjik reseptörleri aktive ederek vazodilatasyon oluşturur. Dopaminin düşük dozlarının infüzyonu glomerüler filtrasyon hızını, böbrek kan akımını ve  $Na^+$  atılımını artırır. Bu etkilerine bağlı olarak kardiyojenik şok ve hipovolemik şok gibi durumlarda kullanılır. Yüksek derişimlerde  $\beta_1$ -reseptörleri aktive ederek miyokard üzerinde pozitif inotrop etki oluşturur. Kalp üzerinde oluşturduğu bu etkiye sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesine neden olması da katkıda bulunur. Dopamin sistolik kan basıncını ve nabız basıncını genellikle artırır; diyastolik kan basıncını değiştirmez veya hafifçe artırabilir. Dopamin yüksek derişimlerde damarlardaki  $\alpha_1$ -reseptörleri aktive ederek vazokonstriksiyon oluşturur. Bu nedenle şok, kan basıncı ve böbrek fonksiyonu gibi yaşamı tehdit eden durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.

SSS'de spesifik dopamin reseptörleri bulunmakla birlikte dopamin kan-beyin engelini aşmadığı için santral etkiler göstermez.

## Yan Etkileri, Önlemler ve Kontrendikasyonları

Dopaminin aşırı dozları ile oluşan istenmeyen etkiler aşırı sempatomimetik aktiviteden kaynaklanır. Bulantı, kusma, taşikardi, anjinal ağrı, aritmiler, baş ağrısı, hipertansiyon ve vazokonstriksiyon dopamin infüzyonu sırasında gözlenebilir. MAO enzim inhibitörü kullanan hastalarda dopamin kullanımından kaçınılmalı veya dozu çok azaltılarak uygulanmalıdır. Trisiklik antidepresanları alan hastalarda da dikkatli doz ayarlaması gereklidir. Şok durumundaki hastalara dopamin uygulamadan önce, tam kan, plazma veya diğer uygun sıvıların transfüzyonu ile hipovolemi düzeltilmelidir.

## Tedavide Kullanımı

Dopaminin en önemli kullanım yeri şok tedavisidir. Özellikle oligüri ve düşük ya da normal periferik vasküler dirençli durumlarda yararlıdır. İlaç ayrıca kardiyojenik ve septik şokta da kullanılır.

Dopamin hidroklorür yalnızca i.v. yoldan kullanılır. İlaç başlangıçta 2 ile 5 µg/kg/dak dozunda uygulanır, klinik duruma göre 20-50 µg/kg/dak'a veya daha yüksek dozlara çıkılabilir.

Fenoldopam ve dopeksamin diğer dopamin benzeri ilaçlardır. Fenoldopam selektif  $D_1$ -reseptör agonistidir. Dopeksamin,  $\beta_2$ -dopaminerjik reseptörler üzerinde intrinsik aktiviteye sahip sentetik dopamin analogudur.

## Dobutamin

Dobutaminin farmakolojik etkisi  $\alpha$ - ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerle doğrudan etkileşmesine bağlıdır. Dobutamin selektif bir  $\beta_1$ -adrenerjik agonist olarak düşünülmüş ise de farmakolojik etkilerinin karmaşık olduğu belirgindir. Dobutamin molekülünde asimetric bir merkeze sahiptir. Klinik olarak kullanılan rasemik karışımda iki enantiyomerik şekil mevcuttur. Dobutaminin L-izomeri  $\alpha_1$ -reseptörlerin etkin bir agonistidir ve belirgin presör yanıtlar oluşturur. Bunun karşıtı olarak dobutaminin D-izomeri  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptör antagonisti etkiye sahiptir ve L-dobutaminin etkisini bloke eder. Her iki izomerin de etkileri  $\beta$ -adrenerjik reseptörler aracılığı ile oluşur. D-izomer, L-izomere oranla 10 kez daha fazla  $\beta$ -adrenerjik reseptör agonisti etkiye sahiptir.

## Farmakolojik Özellikleri

Rasemik dobutaminin kardiyovasküler etkileri L- ve D-steroizomerlerin farmakolojik etkilerinin bir karışımıdır. Dobutamin, izoproterenole oranla kalp üzerinde daha belirgin inotrop ve kronotrop etkiye sahiptir. Eşit inotrop dozlarda dobutamin, izoproterenole oranla sinüs düğümündeki otomatiziteyi daha az ölçüde artırır ancak AV ve intraventriküler iletinin artması her iki ilaç için de aynıdır.

Dobutamin hayvanlara (2.5-15 µg/kg/dak) uygulandığında hem kalp kontraktilesini hem de kalp debisini artırır. TPDD büyük ölçüde etkilenmez. Periferik direncin bir ölçüde de olsa devamlılığı olasılıkla  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptörler aracılığı ile oluşan vazokonstriksiyonla  $\beta_2$ -adrenerjik reseptörler aracılığı ile oluşan vazodilatasyonun birbirini dengelemesine bağlıdır. Dobutamin uygulaması 20 µg/kg/dak'dan aşağıda tutulduğunda kalp hızı orta derecede artar.  $\beta$ -adrenerjik bloke edici maddelerden sonra dobutamin infüzyonu kalp debisini artıramaz ancak TPDD artar. Bu bulgular da dobutaminin damar yatağında  $\alpha$ -reseptörler üzerine hafif bir doğrudan etkisi olduğunu gösterir.

## Yan Etkileri

Bazı hastalarda kan basıncı ve kalp hızı dobutamin uygulanması sırasında belirgin olarak artar. Böyle durumlarda infüzyon hızını azaltmak gerekebilir. Özellikle hipertansiyon hikayesi olan hastalarda bu duruma dikkat edilmelidir. AV iletini artırması nedeni ile atriyal fibrilasyonu olan hastalarda ventriküler yanıt hızında belirgin artış oluşturma riski vardır. Bunun önlenmesi için diğer önlemlerle birlikte digoksin de gerekebilir. Bazı hastalarda ventriküler ektopik odaklar da oluşabilir. Bütün inotropik ajanlarda olduğu gibi, dobutamin de miyokardın oksijen ihtiyacını artırarak miyokard infarktının boyutunu etkin olarak büyütebilir. Birkaç günlük uygulamadan sonra dobutaminin etkinliği tartışmalıdır, zira etkisine karşı tolerans oluştuğuna dair bulgular vardır. Ancak kısa süreli infüzyonlar bir ay süre ile aralıklı olarak kullanıldığında konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda egzersize dayanıklılığı yaşam süresini etkilemeksizin artırabilir.

## Tedavide Kullanımı

Dobutamin, oral yoldan kullanıldığında etkisizdir, plazmadaki yarı ömrü yaklaşık 2 dakikadır. i.v. infüzyon şeklinde uygulanır. Mutad dozu 2.5-10 µg/kg/dak'dır. Bu infüzyon hızında konjestif kalp yetmezliğinde kullanılır. Dobutamin kalp yetmezliğinde miyokard fonksiyonlarının düzeltilmesinde diğer katekolaminlere oranla bazı üstünlüklere sahiptir. Kalp hızı ve sistolik kan basıncı üzerine olan etkileri diğer katekolaminlere oranla en az düzeydedir ve miyokardın oksijen istemini en az düzeyde artırır. Dobutamin, idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz gibi kardiyak ejeksiyonda tıkanıklık olan durumlarda kontrendikedir.

## II. KATEKOLAMİN OLMAYAN SEMPATOMİMETİK İLAÇLAR

### A. Doğrudan Etkili Sempatomimetik Aminler

#### 1. $\alpha_1$ -Selektif Adrenerjik Agonistler

Sempatomimetik ilaçların bir kısmının esas klinik etkileri damar düz kasında bulunan  $\alpha$ -adrenerjik reseptörleri aktive etmelerine

bağlıdır. Sonuçta periferik vasküler direnç artar, kan basıncı değişmez veya yükselir. Her ne kadar bu ilaçların klinik kullanımı kısıtlı ise de bazı hastalarda hipotansiyon veya şok tedavisinde yararlı olabilirler.

#### Metoksamin

Bu ilaç  $\alpha_1$  reseptörleri üzerine oldukça selektif etki gösterir. Farklı dokulardaki reseptörler üzerinde farklı intrinsik aktiviteye sahiptir. Metoksamin  $\beta$ -adrenerjik reseptörleri aktive etmediği gibi santral sinir sistemini de uyarmaz. Esas kardiyovasküler etkisi kan basıncında meydana getirdiği yükselmeye bağlı olarak baroreseptörler üzerinden refleks mekanizma ile bradikardi meydana getirmesidir. Metoksamin intravenöz yoldan, 5-10 mg dozunda hipotansif durumları düzeltmek veya hipotansiyona bağlı paroksizmal atriyal taşikardi krizlerini önlemek için kullanılabilir. Bu indikasyonlarda i.m. dozu ise 10-20 mg'dır.

#### Fenilefrin

Fenilefrin  $\alpha_1$ -selektif agonist olmakla birlikte yüksek dozlarda  $\beta$ -adrenerjik reseptörleri de aktive eder. Kimyasal olarak fenilefrin adrenalinden benzen halkasının 4 no'lu karbon atomunda bir hidroksil grubu eksik olması ile ayrılır. Farmakolojik etkileri metoksamine benzer. Esas etkileri adrenerjik reseptörleri doğrudan aktive etmesinden kaynaklanır ancak presinaptik sinir ucundan noradrenalin açığa çıkarma özelliği de söz konusudur. i.v. infüzyon sırasında belirgin arteriyel vazokonstriksiyon oluşturur. Hipotansiyon tedavisinde i.v. yoldan 0.5 mg, s.c. ve i.m. yoldan da 2-5 mg dozunda kullanılır. Bu doz gerektiğinde 10 mg'a kadar çıkarılabilir. Fenilefrin, ayrıca %0.25-0.5'lik solüsyonları halinde nazal ve konjonktival dekonjestan ve %0.1-10'luk solüsyonları halinde midriyatik olarak da kullanılır.

#### Mitodrin

Oral yoldan etkili bir  $\alpha_1$ -adrenerjik agonisttir. Otonomik yetmezlik halinde ve hipotansiyonda kullanılır ve vücutta aktif metaboliti olan 1-(2.5-dimetoksifenil)-2-amino etanole dönüşerek etki gösterir. Hipotansiyon tedavisinde oral yoldan günde iki kez 5 mg dozunda kullanılır.

### 2. $\alpha_2$ -Selektif Adrenerjik Agonistler

$\alpha_2$ -adrenerjik reseptörleri selektif olarak aktive eden ilaçlar esas olarak sistemik hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar. Bir çok kan damarı postsinaptik  $\alpha_2$ -reseptör içerdiğinden ve bu reseptörlerin aktivasyonu sonucu vazokonstriksiyon meydana geldiği için  $\alpha_2$ -reseptör agonistlerinin hipertansiyon tedavisinde kullanılmaları çelişkili gibi görünmektedir. Gerçekten de klonidin başlangıçta vazokonstriktör etkisi nedeniyle bir nazal dekonjestan olarak geliştirilmiştir. Bu ilacın kan basıncını düşürücü etkisi SSS'de kardiyovasküler kontrolü gerçekleştiren merkezlerdeki  $\alpha_2$ -reseptörleri aktive etmesinden kaynaklanır. Bu merkezlerdeki  $\alpha_2$ -reseptörlerin aktivasyonu beyinden sempatik sinir deşarjını baskılar.

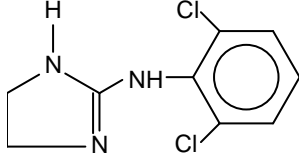
#### Klonidin

Klonidin 1960'ların başında sentez edilen ve  $\alpha$ -adrenerjik reseptörler aracılığı ile vazokonstriksiyon oluşturan imidazolin türevi bir ilaçtır. İlaç topik nazal dekonjestan olarak klinik deneme aşamasında iken hipotansiyon, sedasyon ve bradikardi oluşturduğu gözlenmiştir.



## Farmakolojik Özellikleri

Klonidinin en önemli farmakolojik etkileri kan basıncı ve kalp hızı üzerinedir. İlacın i.v. infüzyonu damar düz kasındaki postsinaptik  $\alpha_2$ -reseptörleri aktive ederek kan basıncında hızlı bir yükselme oluşturur. Parenteral uygulama sonrası kan basıncında gözlenen bu hızlı yükselme ilaç oral yoldan verildiğinde görülmez. Ancak i.v. uygulama sonrası kan basıncındaki hızlı ve geçici vazokonstriksiyonu daha uzun süren hipotansif bir yanıt izler. Bu hipotansif yanıtın sempatik sinir sisteminin santral deşarjının deprese olmasından kaynaklandığı bilinmektedir. Klonidinin kan basıncının düş-



Klonidin

mesine neden olan etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Bu etki, beyinde vazomotor merkezdeki  $\alpha_2$ -reseptörlerin aktivasyonundan kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Santral etki ilaç vertebral arterlere küçük dozlarda infüze edildiğinde veya *sistema magna*'ya doğrudan injekte edildiğinde de gözlenir.

Klonidin hem splanknik sinirlerdeki sempatik pregangliyoner liflerde hem de kardiyak sinirlerin postgangliyonik liflerinde sempatik deşarjı azaltır. Bu etkiler selektif  $\alpha_2$ -reseptör antagonisti olan yohimbin ile ortadan kaldırılır. Klonidin aynı zamanda parasempatik deşarjı da uyarır ve bu da vagal tonüsün artmasına bağlı olarak gelişen bradikardiye katkıda bulunabilir. Buna ek olarak klonidinin bazı antihipertansif etkileri periferik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini inhibe eden presinaptik  $\alpha_2$ -reseptörlerin aktivasyonuna bağlı olabilir. Klonidin noradrenalinin plazma derişimini düşürür ve idrarla atılımını azaltır. Klonidin hipertansiyonu olan bazı hastalarda plazma renin ve aldesteron derişimini de düşürebilir.

## Absorpsiyonu, Metabolizması ve Atılımı

Klonidin oral uygulamadan sonra iyi absorbe olur ve biyoyararlanımı yaklaşık %100'dür. Oral dozdan 1-3 saat sonra plazmadaki en yüksek derişime ve maksimum hipotansif etkiye ulaşır. İlacın eliminasyon yarı ömrü 6-24 saat arasında değişir (ortalama 12 saat). Uygulanan dozun yaklaşık yarısı değişmeden idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde ilacın yarı ömrü uzayabilir. Klonidinin oral tedaviye alternatif oluşturan transdermal salınım yapan farmasötik şekilleri de vardır.

## Yan Etkileri

Klonidinin en önemli yan tesiri ağız kuruluğu ve sedasyondur. Bu etkiler hastaların yaklaşık %50'sinde görülür ve ilaçla tedavinin kesilmesini gerektirebilir. Ancak birkaç haftalık tedaviden sonra bu yan tesirlerde hafifleme olabilir. Seksüel yetersizlik görülebilir. Hastaların bazılarında belirgin bradikardi oluşur. Bu yan etkiler genellikle doza bağlıdır ve transdermal uygulamada daha az oranda gözlenir. Bununla birlikte transdermal uygulamada hastaların %15-20'sinde kontakt dermatit gelişebilir. Hipertansif hastalarda ilacın ani kesilmesi "*rebound* hipertansiyon" oluşturabilir.

## Tedavide Kullanımı

Klonidin esas olarak hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Bu amaçla oral yoldan günde 3 kez 75  $\mu$ g ile tedaviye başlanır. Gerekirse 1.5 mg'a dek çıkılabilir. Hipertansiyon dışında da çeşitli hastalıklarda kullanılır. Klonidinin narkotik bağımlılarını opioidlerin kesilmesine hazırlamada ve yoksunluk sendromunun tedavisinde yararları gösterilmiştir. Ayrıca alkol ve tütün bağımlılığında da yararlıdır. Klonidin yoksunluk sendromuna eşlik eden sempatik sinir sistemi yan tesirlerini ve ilaca karşı duyulan kullanma arzusunu azaltır. Bu amaçla oral yoldan günde 3 kez 6  $\mu$ g/kg dozunda kullanılır. Ayrıca migren, Korsakoff psikozi, Tourette sendromu, tardif diskinezi, esansiyel tremorlar, nöroleptiklere bağlı akatizi, nörojenik mesane, idiyopatik ortostatik hipotansiyon, lokalize paroksizmal hiperhidroz ve Stiffman sendromu gibi nöropsikiyatrik bozukluklarda kullanılır ancak ilacın bu durumlarda uzun süreli yararı henüz tam olarak değerlendirilememiştir (Stiffman sendromu, aksiyel kaslardaki sertlik ile karakterize ender bir durumdur; ses ve korku ile ağırlı spazmlar oluşur; bu sendromun patofizyolojisi bilinmemektedir).

Ön bulgular klonidinin anestezi olan bazı hastalarda anestezi ilaca ihtiyacı azalttığını ve hemodinamik stabilizeyi artırarak yararlı olduğunu göstermektedir. Klonidinin anesteziye bir diğer yararı da sedasyon, anksiyolitik etki, analjezi ve ağız kuruluğu oluşturmaktır. Menapozda görülen ateş basması transdermal klonidin uygulanması ile azaltılabilir. Akut uygulama ile hipertansiyon ve feokromasitoma teşhisinde de kullanılır.

## Apraklonidin

Oldukça selektif  $\alpha_2$ -adrenerjik bir agonisttir. Lokal olarak göz içi basıncını azaltmak için kullanılır. Her ne kadar bunun mekanizması tam olarak aydınlatılmamış ise de aköz hümanın oluşumunu önlemek sureti ile olabileceği düşünülmektedir. Bu endikasyonda % 0.5-1'lik solüsyonu, lokal olarak kullanılır.

## Guanfasin

$\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlere klonidinden daha fazla selektif agonistik etkisi vardır. Klonidin benzeri etki ile beyin sapındaki reseptörleri aktive ederek kan basıncını düşürür. Oral uygulamadan sonra iyi absorbe olduğu gibi vücutta dağılımı da iyidir. %50'si idrarla değişmeden atılır geri kalanı da metabolize olur. Eliminasyon yarı ömrü 12-24 saat arasındadır. Hipertansiyondaki etkinliği klonidinle aynıdır. Yan tesirleri de birbirine benzemekle birlikte guanfasinde bu etkiler çok daha ılımlıdır ve daha seyrek ortaya çıkar. Ani kesilmeden sonra yoksunluk sendromu oluşabilir. Hipertansiyonda oral yoldan, gece yatarken 1 mg olarak kullanılır. Doz gerektiğinde giderek artırılarak 3 mg'a dek çıkarılabilir.

## Guanabenz

Guanabenz ve guanfasin hem kimyasal hem de farmakolojik olarak birbirlerine benzerler. Guanabenz, santral etkili bir  $\alpha_2$ -agonisttir. Klonidin ve guanfasin benzeri etki ile kan basıncını düşürür. Yarı ömrü 4-6 saattir ve büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur. Karaciğer sirozu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Yan etkileri (ağız kuruluğu ve sedasyon) klonidine benzer. Hipertansiyonda oral yoldan günde 2 kez 4 mg veya bir kez 8 mg dozunda kullanılır. Günlük doz en az yan etki ile yeterli etki elde edilene dek 64 mg'a dek çıkarılabilir.

## Metildopa

Metildopa santral etkili bir antihipertansiftir. Metabolizma sonunda beyinde  $\alpha$ -metil noradrenaline döner ve bu metabolitin santral  $\alpha$ -adrenerjik reseptörleri aktive ettiği düşünülmektedir. Bu yolla klonidine benzer olarak kan basıncını düşürür. Antihipertansif olarak oral yoldan 1.5-2 g dozunda kullanılır.

## 3. $\beta$ -Adrenerjik Reseptör Agonistleri

Astma tedavisinde kullanılan  $\beta$ -adrenerjik agonistlerinin en önemli yan etkileri, bu agonistlerin kalpteki  $\beta_1$ -reseptörleri aktive etmelerinden kaynaklanır. Bu yan etkileri azaltmak amacıyla  $\beta_1$ -reseptörlere oranla  $\beta_2$ -reseptörlere üzerinde selektif afiniteye sahip ilaçlar geliştirilmiştir. Ancak, ilaçlar yüksek dozlarda kullanıldıklarında bu selektivite kaybolur ve  $\beta_1$ -afinite de gözlenir.

$\beta_2$ -selektif agonistlerin kimyasal yapılarında oluşturulan modifikasyonlar metabolizma hızının yavaşlaması ve oral biyoyararlanımın artmasına neden olarak bu grup ilaçların klinik kullanımını yaygınlaştırmıştır. Ayrıca özellikle akciğerlerdeki  $\beta_2$ -reseptörleri aktive edebilmek için ilaçların aerosol şeklindeki düşük dozlarının inhalasyon yoluyla kullanılması da klinik yararlarını artırmıştır. Bu uygulama şekli oldukça düşük sistemik ilaç derişimleri ile bronşlardaki  $\beta_2$ -reseptörlerin daha etkin aktivasyonunu sağlamıştır.  $\beta$ -adrenerjik agonistlerin aerosol ile uygulanması, genelde, birkaç dakika içinde çok belirgin ve hızlı gelişen bronkodilatasyona neden olur.  $\beta$ -adrenerjik agonistlerin akciğer dokusunda bulunan mast hücrelerinden lökotrienlerin ve histaminin açığa çıkışını basıladıkları, mukosilyer fonksiyonu artırdıkları, mikrovasküler geçirgenliği azalttıkları ve olasılıkla fosfolipaz  $A_2$ 'yi inhibe ettiklerine dair bulgular da mevcuttur.

## Metaproterenol (Orsiprenalin)

Metaproterenol KOMT ile metilasyona dirençlidir. Ağızdan alındıktan sonra yaklaşık %40'ı aktif şekilde absorbe olur. Daha çok glukuronik asitle konjugasyon sureti ile atılır. Albuterol ve terbutaline oranla daha az olmakla birlikte  $\beta_2$ -reseptörlere selektif olduğu düşünülmektedir. Inhalasyonu ile etkisi birkaç dakikada başlar ve birkaç saat devam eder. Oral yoldan etki daha yavaş başlar, ancak 3 ile 4 saat devam eder. Metaproterenol solunum yollarının obs-trüktif hastalıklarının uzun süreli tedavisi ile akut bronkospazmın iyileştirilmesinde kullanılır. Oral yoldan günde 4 kez 20 mg dozunda kullanılır. Inhalasyon şeklinde uygulanmak üzere %5'lik solüsyonları bulunmaktadır. Akut bronkospazm tedavisinde i.m. yoldan 500  $\mu$ g dozunda kullanılır.

## Terbutalin

Bu ilaç  $\beta_2$ -selektif bir bronkodilatördür. Yapısındaki rezorsinol halkasına bağlı olarak KOMT ile metilasyon için substrat oluşturmaz. Oral, s.c. ve inhalasyon şeklinde kullanılabilir. Inhalasyonla ve parenteral uygulamadan sonra etkisi hemen başlar ve 3-6 saat devam eder. Oral yoldan ise 1-2 saat gecikme ile başlar. Terbutalin solunum yollarının obs-trüktif hastalıklarının uzun süreli tedavisinde ve akut bronkospazmlarda kullanılır. Astma krizinde kullanıma uygun parenteral preparatı da vardır. Bronkiyal astmada oral yoldan günde 3 kez 2.5 mg dozunda kullanılır. Doz giderek 5 mg'a dek artırılabilir. Inhalasyon halinde uygulamada ise %1'lik solüsyonu kullanılır. Akut bronkospazm tedavisinde s.c., i.m. veya yavaş i.v. infüzyonla 250  $\mu$ g dozunda kullanılır.

## Salbutamol (Albuterol)

Terbutaline benzer selektif  $\beta_2$ -adrenerjik agonistik etkiye sahip bir ilaçtır. Bronkospazmı semptomatik olarak önlemek için oral veya inhalasyon sureti ile kullanılır. Inhalasyon şeklinde kullanıldığında 15 dakikada belirgin bronkodilatasyon başlatır ve bu etki 3-4 saat sürer. İzoproterenole oranla çok daha az kardiyovasküler etkiye sahiptir. Oral yoldan günde 3-4 kez 2-4 mg dozunda kullanılır. Inhalasyon şeklindeki uygulamada ise günde 3-4 kez 200  $\mu$ g'lık dozlar halinde kullanılır.

## İzoetarin

İzoetarin  $\beta_2$ -selektif etkisi nedeni ile solunum yolu obstrüksiyonunda kullanılan ilk ilaçtır. Ancak  $\beta_2$ -selektif etkisi aynı etkiyi gösteren diğer ajanlara göre daha azdır. Katekolamin yapısı KOMT için iyi bir substrat oluşturur. Akut krizler halinde oluşan bronkokonstriksiyonu tedavide inhalasyon yoluyla %1'lik solüsyonu kullanılır. Oral yoldan ise günde 3-4 kez 10-20 mg dozunda kullanılır.

## Pirbuterol

Pirbuterol oldukça selektif bir  $\beta_2$ -agonistidir. Yapıca albuterole benzemekle birlikte benzen halkasının yerini piridin halkası almıştır. Inhalasyonla kullanılır. Bronkiyal astmada günde 3-4 kez, 0.2-0.4 mg dozunda aerosol şeklinde uygulanır. Doz 2.4 mg'ı aşmamalıdır.

## Bitolterol

Yeni bir  $\beta_2$ -agonistidir. Ön-ilaç (*prodrug*) halindedir; vücutta akciğer ve diğer dokularda esteraz enzimleri ile hidrolize uğrayarak aktif şekli olan kolterol veya terbutil noradrenaline dönüşür. Akciğerler bu dönüşümü gerçekleştiren esterazlar açısından zengin bir organdır. Inhalasyonla kullanılır. Bu yoldan 2 kezlik inhalasyon ile 740  $\mu$ g dozunda günde 3 kez uygulanabilir.

## Fenoterol

Selektif  $\beta_2$ -agonistidir. Inhalasyondan sonra etkisi hemen başlar ve 2-3 saat devam eder. Bu yoldan 200  $\mu$ g dozunda günde 3 kez uygulanabilir.

## Formeterol

Uzun etki süreli  $\beta_2$ -selektif agonisttir. Inhalasyondan sonra etkin bir bronkodilatasyon hemen başlar ve 12 saat devam eder. Bu uzun etki süresi diğer ilaçlara karşı bir üstünlük oluşturur. Nokturnal astmada uzun etkisi tercih nedenidir. Oral yoldan günde 2-3 kez 80  $\mu$ g/kg, inhalasyon şeklinde ise günde 12-24  $\mu$ g dozunda kullanılır.

## Prokaterol

$\beta_2$ -selektiftir. Inhalasyonla etkisi çabuk başlar 5 saat devam eder. Oral yoldan 50-100  $\mu$ g dozunda kullanılır.

## Salmeterol

$\beta_2$ -adrenerjik reseptör agonistidir. Etkisi 12 saat gibi uzun süreli-dir, ancak etkinin başlamasının da uzun zaman alması ani bronkospazmların önlenmesinde kullanımını kısıtlar. Inhalasyon yoluyla günde 2 kez 50-100  $\mu$ g dozunda kullanılır.

## Ritodrin

Selektif bir  $\beta_2$ -reseptör agonistidir, özellikle uterus gevşetici olarak geliştirilmiştir. Farmakolojik özellikleri gruptaki diğer ilaçlara benzer. Oral yoldan verildiğinde hızla ancak yetersiz olarak (%30) absorbe olur ve idrarla %90'ı inaktif konjugatı şeklinde atılır. i.v. uygulamadan sonra ilacın %50'si değişimden atılır. Erken doğum olayını önlemek için i.v. yoldan uygulanır. Başarı sağlandığı takdirde oral yoldan tedaviye devam edilir.

Uterus kasını gevşetmek üzere (tokolitik olarak) i.v. infüzyonla 50  $\mu\text{g}/\text{dak}$  dozunda uygulanır. Gerektiğinde doz giderek artırılarak 150-350  $\mu\text{g}/\text{dak}$ 'a çıkarılır. Aynı amaçla i.m. yoldan 3-8 saatte bir 10 mg dozunda kullanılır.

## $\beta_2$ -Selektif Agonistlerin Yan Etkileri

$\beta$ -adrenerjik agonistlerin yan etkileri  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin aşırı uyarılması sonunda ortaya çıkar. Geçmişinde kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalar bazı reaksiyonların ortaya çıkmasında risk grubunu oluştururlar. Akciğer rahatsızlığı olan hastalarda inhalasyon şeklinde ilaç uygulanması yan etkileri büyük ölçüde azaltır.

Sistemik uygulamadan sonra taşikardi en yaygın yan etkidir. Kalp hızının artması  $\beta_1$ -reseptörlerin uyarılmasına bağlıdır. Kalp rahatsızlığı olmayan hastalarda  $\beta$ -agonistler nadiren aritmi veya miyokard iskemisi oluştururken koroner arter hastalığı hikayesi ya da aritmisi olan hastalar çok daha riskli bir grubu oluştururlar.

Trisiklik antidepresanlarla ya da MAO inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda da kardiyovasküler yan etkilerin oluşma riski artmıştır. Parenteral kullanımda bu ilaçlar plazma glukoz, laktat ve serbest yağ asidi derişimini artırır, potasyum derişimini azaltır. Potasyum derişiminin azalması kardiyotonik glikozid ve diüretik kullanan hastalarda çok önemlidir. Diyabetli hastalarda ise hiperglisemiyi tehlikeli boyutlara ulaştırabilirler. Bütün bu yan etkiler inhalasyon tedavisinde, oral ya da parenteral tedaviye oranla daha az ortaya çıkar.

$\beta_2$ -selektif agonistlerle görülen yaygın bir yan etki çizgili kas titremeleridir. Bu etkiye karşı tolerans gelişirse de bu toleransın çizgili kasdaki  $\beta_2$ -reseptörlerin desensitize olmasından mı yoksa SSS'de adaptif bir değişiklikten mi kaynaklandığı tam olarak anlaşılabilir. Bu etkiyi en az düzeye indirmek için ilacın düşük dozu ile oral tedaviye başlanır, titremelere karşı tolerans oluşuncaya kadar doz yavaş yavaş artırılır. Özellikle oral ya da parenteral uygulamadan sonra huzursuzluk, korku ve anksiyete duygularının varlığı tedaviyi kısıtlayıcı faktörlerdir.

## B. Dolaylı Etkili Sempatomimetik İlaçlar

Adrenerjik agonistlerin bazıları adrenerjik reseptörleri doğrudan aktive etmezler. Bu grup ilaçların sempatomimetik etkinlikleri sempatik nöronlardan noradrenalin salıverme ve/veya salıverilen noradrenalinin nöronal *uptake*'ini (*uptake* 1) inhibe etme özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkar. Bazı sempatomimetik aminler ise hem reseptörleri doğrudan etkilerler hem de dolaylı etki gösterebilirler.

### Tiramin

Tiramin ve benzeri indirekt etkili sempatomimetik aminler adrenerjik sinir ucuna alınırlar ve depo veziküllerde noradrenalinin yerini alarak depo edilirler. Bu tür aminler fonksiyonel olarak önemli bölgelerde noradrenalin miktarında kalıcı bir azalma oluştururlar. Sinir ucu uyarıldığında noradrenalinin daha az etkili feniletilaminler sinaps aralığına salıverilir ve post-sinaptik adrenerjik nöronlarda aktivasyon azalır. Farmakolojide bu hipotez "yalancı mediyatör kavramı" olarak adlandırılır.

Tiramin terapötik olarak kullanılmaz ancak farmakolojik ve toksikolojik öneme sahiptir. Çünkü; 1. noradrenalin salıverilme mekanizmalarının çalışılmasında deneysel madde olarak yaygın bir şekilde kullanılır, 2. pek çok yiyecekte bulunur (peynir ve fermente içkiler gibi) ve 3. tirozinin dekarboksilasyonu sonucu karaciğer ve mide-barsak kanalında oluşur.

Tiramin adrenerjik reseptörleri direkt olarak aktive etmez ancak amin pompası ile sinir ucuna alınır ve noradrenalin salıverilmesine neden olur. Salıverilen noradrenalin tiraminin semptomimetik etkilerini oluşturur. Noradrenalin transportu imipramin gibi trisiklik bir antidepresan ile bloke edilirse, tiramin sempatomimetik etkiler göstermez. Endojen tiramin adrenerjik sinir ucuna alındıktan sonra depo veziküllerde dopamin  $\beta$ -hidroksilaz ile oktopamine dönüştürülür. Oktopamin noradrenalinin yerini alarak depo veziküllerde depolanır ve yalancı mediyatör olarak salıverilir. Oktopamin  $\alpha$ - ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörleri aktive etmez. Tiramin diyetle alınan tirozinden sürekli sentez edilmekle birlikte MAO tarafından hızla metabolize edildiği için dolaşımında ve dokularda fazla miktarda bulunmaz. Bu nedenle endojen olarak sentez edilen tiramin belirgin farmakolojik etkiler göstermez. Bunun yanı sıra, MAO inhibitörü kullanan hastalarda dolaşan kanda tiramin derişimi artar, tiramin sinir ucuna alınır, oktopamine dönüşür. Sinir ucu uyarıldığında daha az noradrenalin daha çok oktopamin salıverildiği için kan basıncında düşme gözlenir. Bu durum MAO inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda gözlenen hipotansiyonu açıklar.

MAO inhibitörü alan hastalarda görülen ciddi bir istenmeyen etki, hasta tiramin içeren gıdaları aldığı anda, yani ekzojen tiraminin aşırı miktarlarına maruz kaldığında gözlenir. Normal koşullarda, amin hızla MAO tarafından metabolize edildiği için tiramin içeren gıdalar alındığında her hangi bir farmakolojik yanıt gözlenmez. Ancak enzim inhibe olduğunda tiramin adrenerjik sinir ucundan noradrenalin salıverilmesine neden olduğu için şiddetli hipertansif yanıt oluşur. MAO inhibitörleri ile tedavi gören hastalar tiramin içeren gıdaları almamaları konusunda uyarılmalıdır.

## C. Karma Etkili Sempatomimetik İlaçlar

### Mefentermin

Hem doğrudan hem de dolaylı etkili bir ilaçtır. i.m. injeksiyondan sonra 5-15 dakika içinde etkisi hızla başlar ve birkaç saat sürer. Noradrenalin açığa çıkışına neden olarak kalp kontraktilesini artırır, kalp debisi, sistolik ve diyastolik basınç genellikle yükselir. Vagal tonüse bağlı olarak kalp hızı da değişkendir. Yan etkileri SSS'nin stimülasyonu, kan basıncında aşırı yükselme ve aritmilerdir. Mefentermin spinal anesteziden sonra sıklıkla gözlenen hipotansiyonu önlemede kullanılır. Bu indikasyonda i.m. yoldan 15-30 mg dozunda kullanılır.

### Metaraminol

Damar düz kasındaki  $\alpha$ -adrenerjik reseptörler üzerinde doğrudan etkili bir ilaçtır. Dolaylı etki ile de noradrenalin salıverilişine neden olur. Hipotansiyon tedavisinde kullanıldığı gibi hipotansiyona bağlı paroksizmal atriyal taşikardi krizlerini önlemede de yararlı bulunmuştur. Bu endikasyonda i.m. olarak 5-10 mg, acil durumlarda ise i.v. infüzyon şeklinde 0.5-5 mg dozunda kullanılır.

### Amfetamin

Rasemik  $\beta$ -fenil izopropilamin SSS'de güçlü uyarıcı etkisinin yanı sıra periferik  $\alpha$ - ve  $\beta$ -reseptörler üzerinde dolaylı etkiye sahiptir. Adrenalinden farklı olarak oral yoldan etkindir ve bu etkisi birkaç saat sürer.

### Farmakolojik Özellikleri

**Kardiyovasküler Etkileri:** Amfetamin oral yoldan uygulandığında hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını yükseltir. Kalp hızı genellikle refleks yolla azalır, yüksek dozlarda kardiyak aritmi

oluşabilir. Tedavi dozlarında kalp debisi artmaz, serebral kan akımında da fazla değişiklik olmaz.

**Diğer Düz Kaslar:** Amfetaminin düz kaslara etkileri diğer semptomimetik aminlere benzer. Mesanenin sfinkter kası üzerine olan etkisi çok belirgindir ve bu nedenle amfetamin *enuresis nocturna* ve inkontinens tedavisinde kullanılır. Mide-barsak kanalı üzerindeki etkileri önceden tahmin edilemez. Barsak aktivitesi artmış ise amfetamin gevşeme oluşturur ve barsak içeriğinin hareketini geciktirir. Eğer barsak gevşemiş halde ise tam aksi bir etki oluşturabilir. Uterus üzerine etki değişikse de genelde tonüste artma oluşturur.

**SSS:** Amfetamin santral sinir sistemini uyararak en etkin semptomimetik aminlerden biridir. Medulladaki solunum merkezini uyarır, çeşitli ilaçlarla oluşan santral depresyonu azaltır ve SSS'de diğer uyarılma belirtilerini oluşturur. Bu etkiler kortikal stimülasyona ve olasılıkla retiküler aktive edici sistemlerin uyarılmasına bağlıdır. SSS'deki uyarıcı etki D-izomerinde L-izomerine oranla 3-4 kez daha fazladır.

Amfetamin SSS'deki hemen hemen tüm etkilerini sinir uçlarında depolanan biyojen aminleri açığa çıkararak gerçekleştirir. Amfetaminin SSS'yi uyarıcı ve lokomotor stimüle edici etkisinin en azından bir kısmı santral noradrenerjik nöronlardan salınımına bağlıdır. Deney hayvanlarının tirozin hidroksilaz inhibitörü  $\alpha$ -methyltirozin ile tedavi edilmesi bu etkileri önleyebilir. Amfetamin ile oluşan lokomotor aktivitenin diğer bir kısmı ve stereotipik davranışlar, özellikle *neostriatum*'da bulunan dopaminerjik sinir uçlarından dopamin açığa çıkışına bağlı olabilir. Davranış üzerine olan etkilerin ortaya çıkması için daha yüksek dozlar gereklidir. Daha yüksek dozlarda amfetamin ile algılama bozuklukları ve aşırı psikotik davranışlar oluşur.

Psikişik etki bireylerin kişiliklerine, mental durumlarına ve doza bağımlıdır. Oral yoldan 10-30 mg dozunda kullanıldığında ortaya çıkan belirtiler, uyanıklık, tetikte olma, yorgunluk hissini azaltması, güven duygusunun artması, konsantrasyon kabiliyetinin artması, öfori, motor ve konuşma kabiliyetinin artmasıdır. Basit mental işlem kapasitesi artmıştır. Ancak iş üretiminin artmasına karşın hata yapma olasılığı da artar. Özellikle atletlerde fiziksel performansı artırması ilacın bu nedenle suistimali sonucunu doğurur. Bu etkiler değişmez nitelikte değildir, sürekli kullanım ve fazla dozla tersine dönebilir. Uzun süreli kullanım ve yüksek dozu takiben depresyon ve yorgunluk olağandır. Amfetamin ve diğer bazı semptomimetik aminlerin düşük analjezik etkileri olmakla birlikte bunun terapötik önemi yoktur. Amfetamin morfin benzeri ilaçlarla oluşan analjeziyi artırır.

**Solunum:** Amfetamin hayvanlarda solunum merkezini uyararak solunumun hem hızını hem de derinliğini artırır. Normal kişilerde ilaç, solunum hızını veya dakika hacmini belirgin olarak artırmakla birlikte santral etkili ilaçlarla solunum deprese olduğunda bu uyarıcı etki belirgin olarak ortaya çıkar.

**Yorgunluk ve Uyku:** Amfetamin ile yorgunluk ve uykunun önlenmesi veya geciktirilmesi laboratuvar koşullarında, atletlerde ve askeri alanda geniş ölçüde araştırılmıştır. Genel olarak, yorgunluk ortaya çıkmadan performans süresi uzar ve yorgunluk belirtileri kısmen tersine döner. Amfetamin uzun süreli uykusuzluğa bağlı dikkat azalması olasılığını azaltır, böylece devamlı dikkat gerektiren işlemlerin yapılmasını kolaylaştırır. Uykuya gereksinim azalmakla birlikte sürekli olarak da engellenemez. Uzun süreli kullanımdan sonra, ilaç kesildiğinde uyku düzeninin normale dönmesi en az 2 ay sürer.

**İştahın Baskılanması:** Amfetamin ve benzeri ilaçlar iştahı baskıladıkları için şişmanlık tedavisinde kullanılmışlardır. Amfetaminle tedavi gören şişman kişilerde kilo kaybı hemen hemen tamamen gıda alınımının azalmasına bağlıdır. Sadece çok az bir metabolizma artışı söz konusudur. Bu etkinin nörokimyasal mekanizması tam belirgin değilse de noradrenalin ve/veya dopamin açığa çıkışının artmasının katkısı olabilir.

### Toksisitesi ve Yan Etkileri

Amfetaminin akut toksik etkisi genelde terapötik etkilerinin bir uzantısıdır ve kural olarak yüksek dozdan kaynaklanır. Santral etkiler genelde, huzursuzluk, sersemlik, titreme, hiperaktif refleksler, fazla konuşma, aşırı duyarlılık, irritabilite, zaafiyet, uykusuzluk, ateş ve bazen de öforidir. Özellikle akıl hastalarında konfüzyon, saldırgan davranışlar, libido değişikliği, anksiyete, deliryum, paranoid halüsinasyonlar, panik reaksiyonları, intihar ve cinayet işlemeye eğilimler görülebilir. Ancak bu psikotik etkiler yeterli miktarda amfetamini uzun bir süre kullanmış herkesde oluşabilen belirtilerdir. Santral stimülasyonu takiben genelde depresyon ve bitkinlik görülür. Kardiyovasküler etkiler, baş ağrısı, üşüme, anjinal ağrı, hipertansiyon ya da hipotansiyon, dolaşım yetmezliği ve aşırı terleme görülebilir. Mide-barsak sistemine ait bulgular ise ağız kuruması, dilde metalik bir tat, anoreksi, kusma, bulantı, diyare ve karın kramplarıdır. Öldürücü zehirlenme konvülsiyon ve koma ile sonuçlanan ve serebral hemoraji bu durumda en belirgin patolojik bulgudur.

Amfetaminin toksik dozu değişkendir. İdiyosenkraziye bağlı olarak bazen 2 mg'lık düşük bir doz bile toksik etkileri oluşturabilirse de bu 15 mg'ın altındaki miktarlarda nadir olarak gözlenir. 30 mg ile şiddetli etkiler görülebildiği gibi 400-500 mg'lık dozlar öldürücü olmayabilir. İlacın kronik kullanımı yüksek dozlara toleransı artırabilir.

Acut amfetamin zehirlenmesinin tedavisinde atılımı artırmak için idrar amonyum klorür uygulanarak asitleştirilir. SSS belirtilerine karşı sedatifler kullanılabilir. Ağır hipertansiyon varsa sodyum nitropurid ya da  $\alpha$ -adrenajik antagonistler kullanılabilir.

Kronik zehirlenme aynen akut zehirlenmedeki belirtileri gösterirse de, psikolojik bozukluklar daha yaygındır. Kilo kaybı belirgindir. Şizofreni ile karıştırılabilen canlı halüsinasyonlar ve paranoid kuruntular gibi psikotik reaksiyonlar en genel ve en tehlikeli olanlardır. İlacın kesilmesinden sonra iyileşme süratlidir, ancak bazen bu etkiler kronikleşebilir. Böyle kimselerde amfetamin baskıda tutulan şizofreniyi hızlandıran yoğunlaştırıcı bir faktör gibi etki gösterebilir.

Uykuyu önlemek, enerjisi ve dikkati artırmak için amfetaminin suistimali önlenmelidir. İlaç sadece tıbbi kontrol altında kullanılmalıdır.

### Bağımlılık ve Tolerans

Psikişik bağımlılık kronik amfetamin ya da dekstroamfetamin kullanımı ile ortaya çıkar. Anoreksijenik etkiye karşı tolerans hemen oluşur. Ancak tolerans oluşumu değişikdir bazı narkolepsi vakalarında etkin başlangıç dozunu değiştirmeksizin yıllarca tedavi yapıldığı bildirilmiştir.

### Tedavide Kullanımı

Amfetamin ve dekstroamfetamin SSS üzerindeki etkileri nedeni ile kullanılırlar. Dekstroamfetamin SSS üzerine etkisi fazla, periferik etkileri de daha az olduğu için şişmanlık tedavisinde, narkolepside ve hiperaktiviteye bağlı dikkat eksikliği durumlarında kullanılır. Bu endikasyonlarda dekstroamfetamin oral yoldan 7.5-30 mg do-

zunda kullanılır. Amfetamin ise oral yoldan 15-30 mg dozunda narkolepsi, şişmanlık tedavisi ve dikkat eksikliği durumlarında kullanılabilir.

#### Metilamfetamin (Metamfetamin)

Kimyasal yapısı bakımından amfetamine ve efedrine benzer. Düşük dozlarda periferik etki oluşturmaksızın belirgin santral stimulan etkiye sahiptir. Yüksek dozlarda kardiyak stimülasyona bağlı olarak sistolik ve diastolik kan basıncını artırır. Kalbin debisi artmakla birlikte refleks yolla kalp hızı azalır. Venlerin konstriksiyonuna bağlı olarak periferik venöz basınç artar. Bu faktörler venöz dönüşü ve debiyi artırma eğilimindedir. Muhtemelen kalp debisindeki artmaya bağlı olarak pulmoner arteriyel basınç artar. Renal kan akımı da yükselir. Hipotansiyonda i.m. yoldan 10-30 mg, santral stimülasyon için ise günde 7.5-15 mg dozunda kullanılır.

#### Metilfenidat

Piperidin türevi olan yapısı amfetamine benzeyen bir maddedir. SSS'yi orta derecede uyarır. Motor aktivitelere ziyade zihinsel faaliyetler üzerinde etkindir. Yüksek dozları konvülsiyonlarla sonuçlanabilecek yaygın SSS stimülasyonu oluşturabilir. Farmakolojik etkileri amfetamine benzer. Bağlılık oluşturma potansiyeli vardır. Narkolepsi ve hiperaktiviteye bağlı dikkat eksikliği durumunda kullanılır. Oral yoldan kolayca absorbe olur. 2 saatte plazmada en üst derişime ulaşır. Yarı ömrü 1-3 saattir, ancak beyindeki derişimi plazmadakinden fazladır. Günde 2-3 kez, 20-30 mg dozunda kullanılır.

#### Pemolin

Yapısı metilfenidata benzemekle beraber SSS üzerindeki etkileri benzer. Kardiyovasküler etkileri çok zayıftır. Hiperaktiviteye bağlı dikkat eksikliği durumlarında kullanılır. Yarı ömrü uzun olduğu için günde bir kez kullanılabilir. Sabahları tek doz halinde oral yoldan 37.5 mg ile başlanır. Yavaş yavaş artırılarak 56.25-75 mg'a kadar çıkılabilir. Günlük maksimal doz 112.5 mg'dır.

#### Efedrin

Çeşitli *Ephedra* türlerinde bulunan bir alkaloiddir. Çin'de 2000 yıl kadar halk ilacı olarak kullanılmış ve ilk kez 1924 yılında Batı ülkelerinde klinik kullanıma girmiştir. 1927 yılında sentez edildikten sonra santral ve periferik etkileri nedeniyle birçok endikasyonda kullanılmıştır. Etkisi esas olarak sempatik nöronlardan noradrenalin salıverilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Ayrıca hem  $\alpha$ - hem de  $\beta$ -adrenerjik reseptörleri aktive eder.

Efedrin katekol yapısı taşımaz ve oral yoldan uygulandığında etkindir. Kalp hızını ve kalp debisini stimüle eder, periferik direnci artırarak kan basıncını yükseltir. Mesane tabanındaki düz kas hücrelerindeki  $\alpha$ -adrenerjik reseptörleri stimüle ederek idrar akımına direnci artırır. Akciğerlerde  $\beta$ -adrenerjik reseptörleri uyararak bronkodilatasyon oluşturur. SSS'yi etkin olarak uyarır. Oral yoldan kullanıldığında etkisi birkaç saat devam eder. İdrarla büyük ölçüde değişmeden atılır. Yarı ömrü 3-6 saattir.

Efedrin geçmişte tam kalp bloğu ile karakterize Stokes-Adams sendromunda kullanılmıştır. Narkolepsi ve depresyonda da SSS stimulanı olarak kullanılmışsa da artık tüm bu hastalıkların tedavisinde yeni yöntemler uygulanmaktadır. Günümüzde spinal anesteziye bağlı hipotansiyonda i.m. veya s.k. yoldan 15-60 mg dozunda kullanılır. Ayrıca midriyatik olarak kullanımına uygun solüsyonları vardır. Dekonjestan etkisi nedeniyle lokal ve sistemik olarak konjesyonu gidermek için kullanılır. Lokal kullanımına uygun % 0.5'lik solüsyonları mevcuttur. Oral yoldan dozu ise 25-50 mg'dır. Parenteral uygulamadan sonra hipertansiyon ve aritmi oluşturma riski vardır. SSS'ye bağlı en önemli yan etkisi uykusuzluktur. Tekrarlanan dozlarına karşı taşiflaksi oluşabilir.

## Diğer Sempatomimetik Ajanlar

Bazı sempatomimetik ilaçlar nazal mukoza membranında ve gözde lokal uygulamayla vazokonstriksiyon oluşturmak amacı ile kullanılırlar. Bunlar, nafazolin, tetrahidrozolin, ksilometazolin ve oksimetazolindir. Psödoefedrin ve fenilpropanolamin de nazal dekonjestan olarak kullanılırlar. Psödoefedrin, efedrinin stereoizomeridir. Sistemik dekonjestan olarak yaygın bir şekilde kullanılır. Oral yoldan günde 4 kez 60 mg dozunda uygulanır. Fenilpropanolamin de vazokonstriktör etkisi nedeniyle sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Nazal dekonjestan olarak oral yoldan günde 3-4 kez 25 mg dozunda kullanılır. Hipertansiyonlu hastalarda vazokonstriktör etkisi nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

## Sempatomimetik İlaçların Klinik Kullanımı

Sempatik sinir sisteminin yaşamsal önemi olan pek çok vücut fonksiyonunu düzenlemesi ve adrenerjik reseptörler üzerinde selektif etkili olan yeni terapötik ajanların geliştirilmesi ile önemli terapötik kullanım alanlarına sahip geniş bir ilaç grubu oluşmuştur. Adrenerjik reseptör agonistleri aşağıdaki durumların tedavisinde kullanılırlar.

**Şok:** Şok, dokuların kanla perfüzyonundaki yetersizlikten kaynaklanan klinik bir durumdur, genellikle hipotansiyon ve sonunda organ sistemlerinin yetersizliği ile sonuçlanır. Dokulara ve organlara giden kan akımının azalması oksijen ve besleyici maddelerin de azalmasına neden olur, bu da yaşamı tehdit eden bir durumdur. Şoka neden olan faktörler arasında en önemlileri, hipovolemi, kalp yetmezliği ve periferik dolaşım yetmezliğidir. Şok tedavisinde, şokun meydana gelmesine neden olan durumu ortadan kaldırmaya yönelik spesifik önlemler kadar, hemodinamik anormallikleri düzeltmek üzere alınması gereken spesifik olmayan önlemler de önemlidir. Etiyolojisine bakılmaksızın, şokla birlikte gelişen kan basıncı düşmesi sempatik sinir sisteminde ciddi aktivasyona neden olur. Bu durum, sırasıyla, periferik vazokonstriksiyona, kalp hızı ve kontraktilesinde artışa yol açar. Şokun başlangıcında bu mekanizmalar kan basıncı ve serebral kan akımını normal düzeyde tutabilir ancak böbrek, cilt ve diğer organlara giden kan akımı azalabilir ve sonuçta yetersiz idrar üretimi ve metabolik asidoz meydana gelir.

Şokun başlangıç tedavisinde yaşamı destekleyici önlemlerin alınması son derece önemlidir. Ayrıca kan basıncının normal düzeye getirilmesi gereklidir. Bu arada olabildiğince hızla spesifik tedavinin (septik şoktaki hastaya antibiyotik uygulanması gibi) başlatılması gerekir. Bütün bu önlemler yeterli bir terapötik cevabın gelişmesini sağlamıyorsa kan basıncı ve kan akımındaki anormalliklerin düzeltilmesi için vazoaaktif ajanların kullanılması gerekebilir.

Adrenerjik agonistler kalbin kontraktil gücünü artırmak ve periferik damar direncini düzeltmek üzere kullanılabilirler.  $\beta$ -adrenerjik agonistler kalbin hızını ve kontraktil gücünü artırır,  $\alpha$ -adrenerjik agonistler periferik damar direncini artırır, dopamin  $\beta$ -ve  $\alpha$ -adrenerjik reseptörleri aktive etmesinin yanı sıra renal ve splanknik damar yataklarında dilatasyon oluşturur.

Miyokard infarktüsünden kaynaklanan kardiyojenik şok kötü bir prognoza sahiptir; tedavide periferik kan akımının düzeltilmesi ilk hedeftir. Kalp fonksiyonunun çok hasar gördüğü durumlarda yükselen kan basıncı sempatik sistemin aktivasyonuna ve vazokonstriksiyona neden olur. Bu durum kalp fonksiyonunu daha da bozar, hasarlı kalp daha yüksek bir periferik dirence karşı kan pompalamaya çalışır. Böyle bir tedavinin amacı kalbin önündeki

ve ardındaki yükü (periferik direnç) normale döndürmektir. Kalbin önündeki yük diüretik ve nitratların uygulanması ile azaltılabilir. Ancak çok sayıda sempatomimetik amin kalbin kontraktil gücünü artırmak için kullanılır. Bu ilaçlardan bazıları önemli dezavantajlara sahiptir; izoproterenol güçlü bir inotrop ajandır, miyokardın oksijen istemini ciddi bir şekilde artırır; noradrenalin periferik vazokonstriksiyonu artırır; adrenalin kalp hızını artırır ve kalbi ciddi aritmilere yatkın hale getirir. Dopamin etkili bir inotropik ajandır ve izoproterenolün oluşturduğu kalp hızı artışını daha az meydana getirir. Dopamin ayrıca böbrek arteriyollerinde dilatasyon oluşturur, bu etki de böbrek fonksiyonlarının korunmasına katkıda bulunur. Dopamin yüksek dozlarda uygulandığında (10-20 mg/kg/dak'dan daha yüksek)  $\alpha$ -adrenerjik reseptörleri aktive ettiği için periferik ve renal vazokonstriksiyona neden olur. Dobutamin kompleks farmakolojik aktiviteye sahiptir. İlacın klinik etkisi kalp hızında veya periferik dirençte çok az artışa neden olarak miyokardın kontraktil gücünü artırmasıdır.

Bazı şoklu hastalarda hipotansiyon çok şiddetli olabilir. Bu durumda kan basıncını normale döndürebilmek için vazokonstriktör ajanların kullanımı gerekebilir. Noradrenalin, fenilefrin, metaraminol, mefentermin ve metoksamin bu amaçla kullanılan  $\alpha$ -adrenerjik agonistlerdir.

Septik şokta meydana gelen hemodinamik değişiklikler oldukça komplekstir ve henüz tam olarak anlaşılammıştır. Septik şoklu hastaların çoğunda başlangıçta düşük (veya normal sayılabilecek) periferik vasküler direnç görülür. Periferik damar direncindeki bu düşmenin aşırı miktarda endojen nitrik oksit oluşumundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Eğer sendrom ilerlerse, miyokard depresyonu, periferik direnç artışı ve doku oksijenasyonunda bozukluklar görülür. Septik şokun ilk tedavisi antibiyotiklerdir; glukokortikoidlerin yararlı olmadıkları kabul edilmektedir. Septik şok tedavisinde kullanılan adrenerjik agonistler oldukça kısıtlıdır. Dopamin veya dobutamin tedavisiyle birlikte hemodinamik bozukluklar düzeltilmeye çalışılır, hastanın tüm klinik durumu da göz önüne alınarak tedavi sürdürülür.

**Hipotansiyon:** Baskın olarak  $\alpha$ -adrenerjik aktivite gösteren ilaçların spinal anestezi veya antihipertansif ilaç intoksikasyonu gibi periferik damar direnci düşmüş olan hastalarda kan basıncını yükseltmek için kullanılırlar. Bununla birlikte, böbrek, kalp ve beyin gibi organlara giden kan akımında bir yetersizlik olmaksızın, kendiliğinden meydana gelen hipotansiyon durumlarında bu ilaçlar kullanılmazlar. Hatta, hipotansif pek çok hastada ilaçla tedaviden çok plazma sıvısı veya kan transfüzyonu tercih edilir. Otonom sinir sisteminin disfonksiyonundan kaynaklanan kronik postüral hipotansiyonlu hastalarda efedrin oral yoldan kullanılabilen bir adrenerjik agonisttir.

**Kardiyak Aritmiler:** Ventriküler fibrilasyon ve asistoliden kaynaklanan kalp durması durumlarında kardiyopulmoner canlandırma yöntemleri ilaç tedavisi ile de desteklenir. Adrenalin kalp durmasında kullanılan önemli bir terapötik ajandır; adrenalin ve diğer  $\alpha$ -adrenerjik agonistler diyastolik basıncı artırır ve koroner kan akımını da normale döndürürler. Paroksizmal supraventriküler taşikardili hastalarda fenilefrin ve metoksamin gibi  $\alpha$ -adrenerjik agonistlerle kan basıncı 160 mm Hg'a dek yükseltilir, böylece refleks yolla vagal tonüs aktive edilerek aritmi sona erdirilir. Ancak bu yöntem AV düğüm üzerinde önemli klinik etkilere sahip kalsiyum kanal blokörlerinin geliştirilmesi ile önemini kaybetmiştir. İzoproterenol gibi  $\beta$ -adrenerjik agonistler ciddi bradikardisi olan hastalarda atropin ile tedaviye yardımcı olarak kullanılabilirler.

**Konjestif Kalp Yetmezliği:** Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kalp fonksiyonlarının normale dönmesinde, kalpdeki  $\beta$ -reseptörlerin stimülasyonu önemli bir kompensasyon mekanizmasıdır. Ancak inotropik ajanlar olarak  $\beta$ -adrenerjik agonistlerle uzun süren tedavinin konjestif kalp yetmezliğinde sınırlı terapötik yarar sağladığı ileri sürülmektedir. Çünkü bu ilaçlara verilen yanıtın sürekli tedavi sırasında desensitizasyonun gelişmesi ile azaldığı düşünülmektedir.

**$\alpha$ -Adrenerjik Agonistlerin Lokal Vasküler Etkileri:** Adrenalin, burun, boğaz ve larinksteki cerrahi işlemlerde mukozalarda vazokonstriksiyon sağlamak için kullanılır. Lokal anesteziyle birlikte adrenalin injeksiyonu anestezi ilacının absorpsiyonunu geciktirir ve anestezinin süresini uzatır.

**Nazal Dekonjesyon:**  $\alpha$ -adrenerjik agonistler nazal dekonjestanlar olarak alerjik veya vazomotor rinitli hastalarda ve üst solunum yolu enfeksiyonları ile birlikte gelişen akut rinitli hastalarda yaygın olarak kullanılırlar. Bu etkileri nazal dokudaki venöz kapasitans damarlarının vazokonstriksiyonu sonucu nazal mukozanın azalması ile meydana gelir. Nazal dekonjestanlarla tedavide ortaya çıkan en önemli sorun, ilaçlar kronik kullanıldıklarında veya ani kesildiklerinde *rebound* hipereminin ortaya çıkması ve semptomların kötüleşmesidir.

Dekonjestan olarak  $\alpha$ -adrenerjik agonistler oral veya topikal kullanılırlar. Oral efedrin sıklıkla SSS ile ilgili yan etkilere neden olur. Efedrinin steroizomeri olan psödoefedrin, SSS stimülasyonu ve taşikardi oluşturma açısından efedrine göre daha az yan etkilere neden olur. Fenilpropanolamin de psödoefedrine benzer bir ilaçtır. Sempatomimetik dekonjestanlar hipertansiyonlu hastalarda ve prostat büyümesi olan erkeklerde çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu ilaçlar MAO inhibitörü kullanılan hastalarda ise kontrendikedirler. Topikal olarak uygulanan dekonjestanlar, daha selektif etki yerine sahip oldukları için akut rinit tedavisinde özellikle yararlıdır, ancak *rebound* konjesyon sorun oluşturabilir. Buna karşılık oral dekonjestanlar daha az *rebound* konjesyon oluştururlar ancak sistemik yan etki oluşturma riskleri daha yüksektir.

**Astma:** Astma tedavisinde amaç  $\beta_2$ -reseptör stimülasyonu aracılığı ile bronkodilatasyon oluşturmaktır. İzoproterenol sublingual yoldan veya aerosol şeklinde uygulanabilir. Hızlı bir etki oluşturur, ancak  $\beta_1$ -etkileri nedeniyle taşikardi ve ventriküler aritmiler oluşturabilir. Ayrıca KOMT enzimi ile hızla metabolize olduğundan etkisi kısa sürer. Salbutamol ve terbutalin astım tedavisinde inhalasyon yoluyla en çok kullanılan  $\beta$ -agonistlerdir. Adrenalin de astma krizlerinin acil tedavisinde kullanılır.

**Alerjik Reaksiyonlar:** Adrenalin, ilaç alerjisi, arı sokması ve yiyeceklerden kaynaklanan ciddi, akut hipersensitivite reaksiyonlarının tedavisinde tercih edilen ilk sıra ilaçtır. Adrenalinin s.c. injeksiyonu kaşıntı, ürtiker, dil, dudak ve göz kapaklarındaki şişmeyi hızla rahatlatır. Anafaksi ile birlikte gelişen şok ve hipotansiyon veya glottis ödemi ölümlü sonuçlanabilecek durumlardır; bu durumlarda adrenalin tedavisi yaşam kurtarıcı özelliğe sahiptir. Buna ek olarak adrenalin, kardiyovasküler etkilerinin yanı sıra, mast hücrelerinden histamin ve lökotrien gibi mediyatörlerin salıverilmesini inhibe eder. Şiddetli hipersensitivite reaksiyonlarında glukokortikoidler ve antihistaminik ilaçlar kullanılmakla birlikte, adrenalin tedavinin vazgeçilemez ilacıdır.

**Oftalmik Kullanım:** Adrenalin ve diğer  $\alpha$ -adrenerjik reseptör agonistleri irisin radyal kasını kasarak midriyazis oluştururlar. Oftalmolojik incelemelerde adrenalin, fenilefrin gibi  $\alpha$ -agonistler midriyazis oluşturmak için kullanılabilirler. Bunun yanı sıra  $\alpha$ -ad-

renerjik reseptörler aracılığıyla vazokonstriksiyon oluşturarak aköz hümanın yapımını azaltıp göz içi basıncını hem normal hem de açık açılı glokomda düşürürler.

**Narkolepsi:** Narkolepsi günün herhangi bir zamanında aniden gelen uyku krizleri ile karakterize bir sendromdur. Narkolepsili bazı hastalar trisiklik antidepresanlara ve MAO inhibitörlerine yanıt verebilirler. Buna seçenek olarak, amfetamin, dekstroamfetamin veya metamfetamin gibi SSS stimulanları yararlı olabilirler. Bu sendromda amfetaminlerin kullanılması suistimale yatkın ilaçlar olmaları ve tolerans oluşturmaları nedeniyle oldukça risklidir. Amfetaminler ayrıca gece uykusunu büyük ölçüde böldükleri için bu tür hastalarda gün-içi krizleri önlemede zorluk oluştururlar.

**Şişmanlık Tedavisi:** Obezite (şişmanlık), pozitif kalori dengesinin sonucu olarak ortaya çıkan bir durumdur. Genel tedavi yaklaşımı, kilo kaybını, kalori alımını azaltan bir diyetle birlikte enerji tüketimini artıran egzersiz ile sağlayabilmektir. Ancak bu yaklaşım her zaman başarılı olmayabilir. Diğer yaklaşımlar cerrahi müdahale veya çeşitli ilaçların kullanımınıdır. Narkolepsi tedavisi sırasında amfetamin kullanan hastalarda kilo kaybının gözlenmesi ile birlikte obezite tedavisinde bu grup ilaçların uygulanması gündeme gelmiştir. İlaç, enerji tüketimini artırmaktan çok iştahı baskılayarak kilo kaybına neden olur. Bu amaçla kullanılan anorektik ilaçlar metamfetamin, deksamfetamin, fentermin, fendimetrazin, fenmetrazin, dietilpropiyon, mazindol, fenfluramin ve fenilpropanolamindir. Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etkiler, hipertansiyon (bazı hastalarda kilo kaybı nedeniyle hipotansiyon), uyku bozuklukları, palpasyonlar, ağız kuruluğu ve depresyondur. İlaçların alışkanlık yapma potansiyelleri ve suistimale yatkın olmaları tedavi sırasında mutlaka gözönünde bulundurulmalıdır.

**Hiperaktif Dikkat Eksikliği Hastalığı (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder [ADHD]):** Bu sendrom, genellikle çocuklarda ortaya çıkan, aşırı motor aktivite, dikkati odaklamada güçlük ve düşüncesiz, ani davranışlar ile karakterize bir durumdur. Bu tür hastalığı olan çocuklarda okul yaşantılarında zorluk, arkadaş ilişkilerinde problemler ve eksitabilite gözlenir. Çocukluk yıllarında ortaya çıkan bu sendrom, bazı hastalarda, yetişkinlik yıllarında da kalıcı olabilir.

Katekolaminler serebral kortekste dikkatin kontrolünde işlev görürler. Bu nedenle hiperaktif dikkat eksikliği hastalığında çeşitli stimulan ilaçlar kullanılır. Dekstroamfetamin, metilfenidat ve pemolin bu amaçla kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlarla tedavi sırasında en sık gözlenen yan etkiler uykusuzluk, karın ağrısı, anoreksi ve büyüme geriliği ile birlikte gelişen kilo kaybıdır. Bunların dışında trisiklik antidepresanlar, antipsikotik ilaçlar ve klonidin de kullanılmaktadır.

## Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

- Bulbring E, Tomita T. Catecholamine action on smooth muscle. *Pharmacol Rev* **1987**, 39(1): 49-96.
- Clark WG, Brater DC, Johnson AR (ed.). *Goth's Medical Pharmacology*, International Edition, 13. Baskı, Mosby Year Book, USA, **1991**.
- Craig CR, Stitzel RE (ed.). *Modern Pharmacology*, Little Brown & Company, 14. Baskı, USA, **1994**, s. 115-128.
- Kayaalp SO (ed.). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 3. Cilt, 7. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, **1997**, s. 2222-2270.
- Langer SZ, Duval N, Massingham R. Pharmacologic and therapeutic significance of  $\alpha$ -adrenoceptor subtypes. *J Cardiovasc Pharmacol* **1985**, 7(Suppl. 8): S1-S8.
- Langley MS, Heel RC. Transdermal clonidine, a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* **1988**, 35: 123-142.
- MacDonald E, Ruskoaho H, Scheinin M, Virtanen R. Therapeutic applications of drugs Acting on alpha-adrenoceptors. *Ann Clin Res* **1988**, 20: 298-310.
- Molinoff PB, Ruddon RW (ed.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, International Edition, 13. Baskı, The McGraw-Hill Companies, Inc., USA, **1996**, s. 199-248.
- Ruffolo RR, Nichols AJ, Stadel JM, Hieble JP. Structure and function of  $\alpha$ -adrenoceptors. *Pharmacol Rev* **1991**, 43(4): 475-505.
- Wilson VG, Brown CM, McGrath JC. Are there more than two types of  $\alpha$ -adrenoceptors involved in physiological responses? *Exp Physiol* **1991**, 76: 317-346.
- Wingard LM, Brody TM, Larner J, Schwartz A (ed.). *Human Pharmacology, Molecular to Clinical*, Wolfe publishing, International Student Edition, Mosby-Year Book Inc., ABD, **1991**, s. 114-144.

## Bölüm 2.3B

# Adrenerjik Sistem Üzerine Etkili İlaçlar II: Adrenerjik Reseptör Antagonistleri ve Nöron Blokörleri

İlker Kanzık

Adrenerjik antagonistler sempatik sinir stimülasyonu veya semptomimetik bir ilacın uygulanmasından sonra gözlenen etkileri azaltan, inhibe eden veya tersine çeviren ilaçlardır. Diğer bir deyişle bazı ilaçlar, nörotransmitterin veya diğer semptomimetik aminlerin reseptörleriyle etkileşmelerini inhibe ederler. Bu grup ilaçlar “adrenerjik reseptör antagonistleri” veya adrenerjik reseptör blokörleri” olarak tanımlanırlar. Bazı ilaçlar ise sempatik sinir stimülasyonu sonucu noradrenalinin salıverilmesini engeller. “Adrenerjik nöron blokörleri” olarak adlandırılan bu ilaçlar etkilerini nörotransmitterlerin sentez, depolanma veya salıverilmesini inhibe ederek oluştururlar. Bu gibi ilaçlar, postsinaptik adrenerjik reseptörler üzerine doğrudan olarak etkili olan katekolaminlerle diğer semptomimetik maddelerin etkilerini engellemezler. Santral  $\alpha_2$ -adrenoseptör agonistleri olan klonidin ve metildopa gibi ilaçlar ise sempatik sinir aktivitesini, periferik sempatik nöronların aktivitesini modüle eden beyindeki sempatik merkezlerden impuls trafiğini azaltarak inhibe ederler.

### ADRENERJİK RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Adrenerjik reseptör agonistlerinin bazıları hem  $\alpha$ - hem de  $\beta$ -reseptörleri aktive edebildikleri halde, adrenerjik reseptörleri bloke eden ilaçlar her iki tip reseptöre karşı tam bir selektivite (seçicilik) gösterirler. Şöyle ki, labetalol dışında,  $\alpha$ -reseptörleri bloke eden bir ilaç  $\beta$ -reseptörleri bloke edemez veya  $\beta$ -reseptörleri bloke eden bir ilaç  $\alpha$ -reseptörlerde etkisizdir. Buna karşılık, gerek  $\alpha$ - gerekse  $\beta$ -reseptör antagonistleri kendi reseptörleri üzerinde göreceli bir selektiviteye sahiptirler (Tablo 1).

### I. $\alpha$ -ADRENERJİK RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

$\alpha$ -Adrenerjik reseptörler endojen katekolaminlerin bir çok önemli etkilerine aracılık eder. Özellikle  $\alpha_1$ -reseptör aracılıklı arteriyel ve venöz düz kasların kontraksiyonu klinik açıdan çok önemlidir.  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörler ise sinir uçlarından noradrenalin ve asetilkolinin salıverilmesini inhibe eder, vagal tonüsü artırır, trombosit agregasyonunu kolaylaştırır ve insülin sekresyonunun baskılanması ve lipoli-

zisin inhibisyonu gibi bazı metabolik etkileri düzenler.

Tüm  $\alpha$ -adrenerjik antagonistler reseptörlerle etkileşimleri açısından tersinir (*reversible*) veya tersinmez (*irreversible*) olarak ayrılırlarsa da benzer etkilere sahiptirler ve sadece potensleri ve etki süreleri bakımından farklılık gösterirler. Hepsi  $\alpha$ -reseptörlerini bloke etmelerine karşın, farklı kimyasal yapıdadırlar (Şekil 1) ve kendi kimyasal sınıflarına özgü yan etkileri vardır.

Fentolamin ile tolazolin tersinir antagonistlerdir. Bu ilaçlar katekolaminlerin vazokonstriktör etkilerini etkin bir şekilde bloke etmelerine karşın tedavide kullanımları son derece kısıtlıdır. Özellikle antihipertansif etkileri nedeniyle tedavide kullanılan prazosin ve labetalol de tersinir antagonistlerdir. Buna karşılık, fenoksibenzamin hem  $\alpha_1$ -reseptörleri oldukça selektif ve nonkompetitif olarak bloke eder hem de adrenerjik sinir uçlarından salıverilen noradrenalinin *re-uptake*'ini inhibe eder.

**TABLO 1.** Adrenerjik reseptör antagonistlerinin adrenoseptörlere olan göreceli selektiviteleri.

<b><math>\alpha</math>-antagonistler</b>
Selektif olmayanlar <i>Fentolamin</i>
$\alpha_1$ -selektif <i>Fenoksibenzamin</i> <i>Prazosin, doksazosin, terazosin</i>
$\alpha_2$ -selektif <i>Yohimbin, tolazolin</i>
<b><math>\beta</math>-antagonistler</b>
Selektif olmayanlar <i>Propranolol, nadolol, penbutolol, pindolol, timolol (<math>\beta_1 = \beta_2</math>)</i>
$\beta_1$ -selektif <i>Alprenolol, asebutolol, atenolol, betaksolol, esmolol, metoprolol, seliprolol</i>
$\beta_2$ -selektif <i>Butoksamin</i>
<b>Karma antagonistler (<math>\alpha + \beta</math>)</b> <i>Labetalol, karvedilol</i>



## Kimyasal Yapıları

Kimyasal olarak farklı yapılarda olan  $\alpha$ -adrenerjik antagonistler (Şekil 1) başlıca dört gruba ayrılırlar:  $\beta$ -haloalkilaminler, imidazolin türevleri, piperazinil kinazolinler ve indol türevleri. Ergo alkaloidleri ise ilk bulunan adrenerjik blokörlerdir ve tarihi bir özelliğe sahiptir.

## Farmakolojik Özellikleri

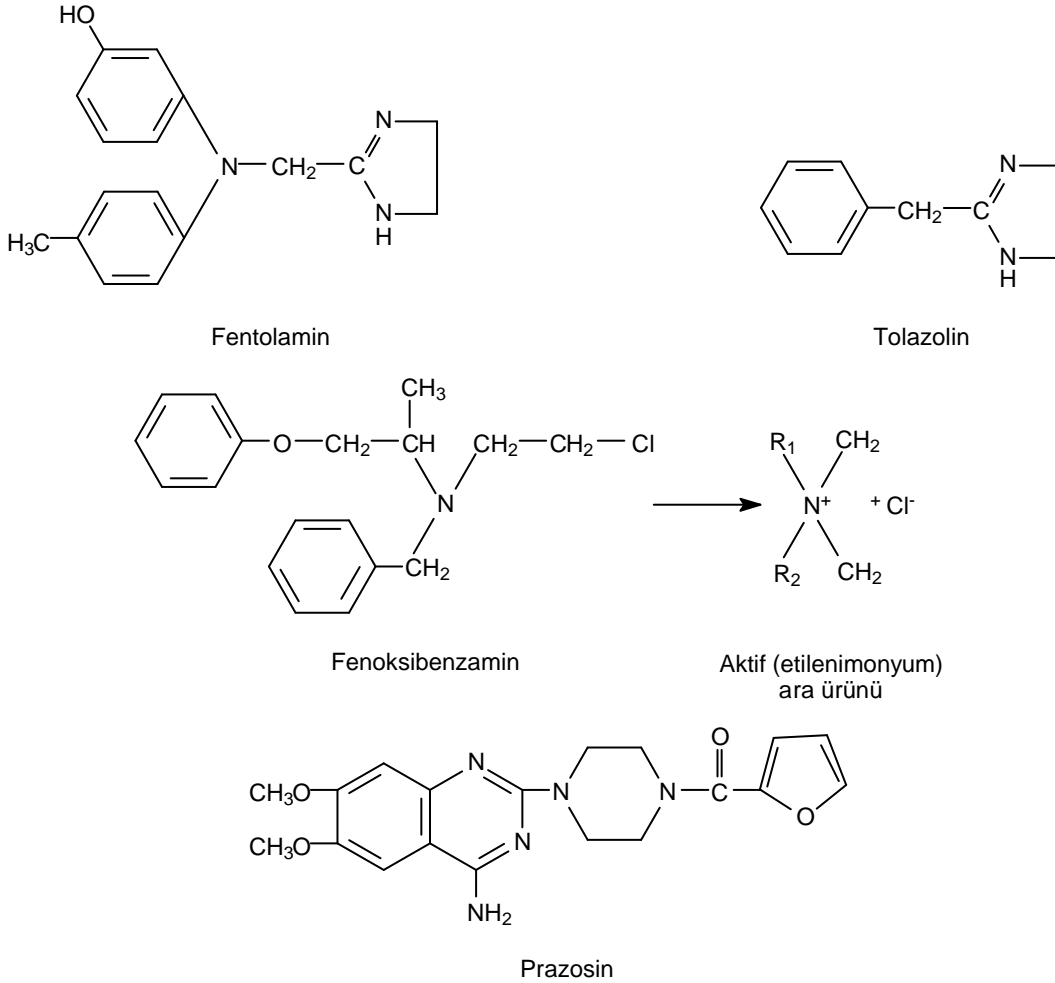
**A. Kardiyovasküler Etkiler:**  $\alpha$ -adrenerjik antagonistlerin en önemli klinik etkileri kardiyovasküler sistem üzerindedir. Arteriyoller direnç damarlarında ve venlerde tonüs büyük ölçüde damar düz kasları üzerindeki  $\alpha_1$ -adrenoseptörler aracılığıyla sağlandığından, bu reseptörlerin blokajı periferik direncin azalmasına bağlı olarak kan basıncında düşmeyle sonuçlanır.  $\alpha$ -adrenerjik antagonistler, sempatomimetik aminlerin uygulanmasından veya sempatik vazokonstriktör sinirlerin uyarılmasından sonra görülen vazokonstriksiyona bağlı kan basıncı yükselmesini de önlerler.

$\alpha_2$ -adrenerjik reseptörler yukarıda da belirtildiği gibi hem periferik hem de santral olarak sempatik sinir sisteminin regülasyonunda önemli rol oynarlar. Presinaptik  $\alpha_2$ -reseptörler periferik sempatik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini, santral sinir sistemi (SSS)'nin pontomedullar bölgesindeki  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlerin uyarılması ise

sempatik sinir sistemi aktivitesini inhibe eder. Bazı damar yataklarının düz kaslarında özellikle damar lümenine yakın bir konumunda yerleşmiş  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörler bulunmaktadır. Bunların uyarılmaları düz kasların kasılmasıyla sonuçlanmaktadır. Damar düz kaslarındaki  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlerin dolaşımdaki katekolaminlerle, terminal sinir uçlarına daha yakın konumda bulunan  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptörlerin ise sinir uçlarından salıverilen noradrenalin ile uyarıldığı ileri sürülmektedir.

$\alpha$ -adrenerjik antagonistler postüral hipotansiyon ve refleks taşikardiye de neden olabilirler. Taşikardi özellikle kalpteki  $\alpha_2$ -presinaptik reseptörleri de bloke eden ilaçlarla daha belirgindir. Çünkü bu durumda noradrenalin salıverilmesiyle ilgili inhibitör etki ortadan kalkacağından, sinaps aralığında noradrenalin düzeyleri artacak ve kalpteki  $\beta_1$ -reseptörler üzerindeki etkisi çok daha şiddetli olacaktır.

**B. Diğer Etkiler:**  $\alpha$ -adrenerjik antagonistler damar dışı düz kaslar üzerindeki  $\alpha$ -reseptörleri de bloke ederler. Prostat ve mesanenin trigon ve sfinkter kaslarının  $\alpha$ -adrenerjik antagonistlerle bloke edilmesi idrar akışına direnci azaltabilmektedir. Diğer dokulardaki  $\alpha$ -reseptörlerin blokajına bağlı bazı minör etkiler de görülebilir. Bunlar miyosis, adrenerjik terlemenin azalması ve burun tıkanıklığı gibi etkilere sahiptir.



ŞEKİL 1. Çeşitli  $\alpha$ -reseptör blokörü ilaçların kimyasal yapısı.

## 1. $\beta$ -Haloalkilaminler

1947 yılında, Nickerson ve Goodman, N,N-dibenzil- $\beta$ -kloroetilamin (dibenamin) yapısındaki bileşiğinin, adrenalinin kan basıncı üzerindeki etkilerinin bir kısmını bloke ettiğini saptamışlardır. Bu buluş, etkin  $\alpha$ -adrenerejik blokörler olarak, bu ve benzer  $\beta$ -haloalkilaminler üzerinde daha yoğun araştırmaların başlamasına neden olmuştur. Fakat bugün, fenoksibenzamin [N-(2-klorotil)-N-(1-metil-2-fenoksietil)benzilamin] (Şekil 1) dışında diğerlerinin klinikte bir önemi kalmamıştır.

### Farmakolojik Özellikleri

Fenoksibenzaminin en belirgin farmakolojik etkileri  $\alpha$ -adrenerejik reseptörlerinin tersinmez blokajı sonucu ortaya çıkar. Blokaj, genellikle 20-30 dakika içinde oluşur. Mutad bloke edici dozlarında i.v. olarak uygulandığında blokaj 24 saatten 4 güne kadar sürebilir.

Fenoksibenzamin  $\alpha_1$ -reseptörleri oldukça selektif olarak bloke eder ve vazodilatasyon ve ortostatik hipotansiyon oluşturur. Bu etkisine genellikle refleks taşikardi eşlik eder. Sinir uçlarından salıverilen noradrenalinin *uptake*'ini inhibe eder. Ayrıca, histamin ( $H_1$ ), asetilkolin ve 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) reseptörlerini de bloke eder.

### Farmakokinetik Özellikleri

Fenoksibenzamin oral olarak uygulandığında biyoyararlanımı düşüktür; uygulanan dozun yaklaşık %25'i kan akımına geçer. Bu ve bu gruptaki diğer maddeler, yağda çözündüklerinden adipoz dokuda birikme eğilimi gösterirler. Bununla beraber, uygulanan fenoksibenzamin dozunun % 50 kadarı 12 saatte, %80'i de 24 saatte idrarla atılır, fakat küçük miktarı çeşitli dokularda en az bir hafta kalır.

### Preparatları ve Dozu

Bazı ülkelerde fenoksibenzaminin 10 mg'lık kapsülleri, i.v. uygulama için 100 mg/2 ml etken madde içeren ampülleri vardır. Fenoksibenzamin i.v. olarak uygulanacak olursa seyreltilmeli ve yavaş infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Oral dozu günde 20-60 mg'dır ve tedaviye genellikle 10-20 mg/gün ile başlanır ve arzu edilen etkiye ulaşınca kadar doz giderek artırılır.

### Tedavide Kullanımları

Geçmiş yıllarda Raynaud hastalığı, Burger hastalığı, intermitan klodikasyon, donmalar ve arterlerde spazm veya obstrüksiyonuna bağlı olarak kol ve bacaklardaki kan akımının kısıtlandığı diğer durumlarda kullanılmaktaydı. Fenoksibenzaminin günümüzde en önemli kullanım yeri feokromositomunun tedavisidir.

### Toksisiteleri ve Yan Etkileri

Fenoksibenzaminin önemli yan etkilerinin çoğu nonkompetitif ve uzun süreli  $\alpha$ -adrenerejik blokajdan kaynaklanmaktadır. En önemli yan etkiler, postüral hipotansiyon, refleks taşikardi, burun tıkanıklığı ve ejakülasyonun inhibisyonudur. Bu etkilerle mücadelenin zorluğu, bu bileşiğin klinikte kullanılmasını önemli ölçüde kısıtlamaktadır.

## 2. İmidazolin Türevleri

Terapötik değeri olan imidazolin türevlerinin bulunması için geçmişte yapılan yoğun çalışmalar ancak iki etkin  $\alpha$ -adrenerejik blokörü verebilmiştir. Bunlar tolazolin ve fentolamindir (Şekil 1).

### Kimyasal Yapıları

Tolazolin, 2-benzil-2-imidazolin türevidir. Benzil halkası yan zinciri ile birlikte yapıca adrenaline benzemektedir. Ayrıca, imidazolin kısmı da histamini anımsatmaktadır. [2-(N-(m-hidroksifenil)-p-toluidinometil)imidazolin] yapısındaki fentolaminin adrenalinle bir benzerliği olmadığı halde imidazol çekirdeği taşıması bakımından histamine benzemektedir. 2-aminometil 2-imidazolinin homolog serileri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda hem  $\alpha$ -adrenerejik antagonist fentolaminin ve hem de bir antihistaminik olan antazolinin bulunması ilginçtir. Bu ilaçların etki mekanizmaları ile yapılarındaki hangi kısmın etkilerinde anahtar rolü oynadığı hakkında çok az şey bilinmektedir.

### Farmakolojik Özellikleri

$\alpha$ -adrenerejik reseptörleri kompetitif olarak bloke edici özellikleri olan imidazolin türevleri, kısa etki süreli dirler. Etki hemen başlar ve 2-4 saat kadar sürer. Fentolamin  $\alpha_1$ - ve  $\alpha_2$ -reseptörler üzerinde eşit afiniteye sahiptir. Tolazolin ise  $\alpha_2$ -reseptörler üzerinde daha etkilidir. Etkileri selektif değildir,  $\alpha$ -adrenerejik blokaj yanında, 5-HT'nin de etkilerini inhibe ederler. Kalp ve düz kaslar üzerinde bazı önemli etkilere sahiptirler. Fentolamin muskarinik, histamin  $H_1$ - ve  $H_2$ -reseptörleri üzerinde agonistik aktiviteye sahiptir. Bu ilaçların uygulanmasından sonra gözlenen kan basıncındaki düşme,  $\alpha$ -reseptör blokajı yanında vasküler düz kaslar üzerindeki doğrudan etkilerinden de kaynaklanmaktadır. İmidazolin türevlerinin kalp üzerinde de doğrudan uyarıcı etkisi vardır. Aslında sempatomimetik bir etki olan bu etkileri yüksek dozlarda çok belirgindir. Bu etkiye kısmen baroreseptör mekanizmalar da katkıda bulunur.  $\alpha_2$ -reseptör blokajı sonucu gastrointestinal kanalın tonüs ve motilitesi artar (parasempatomimetik etki). Ayrıca histaminbenzeri bir etkiyle gastrik sekresyonu da stimüle ederler.

### Farmakokinetik Özellikleri

Fentolaminin oral absorpsiyonu zayıftır. Fentolamin, parenteral uygulamaya oranla oral olarak ancak %20 kadar etkindir. Tolazolin, gastrointestinal yoldan fentolamine oranla daha iyi absorbe edilir. Ancak, barsaklardan oldukça yavaş emilmesi böbreklerden hızla atılması ve kanda yeterli düzeylere ulaşmasını engeller. Bu nedenle de oral olarak pek etkin değildir. Tolazolin böbreklerden değişmeden atılır.

### Preparatları ve Dozu

**Fentolamin Mezilat:** Parenteral kullanım için 5 mg etken madde içeren ampülleri vardır. Feokromositomunun teşhisinde kullanılan standart erişkin dozu i.v. 5 mg'dır.

**Tolazolin Hidroklorür:** Tolazolinin 25 mg'lık tabletleri 25 mg/ml'lik flakonları vardır. Oral dozu günde 4-6 kez

25-50 mg, parenteral dozu ise 50-200 mg olup i.m., i.v. ve s.c. olarak kullanılır.

### Tedavide Kullanımları

Fentolamin feokromasitomanın teşhis ve tedavisinde kullanılmıştır. Hipertansif kriz tedavisinde de kullanılabilir. Tolazolinin klinik kullanımı ise çok sınırlıdır. Periferik vazospastik hastalıklar ile solunum distres sendromlu bebeklerdeki pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılmış olmasına karşın etkinliği tartışmalıdır ve çok ender kullanılır.

### Toksisiteleri ve Yan Etkileri

Tolazolin ve fentolamin hem sempatomimetik (miyokard stimülasyonu) ve hem de parasempatomimetik (periferik vazodilatasyon, intestinal stimülasyon ve gastrik sekresyonunun stimülasyonu) etkilere sahiptirler. Bunların dışında en ciddi istenmeyen etkileri taşikardi, kardiyak aritmiler, ortostatik hipotansiyon ve gastrointestinal stimülasyona bağlı olarak gelişen karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyaredir. Fentolamin gastritli, peptik ülserli ve koroner yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

## 3. Piperazinil Kinazolinler

Piperazinil kinazolin çekirdeği içeren bu grubun prototipi olan prazosin güçlü ve selektif  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptör antagonistidir. Doksazosin ve terazosin kimyasal yapı ve farmakolojik özellik bakımından prazosine benzer.

### Prazosin

Antihipertansif bir ajan olarak geliştirilen prazosin, bu etkisini postsinaptik  $\alpha_1$ -reseptörleri selektif olarak bloke ederek oluşturmaktadır. Hem direnç ve hem de kapasitans damarlarda vasküler tonüsü düşürür. Bu da venöz dönüşte azalmaya ve kalp debisinde bir düşmeye neden olur. Bunun sonucu ise kan basıncının düşmesidir.  $\alpha_2$ -reseptörler üzerindeki afinitesi çok düşük olduğundan taşikardi veya gastrointestinal stimülasyon diğer  $\alpha$ -adrenerjik antagonistlere oranla çok hafiftir.

Oral olarak uygulandığında iyi absorbe olur. Biyolojik yarı ömrü 3 saat, etki süresi 4-6 saattir. Karaciğerde hızla metabolize olur ve safra ile atılır. Oral biyoyararlanımı % 50'dir. Başlangıç dozu 1 mg'dır ve ilk doz senkopunu engellemek için genellikle gece yatarken alınır. Daha sonra doz kan basıncına göre titre edilir.

### Doksazosin

Selektif  $\alpha_1$ -adrenerjik antagonisttir ve antihipertansif olarak kullanılmaktadır. Doksazosin ayrıca prostat hipertrofinin semptomatik tedavisinde de etkindir. Hemodinamik etkileri prazosine benzer. Biyoyararlanımı düşüktür ve hemen tümüyle metabolize edilir. Ana bileşiğin yarı ömrü 22 saat kadardır, etkisi 36 saat sürebilir ve günde bir kez uygulanır.

### Terazosin

Bir diğer  $\alpha_1$ -selektif antagonisttir. Hipertansiyonda etkindir ve ayrıca prostat hipertrofisine bağlı üriner semptomlar bulunan erkeklerde de kullanılmaktadır. Oral biyo-

yararlanımı %90'dan fazladır. Karaciğerde ileri derecede metabolize olur. Yarı ömrü 9-12 saattir ve etkisi 18 saatten fazla sürer. Bu özelliği nedeniyle hipertansiyon tedavisinde günde bir kez uygulanır.

### Alfuzosin

$\alpha_1$ -selektif bir kinazolin türevidir. Vasküler düz kaslara oranla üretral düz kasların afinitesinin daha fazla olduğuna ilişkin bulgular vardır. Biyoyararlanımı yaklaşık %60'dır, ileri derecede metabolize edilir ve ana bileşiğin yarı ömrü yaklaşık 5 saattir. Prostat hipertrofinin semptomatik tedavisinde yararlı bulunmuştur.

### Tamsulosin

Metoksibenzen sülfonamid yapısında kompetitif bir  $\alpha$ -reseptör antagonistidir. Biyoyararlanımı yüksek, yarı ömrü uzundur. Tamsulosinin  $\alpha_{1A}$ -alt-tipine olan afinitesinin yüksek olması nedeniyle prostat düz kası kontraksiyonlarını daha etkin bir şekilde önlediği ileri sürülmektedir.

### Tedavide Kullanımları

Prazosin ve benzerleri hipertansiyon tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır.  $\alpha$ -adrenerjik reseptör antagonistleri konjestif kalp yetmezliğinde de etkilidirler. Prazosin hem arterleri hem de venleri dilate ettiğinden hem ön- hem de son-yükü düşürür. Bu etki kalp debisini artırır ve pulmoner konjesyonu azaltır. Ancak uzun süreli kullanımda bazı hastalarda prazosinin bu etkilerine tolerans gelişebilmektedir.  $\alpha_1$ -adrenerjik antagonistler mesanenin trigon kası ile üretradaki  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptörleri bloke ederek idrar akışına karşı oluşan direnci azaltırlar. Bu özellikleri nedeniyle prostat hipertrofilerinde giderek daha sık kullanılmaktadır.

### Yan Etkileri

Prazosin ve benzerleriyle karşılaşılan en önemli sorun ilk doz hipotansiyonudur. Başlıca yan etkileri baş dönmesi, bulantı, sıvı retansiyonu ve baş ağrısı olup, genellikle hafiftir.

## 4. İndol Türevleri

### Yohimbin

İndolalkilamin yapısında bir alkaloid olan yohimbin kimyasal bakımdan rezerpine benzer. Yohimbin kısa süreli, kompetitif  $\alpha_2$ -selektif adrenerjik reseptör blokajı oluşturur. Teorik olarak presinaptik  $\alpha_2$ -reseptörleri bloke ederek nörotransmitterlerin salıverilmesini artırarak otonomik yetmezlikte, ağırlı diyabetik nöropatilerde yararlı olabileceği öne sürülmüştür. Yohimbinin ayrıca erkekte seksüel fonksiyonları da iyileştirdiği sanılmaktadır. Yohimbin periferik 5-HT reseptörlerini de bloke eder. Klinik kullanımı çok kısıtlıdır.

## 5. Karma Antagonistler

### Labetalol

Kardiyovasküler sistemde hem  $\alpha$ - ve hem de  $\beta$ -adrenerjik reseptörleri bloke eden sentetik bir ilaçtır. Hipertansiyon tedavisinde

oldukça başarılı olmuştur. Feokromositomaya bağlı hipertansiyon tedavisinde ise kombine etkisi nedeniyle diğer ilaçlara üstünlük sağlamaktadır. Labetalolün  $\alpha$ -bloke edici etkisi fentolaminin 1/10,  $\beta$ -bloke edici etkisi ise propranololün 1/3'ü kadardır. İntrinsik semptomimetik aktivite (ISA)'si yoktur. Düşük dozlarda farmakolojik etkileri propranolole, yüksek dozlarda ise adrenerjik nöron blokörlerine benzer. Labetalol oral olarak uygulandığında iyi absorbe olur. Biyolojik yarı ömrü yaklaşık 5 saattir ve yaklaşık %5'i idrarla değişmeden atılır.

Karvedilol selektif olmayan  $\beta$ -reseptör antagonistidir.  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptörleri de bir miktar bloke edebilmektedir. Eliminasyon yarı ömrü 7-10 saat, biyoyararlanımı ise %25-35 kadardır.

## Ergo Alkaloidleri

Ergo, çavdar ve diğer tahıllar üzerinde oluşan *Claviseps purpurea* (çavdar mahmuzu) adlı bir mantardan elde edilir. Mantarın çok zehirli olduğu M.Ö. 600 yıllarından beri bilinmektedir. XIX. yüzyılda oksitosik olarak kullanılmış ve birçok ölü çocuğun doğmasına neden olmuştur. Daha orta çağlarda tanımlanmış olan ergo zehirlenmesinin (ergotizm) belirtileri başlıca ekstremitelerde gangren, uterus düz kaslarının kasılması ve SSS ile ilgili belirtilerdir. Sonuncular arasında bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, demans, renk halüsinasyonları, konfüzyon, miyozis ve çeşitli tipte paresteziler bulunur.

## Kimyasal Yapıları

Ergodan ilk maddenin izolasyonu, 1906'da Garr ve Dale tarafından gerçekleştirilmiştir. "Ergotoksin" adı verilen bu maddenin daha sonra 3 alkaloidin (ergokristin, ergokornin ve ergokriptin) bir karışımı olduğu saptanmıştır. 1920'de Stoll ergotamin ve izomeri ergotaminini izole etmiş ve bunu ergo alkaloidlerinin kimyasal yapılarının aydınlatılması izlemiştir. Bunlar 2 dizi, optik olarak aktif ve birbirlerinin izomerleridir. L-şekilleri aktif, D-şekilleri ise tümü ile inaktiftir. Dizilerden birini oluşturan suda çözünen alkaloidler aminli, suda çözünmeyen diğer dizi ise amino asitli alkaloidlerdir. Hepsi de lizerjik asit türevleridir. Üçüncü ve önemli bir dizi ergot daha vardır ki, bunlar hidrojenlenmiş ve semisentetik ergolardır. Bunlarda, C9 ve C10 arasındaki çifte bağ doyurularak, bir dizi dayanıklı hidrojene alkaloidler oluşturulmuştur.

## Farmakolojik Özellikleri

Ergo alkaloidlerin farmakolojik etkileri oldukça karmaşıktır ve farmakolojik özellikleri yukarıda belirtilen 3 kimyasal gruba göre ayrılabilir. Aminli alkaloid grubu, oldukça yüksek derecede uterusu kasırtıcı (oksitosik) etkiye sahiptir. Bu grubun prototipi ergonovindir. Amino asitli alkaloidlerin de oksitosik etkileri vardır; iki grup arasında fark sadece etkinin başlama sürelerindedir. Bu bileşikler  $\alpha$ -adrenerjik, triptaminerjik ve dopaminerjik reseptörler üzerinde parsiyel agonistik ve antagonistik aktiviteye sahiptirler. Dihidrojene bileşiklerin bulunduğu 3. grup bileşikler, türetildikleri amino asitli alkaloidlere benzerler; yalnız bunların damar büzücü etkileri daha zayıftır, buna karşın daha güçlü  $\alpha$ -reseptör antagonistleridir. Bu son iki grubun prototipleri sırasıyla, ergotamin ve dihidroergotamindir.

SSS'deki 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin uyarılması ergo alkaloidlerinin davranışla ilgili etkilerinden sorumludur. Dopa-

minerjik reseptörlerin ise ekstrapiramidal motor kontrol ile prolaktin salgısının düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Ergo alkaloidleri arasında hipofizer dopaminerjik reseptörler için en fazla seçicilik gösteren bileşik bromokriptindir. Bromokriptin dopaminerjik reseptörleri uyararak hipofizden prolaktin salgılanmasını inhibe eder.

## Farmakokinetik Özellikleri

Ergo alkaloidleri gastrointestinal kanaldan değişik düzeylerde absorbe edilirler. Ergotaminin oral dozu i.m. dozundan yaklaşık on kez daha fazladır. Ergotaminin oral absorpsiyonu ve biyoyararlanımı kafein ile artırılabilir. Aminli alkaloidler rektal ve bukkal yoldan absorbe edildiği gibi aerosol inhaler şeklinde uygulandıktan sonra da etkili olabilmektedir. Bromokriptin gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir. Ergo alkaloidleri vücutta ileri de-  
recede metabolize edilirler.

## Preparatları ve Dozu

**Dihidroergotoksin Mezilat:**  $\alpha$ -reseptör blokörü olarak tedaviye kullanılan yegane ergot alkaloididir. Ergotamin gibi doğrudan vazokonstriktör bir etkisi olmadığı gibi uterusu da stimüle etmez. Serebral kan akımı ile mental fonksiyonları artırdığı ileri sürülmeğe de bu görüş yaygın bir destek görmemiştir. Parenteral kullanım için 0.3 mg etken madde içeren 1 ml'lik ampülleri vardır. i.v. veya i.m. olarak 0.3-1 mg, ağızdan ve sublingual olarak günde 2-3 mg dozda kullanılır. Fakat bu yollardan uygulandığında absorpsiyonu düzensizdir.

**Ergotamin Tartarat:** Ergotamin, amino asitli alkaloidler grubunun en çok kullanılan bir üyesidir. Güçlü vazokonstriktör bir ilaçtır ve tartarat tuzu şeklinde migren tedavisinde kullanılır. Ergotamin gastrointestinal kanaldan zayıf absorbe edildiğinden s.c. olarak uygulandığında çok daha etkili olur. Bu yoldan genellikle 0.25-0.50 mg dozunda veya krizin şiddetine bağlı olarak daha yüksek dozlarda kullanılır. Ancak injeksiyon her zaman kolaylıkla uygulanabilecek bir yol olmadığından sublingual veya oral olarak da kullanılır. Oral dozu 2-4 mg'dır. Gerektiğinde saatte bir 2 mg ağrı geçinceye kadar veya toplam günde 6 mg, haftada 10 mg'a ulaşıncaya kadar alınabilir. Migren ağrısına şiddetli kusmanın da eşlik ettiği hastalarda rektal yoldan kullanılmak üzere ergotamin supozituarları da vardır. Kafein, ergotaminin migrendeki etkinliğini artırmaktadır. Kafeinin bu etkisi kısmen serebral damarlar üzerindeki konstriktör etkisinden kısmen de ergotaminin gastrointestinal kanaldan absorpsiyonunu artırmasından kaynaklanmaktadır. Aynı tablet içinde ergotamin ile kafeini birlikte içeren ticari preparatlar vardır. Karışımın etkinliğini artırmak amacıyla ergotamin ile kafeine, histamin H<sub>1</sub>-antagonistleri de bazen ilave edilmektedir.

Ergotizm sonucu gangrene ergotaminle sık olarak rastlanır. Ergotaminin vazokonstriktif etkisi yanında kapillerler ile küçük arterlerle arteriyollerin *tunica intima*'sı üzerinde tahrip edici bir etkisi de vardır. Dolayısıyla dejeneratif arter hastalığı olan bireylerde ergotamin kontrendikedir. Ergotaminin yaygın vazokonstriktör etkisi, belirgin koroner yetmezliği olan hastalarda da kullanılmamasını gerektirir. Ergotamin tedavisi, daha önce kalp yetmezliği belirtileri olmayan bireylerde anjinal ağrılara neden olursa hemen kesilmelidir. Amino asit alkaloidler de uterusu kasırtıcılarından, ergotamin hamilelerde kullanılmamalıdır. Dihidroergotaminin etkileri ergotamin gibidir.

**Ergometrin (Ergonovin) Maleat:** Ergometrin bir aminli alkaloiddir ve başlıca etkisi uterus üzerindedir. Bu nedenle de oksitosik olarak kullanılır. Ergometrin *postpartum* kanamaları durdurur ve önler. Ergometrin i.v. veya i.m. olarak 0.2 mg dozunda kulla-

nılır. Ağız yolundan da etkilidir ve bu yolla günde 3 kez 0.2 mg dozunda verilebilir. Metilergonovin maleat, etkileri ve özellikleri bakımından ergonovin maleata benzer.

### Yan Etkileri

Hem doğal olarak bulunan ve hem de dihidrojene amino asitli ergo alkaloidlerinin, yan etkileri minimal etkin derişimlerinin üzerinde kullanılmalarına engel olduğundan,  $\alpha$ -blokör olarak kullanılışları sınırlıdır. En önemli yan etkileri vazokonstriksiyondur. Ayrıca, baroreseptörler ile kemoreseptörlere bağlı kardiyovasküler yanıtları da inhibe ederler. Isı regülasyonunu bozarlar ve çok belirgin emetik etkilere sahiptirler. Doğal alkaloidlerin uzun süre kullanılması, vasküler yetersizlik ve gangrene neden olabilir. Dihidrojene bileşikler gangren oluşturmaz ve hatta bazen ergotaminin etkilerini antagonize edebilirler.

### $\alpha$ -Adrenerjik Reseptör Blokörlerinin Tedavide Kullanımları

**Hipertansiyon:** Esansiyel hipertansiyon tedavisinde halen kullanılan bazı ilaçlar, sempatik vazokonstriktör tonüsü inhibe ederek etkili olurlar. Ancak, prazosin dışındaki diğer  $\alpha$ -adrenerjik antagonistlerle hipertansiyon tedavisinde alınan sonuçlar pek başarılı olmamıştır. Bunun en önemli nedenlerinden biri  $\beta$ -reseptörlerin etkilenmemiş olması ve refleks taşikardi ile palpitasyonun, sempatik vazokonstriksiyonun inhibisyonu ile ilgili olarak ortaya çıkan diğer yan etkilere eklenmesidir. Prazosin vb'nin hafif ve orta şiddetteki sistemik hipertansiyon tedavisindeki başarıları ise kısmen, presinaptik  $\alpha_2$ -reseptörleri inhibe etmelerinden kaynaklanmaktadır.

**Feokromositoma:** Feokromositoma adrenal medullanın, adrenal ve noradrenalin karışımını salgılayan iyi huylu bir tümördür. Hastaların çoğunda hipertansiyon, taşikardi ve aritmiler gibi katekolamin aşırılığı belirtileri vardır. Adrenerjik reseptör antagonistleri feokromositomanın teşhisinde, ameliyat öncesinde hastaların kontrol altına alınmasında, tümörün herhangi bir nedenle cerrahi girişime olanak vermemesi gibi durumlarda gerekli olacak uzun süreli tedavilerde veya tümörün cerrahi girişimle çıkarılması sırasında paroksizmal hipertansiyonu önlemek için kullanılırlar. Feokromositoma teşhisi genellikle dolaşımdaki ve idrardaki katekolamin ve metabolitleri olan 3-hidroksi-4-metoksimandelik asit, metanefrin ve normetanefrin düzeylerini ölçerek yapılmaktadır. Feokromositoma şüphesi olan hastalara fentolamin infüzyonu da tanı için kullanılmaktadır. Bu hastalarda fentolamin çok daha belirgin bir hipotansiyon oluşturmaktadır. Tedavi gerektiren ilk iki durumda nonkompetitif bir antagonist olan fenoksibenzaminin oral (10-20 mg/gün) uygulaması tercih edilir; tümörleri çıkarılmayan hastalarda doz hipertansiyon kontrol altına alınmaya kadar giderek artırılır. Fenoksibenzamin ile bu hastalar uzun yıllar kontrol altında tutulabilmektedir. Cerrahi girişimden 36 saat ve tekrar 12 saat önce fenoksibenzamin 1 mg/kg dozda i.v. olarak verilir. Ameliyat sırasında aniden aşırı miktarda katekolamin salıverilme olasılığına karşı fentolamin de 2-5 mg dozda i.v. olarak verilebilir. Ayrıca bu hastalarda katekolaminlerin kalp üzerindeki  $\beta_1$ -reseptörler aracılığıyla oluşan etkilerini antagonize edebilmek için propranolol gibi bir  $\beta$ -blokörün de birlikte kullanılması gerekir.

nlması gerekir. Son yıllarda labetolol da bu amaçla başarı ile kullanılmaktadır.

**Periferik Damar Hastalıkları:** Birçok  $\alpha$ -adrenerjik antagonist ile doğrudan etkili vazodilatörler, özellikle cilt ve ekstremitelerde kaslardaki kan akımı yetersizliklerinin tedavisinde kullanılmıştır. Bu bölgelerdeki iskemi çok çeşitli patolojik nedene bağlı olarak olduğundan  $\alpha$ -reseptör blokörleri ancak sempatik vazokonstriktör tonüsünün artmasına bağlı olarak oluşan Raynaud sendromu, akrosiyanoz ve pernio gibi olgularda yararlı olabilmektedir.

**Üriner Obstrüksiyon:** Prostat hipertrofisi için birincil tedavi cerrahi girişim olmakla birlikte, fenoksibenzamin ile  $\alpha$ -reseptör blokajının da ameliyat riski yüksek olan idrar obstrüksiyonlu hastalarda yararlı olduğunun gözlenmesi, prazosin gibi  $\alpha_1$ -selektif antagonistlerin giderek daha fazla kullanılmasına yol açmıştır. Etki mekanizması büyük bir olasılıkla büyümüş prostatta veya mesane tabanındaki düz kas kontraksiyonunun parsiyel olarak inhibe edilmesidir.

**Erkeklerde Seksüel Fonksiyon Bozukluğu:**  $\alpha$ -adrenerjik antagonist fentolamin ile spesifik olmayan bir vazodilatör olan papaverin birlikte penise doğrudan injekte edilecek olurlarsa seksüel fonksiyon bozukluğu olan erkeklerde ereksiyona neden olmaktadır. Bu tedavinin uzun süreli etkinliği bilinmemektedir. Buna karşın uzun süreli uygulama fibrotik reaksiyon riski taşımaktadır. Sistemik absorpsiyon ortostatik hipotansiyona yol açabilmektedir; priapizm ise doğrudan fenilefrin gibi bir  $\alpha$ -adrenerjik agonist uygulamasını gerektirebilecek şiddette olabilmektedir. Prostaglandin E<sub>1</sub> ve nitrik oksit de erektil fonksiyon bozukluğunda alternatif tedavi olarak değerlendirilmektedir.

## II. $\beta$ -ADRENERJİK RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

### Tarihçe

1957'de Lilly laboratuvarlarından Slater ve Powell dikloroizoprotenerol (DCI)'ü semptomimetik aminlerin bronşlar, kan damarları, uterus ve barsaklardaki etkilerini antagonize eden yeni bir ilaç olarak bildirmişlerdir. Daha sonraki yıllarda yine aynı araştırmacılar, DCI'nin kalpte adrenerjik blokaja da neden olduğunu göstermişlerdir. Bundan kısa bir süre sonra, bu maddenin bazı doğrudan kardiyak stimulan özelliklerinin olduğunun da bulunması, çalışmalarını daha spesifik bir  $\beta$ -blokörün araştırılmasına yöneltmiştir. 1962'de pronetolol piyasaya sürülmüşse de, farelerde timus tümörlerine neden olduğu gerekçesiyle tedaviden kaldırılmıştır. İki yıl sonra, karsinojenik etkisi olmayan yeni bir ilaç, propranolol tedaviye girmiştir.

Propranolol önceleri antianginal bir ilaç olarak kullanılmış, fakat daha sonra kardiyak aritmilerde de aynı derecede etkin olduğu bulunmuştur. Aşağıda ayrıntılı olarak anlatılan diğer etkileri de bulunduktan sonra, tedavide spesifik olmayan bir  $\beta$ -adrenerjik antagonist olarak kullanılmaya başlanmıştır. Propranolol, duyarlı bireylerde bazen akut bronkospazm krizleri oluşturmakta ve bu etkisi, bronkiyal  $\beta_2$ -reseptörleri de bloke etmesinden kaynaklanmaktaydı. Bunun üzerine, kardiyak  $\beta_1$ -reseptörleri selektif olarak bloke edebilecek yeni bileşiklerin araştırılmasına başlanmıştır. Bu araştırmalar ilk ürününü 1968 yılında praktololün bulunmasıyla vermiştir. Praktolol toksik etkileri fark edilene kadar bir süre tedavide kullanılmıştır. Fakat sonraları daha güvenli çok sayıda kardiyoselektif blokör (Tablo 2) bulunarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Ancak şunu da belirtmekte yarar vardır ki  $\beta_1$ -blokörlerinin hiçbirisi etkilerinde bütünüyle selektif değildiler; bir

miktar  $\beta_2$ -blokajı da yaparlar. Bu nedenle özellikle duyarlı bireylerde bronkospazma neden olabilirler.

Bu arada butoksaminin  $\beta_2$ -reseptörleri selektif olarak bloke ettiği bulunmuş ise de bunun klinikte bir kullanımı yoktur. Labetalol daha önce de belirtildiği gibi hem  $\alpha$ - ve hem de  $\beta$ -reseptörleri bloke edebilen bir bileşiktir ve hipertansiyon tedavisinde başarılı bulunmuştur. Son yıllarda geliştirilen seliprolol  $\beta_1$ -selektif antagonistik aktivite yanında  $\beta_2$ -selektif agonistik etkiye de sahiptir.

### Kimyasal Yapıları

$\beta$ -adrenerjik antagonistler yapı olarak güçlü bir  $\beta$ -agonist olan izoproterenole benzerler; bazılarının formülleri Şekil 2'de verilmiştir.

### Farmakolojik Özellikleri

Bu bileşikler,  $\beta_1$ -selektivite (kardiyoselektivite), membran stabilize edici etkinlik, parsiyel agonistik aktivite ve lipofilik özelliği bakımından farklılıklar göstermektedir. Tedavide kullanılan bazı  $\beta$ -blokörlerin bu özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

İlk araştırmalar, izoproterenolün kalp, periferik damarlar ile akciğerler üzerindeki etkilerini propranolol eş zamanlı ve kompetitif olarak antagonize ederken, diğer bir  $\beta$ -blokör olan praktololün izoproterenolün yalnız kalp üzerindeki etkilerini inhibe ettiğini, buna karşın vazodilatasyon ve bronkodilatasyon üzerinde çok zayıf etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Bu deneylerin sonuçları  $\beta$ -blokörler arasında "kardiyoselektivite" veya daha doğru bir deyişle " $\beta_1$ -selektivite" kavramının doğmasına yol açmıştır.  $\beta_1$ -selektivitenin önemi,  $\beta_2$ -adrenoseptör fonksiyonların etkilenmemesidir. Örneğin atenolol ve metoprololün duyarlı bireylerde bronkospazm oluşturma olasılığı diğer  $\beta$ -blokörlere oranla daha azdır.

"Kinidin benzeri" etki olarak da bilinen "membran stabilize edici etki", lokal anestezi oluşturma ve kardiyak aksiyon potansiyelinin faz 0'nı değiştirme yeteneğidir. Her ne kadar bu etkinin  $\beta$ -blokajı artırdığı veya insülin ve laktat (iskelet kasında) salgılanmasını inhibe ettiği ileri sürülmüşse de membran stabilize edici etkinin klinik olarak önemli olduğuna ilişkin açık bir kanıt yoktur.

Klinikte kullanılan  $\beta$ -adrenerjik blokörlerin çoğu saf antagonistlerdir, diğer bir deyişle böyle bir ilaçla  $\beta$ -reseptörlerin işgal edilmesi reseptörün aktive olmasıyla sonuçlanmaz. Ancak az sayıdaki  $\beta$ -adrenerjik antagonist parsiyel agonisttir. Bunlar reseptörleri kısmen fakat adrenal ve izoproterenol gibi tam agonistlere oranla daha az aktive edebilirler. Parsiyel agonistik aktivite olarak da bilinen, İSA tam agonistlerin etkilerini bloke ederse de bir miktar

**TABLO 2.**  $\beta$ -adrenerjik reseptör antagonistlerinin farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri.

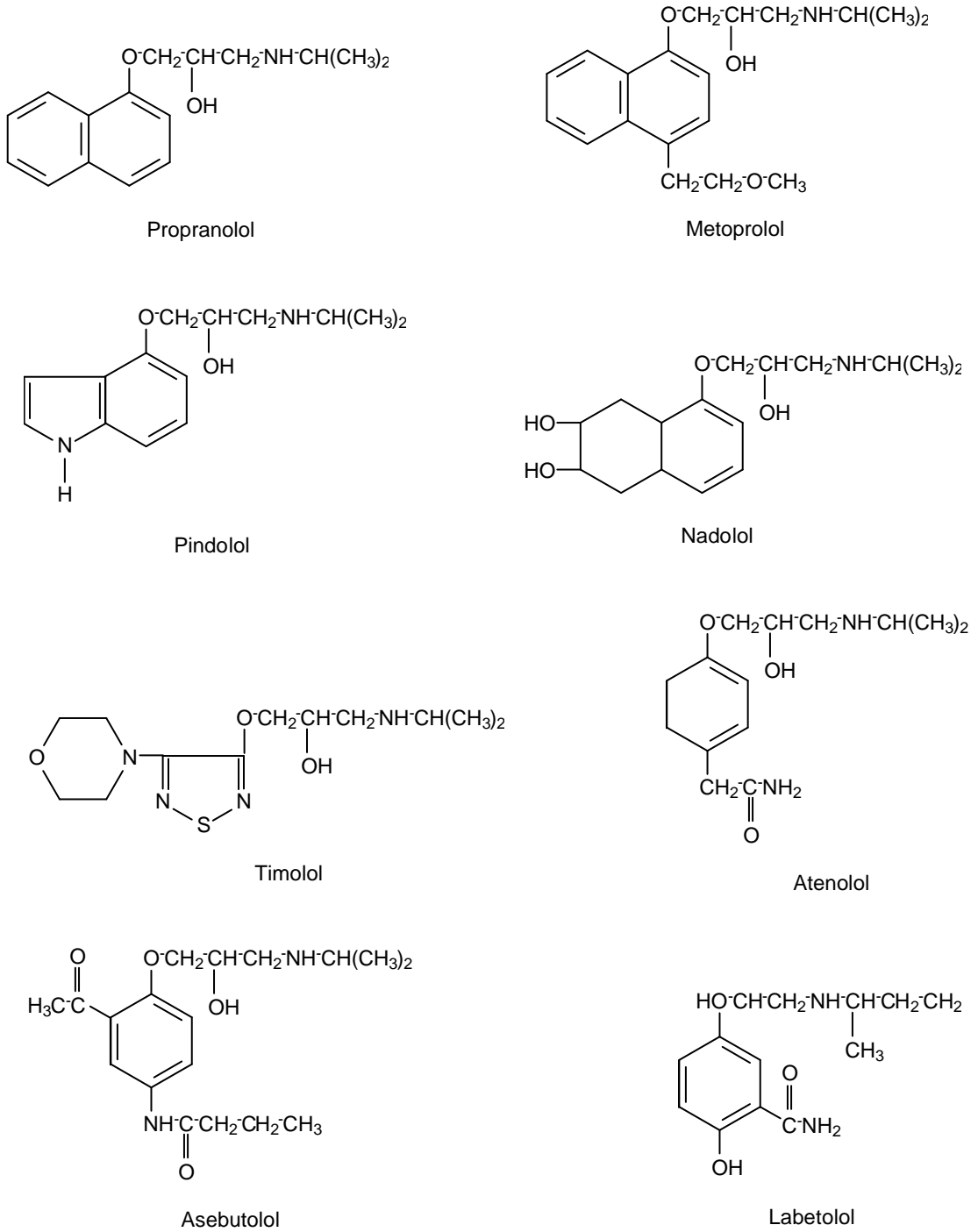
$\beta$ -blokör	Selektivite	Yağda Çözünürlük <sup>1</sup>	İSA	Oral Biyoyararlanım	Yarı Ömrü (saat)	Eliminasyon Şekli	i.v. Şekli
Asebutolol	$\beta_1$	0	++	40	3-4 <sup>2</sup>	Karaciğer böbrek	Var
Atenolol	$\beta_1$	0	0	50	6-9	Böbrek	Yok
Betaksolol	$\beta_1$	++	0	90	16-22	Karaciğer ve böbrek	Yok
Bisoprolol	$\beta_1$	++	0	80	10-13	Karaciğer ve böbrek	Yok
Esmolol	$\beta_1$	0/+	0	-	0.15	Eritrositler	Sadece i.v.
Karteolol	$\beta_1, \beta_2$	0/+	+	85	5-6	Karaciğer ve böbrek	Yok
Labetalol <sup>3</sup>	$\beta_1, \beta_2$	++	+	30	5	Karaciğer	Yok
Metoprolol	$\beta_1$	+	0	40	3-7	Karaciğer	Var
Nadolol	$\beta_1, \beta_2$	0/+	0	35	16-24	Böbrek	Yok
Oksprenolol	$\beta_1, \beta_2$	+	+	20-75	1-2	Karaciğer ve böbrek	Yok
Penbutolol	$\beta_1, \beta_2$	+++	+	> 90	27	Karaciğer	Yok
Pindolol	$\beta_1, \beta_2$	+	+++	75	3-4	Karaciğer ve böbrek	Var
Propranolol	$\beta_1, \beta_2$	+++	0	25	3-5	Karaciğer	Yok
Seliprolol	$\beta_1$	0/+		70	4-5	Böbrek	Yok
Sotalol	$\beta_1, \beta_2$	0/+	0	> 90	8-18	Karaciğer ve Böbrek	Var
Timolol	$\beta_1, \beta_2$	+	0	50	4-5	Karaciğer	Yok

<sup>1</sup> 0, yağda çözünmez; +++, yağda çok çözünür

<sup>2</sup> Asebutololün yarı ömrü 8-12 saat olan aktif bir metaboliti vardır.

<sup>3</sup> Labetalol  $\alpha_1$ -reseptörleri de bloke eder.

İSA, intrinsik sempatomimetik aktivite.



ŞEKİL 2. Bazı  $\beta$ -reseptör antagonistlerinin yapısı.

reseptör aktivasyonuna da yol açabilir. İSA'nın derecesi  $\beta$ -bloköre göre farklılık göstermektedir. Örneğin, atenololün İSA'sı yoktur, buna karşın pindolol yüksek İSA gösteren bir  $\beta$ -blokördür (Tablo 2). Sempatik etkinlik ekzersiz veya kalp yetmezliğinde olduğu gibi yüksek ise İSA'sı yüksek bir ilaç kalp hızı ve kalp debisini azaltabilir. Buna karşılık, geceleri sempatik tonüs düşük olduğundan, İSA'sı yüksek bir ilaç kalp atım hızını artırır. Eğer bir ilacın  $\beta_2$ -reseptörler üzerinde İSA'sı varsa, bu durumda  $\beta_2$ -vasküler reseptörlerin uyarılması sonucu periferik vazodilatasyon arta-

caktır.

İSA'nın bir avantajı  $\beta$ -reseptörlerinde *down-regulation*'a neden olmasıdır. Bu durum, ilaç kesildikten sonra  $\beta$ -blokaj sonrası ilaç aşırı-duyarlılığı olasılığını azaltmaktadır. Tüm bulgular İSA'lı ilaçların bazı metabolik prosesleri, özellikle lipid metabolizması ile ilaçların karaciğer tarafından biyotransformasyonlarını daha az etkilediklerini göstermektedir. Ancak, İSA'lı ilaçların daha az bronkospazma yol açtıkları veya kalp yetmezlikli hastalarda daha

güvenli olabilecekleriyle ilgili savları destekleyen inandırıcı bir kanıt yoktur.

**Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:**  $\beta$ -adrenerjik antagonistlerin en önemli terapötik etkileri kardiyovasküler sistem üzerinedir. Ancak bu etkileri sağlıklı bireylerle, hipertansiyonlu veya iskemik kalp hastalıklı bireylerde farklılık göstermektedir.  $\beta$ -Adrenerjik antagonistler normal dozlarda sağlıklı bireylerin kan basınçlarında bir düşme oluşturmazlarken hipertansiyonlu hastalara uygulandığında kan basıncını düşürürler. Bu etkilerinde kalp ve damarlar, renin-anjiyotensin sistemi üzerindeki etkiler dahil bir çok faktörün rolü olduğuna inanılmaktadır. Diğer taraftan, vasküler sistemde  $\beta$ -reseptör blokajı,  $\beta_2$ -aracılı vazodilatasyonu engeller ve  $\alpha$ -reseptör aracılıklı vazokonstriktör etkiler üzerindeki freni kaldırır.

$\beta$ -Reseptör antagonistlerinin kalp üzerindeki başlıca etkileri kalp atım hızı ile ventriküler sistolik basıncı düşürerek kalp debisinin azalmasıdır. Bu etkileri özellikle, egzersiz ve stres gibi sempatik tonüsün artmış olduğu durumlarda belirgindir.  $\beta$ -Adrenerjik antagonistler sinüs düğümünün hızını yavaşlatır, ektopik *pacemaker* hücrelerin spontan depolarizasyon hızını düşürür, atriyumlardaki iletiyi yavaşlatır ve atriyoventriküler (AV) düğümünün fonksiyonel refrakter periyodunu uzatır. Bu etkilerinde  $\beta_2$ -reseptörler yanında  $\beta_1$ -reseptörlerin blokajının da önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Jukstaglomerüler aparatın renin salgılanması  $\beta_1$ -adrenerjik agonistlerle stimüle edildiğinden,  $\beta$ -adrenerjik antagonistler bu etkiyi de bloke ederler.

**Pulmoner Etkileri:**  $\beta$ -adrenerjik antagonistler normal bireylerde dahi bronş düz kasları üzerindeki  $\beta_2$ -reseptörleri bloke ederek solunum yollarının direncini artırır. Astmalılarda ise şiddetli bronkokonstriksiyon oluşturabilirler. Bronkokonstriksiyona  $\beta_2$ -reseptörlerin bloke edilmesi neden olduğuna göre, bu gibi hastalarda ancak zorunlu durumlarda ve kardiyoselektif ( $\beta_1$ ) antagonistler kullanılmalıdır.  $\beta_1$ -reseptör selektivitesi ve  $\beta_2$ -reseptörlerde parsiyel agonistik aktivitesi olan seliprolol gibi yeni ilaçların potansiyel yararları olmakla birlikte bunlar henüz klinikte deneme safhasındadırlar.

**Metabolik ve Endokrin Etkileri:**  $\beta$ -Adrenerjik antagonistler  $\beta$ -reseptörlerin aracılık ettiği karbohidrat ve lipid metabolizması ile insülin sekresyonu üzerindeki etkileri bloke ederler.  $\beta$ -blokajın insülin salgısı üzerindeki etkisi önemli boyutlarda değildir. Bununla birlikte  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin uyarılması glukoz düzenlemesini bozar: insülin ve glukagon salgısı ve glikojenoliz, lipoliz ve glukoneojenez ile glukoz üretimi artar. Dolayısıyla  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesi sağlıklı bireylerde glukoz homeostazını etkilemezken insüline bağımlı diyabetlilerde glukoz homeostazını bozar. Bu gibi hastalarda  $\beta$ -blokaj özellikle vücudun hipoglisemiye bağımlı glukagon salgısı, glikojenoliz ve glukoneojeneze yanıt verme yeteneğini bozarak hipoglisemi semptomlarının uzamasına ve şiddetlenmesine neden olur.  $\beta$ -blokörler ayrıca katekolaminlerin salıverilmesinin neden olduğu hipoglisemi semptomlarından bazılarını da değiştirebilir. Özellikle taşikardi, palpasyon ve tremor inhibe edilirken,  $\beta_2$ -reseptörlerin de bloke edilmesinden dolayı diyaforez oluşur ve kan basıncı yükselir. Bu

nedenle insüline bağımlı diyabetli hastalarda dikkatli kullanılmalı, gerektiğinde  $\beta_1$ -selektif bileşikler tercih edilmelidir. Bu arada, diyabetlilerde hipogliseminin yaklaştığının bir belirtisi olan refleks taşikardinin de maskeleneceği unutulmamalıdır.

Enerji metabolizması da selektif olmayan blokörlere oranla  $\beta_1$ -selektif blokörlerle daha az etkilenmektedir.  $\beta_2$ -reseptör blokajı olmadığından mükümler veya hepatik glikojenolizin inhibisyonu da görülmemektedir. Buna karşılık, selektif olmayan bir bileşik olan propranolol kısa süreli ağır egzersiz sırasındaki glukoz ve laktat düzeylerindeki artışı inhibe etmektedir. İstirahatteki serbest yağ asidi düzeyleri hem selektif hem de selektif olmayan ilaçlarla düşürülürken, ekzersize bağımlı serbest yağ asitlerindeki artış  $\beta_1$ -blokajıyla daha az suprese edilmektedir.

**Göz Üzerine Etkileri:** Bazı  $\beta$ -adrenerjik antagonistler özellikle glokomlu hastalarda göz içi basıncını düşürürler. Bu etkiden sorumlu olarak, aköz hümör üretiminin azaltılması gösterilmektedir.

### Farmakokinetik Özellikleri

$\beta$ -adrenerjik antagonistlerin çoğu oral uygulamadan sonra iyi absorbe olur ve 1-3 saat içinde doruk derişimlere ulaşır.

Propranolol ileri derecede karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğrar, dolayısıyla biyoyararlanımı çok düşüktür (Tablo 2). Karaciğer ekstraksiyon mekanizmaları doyurulabildiğinden sistemik dolaşıma geçen miktar doz arttıkça artar. İlk geçiş etkisinin kişisel varyasyon göstermesi nedeniyle oral propranolol uygulamasından sonra plazma derişimleri de kişiler arasında büyük farklılık gösterir. Hafif bir yemekten (örneğin birkaç kraker) sonra propranolol uygulaması, biyoyararlanımı artırmaktadır.

$\beta$ -blokörler arasındaki yağda çözünürlük farklılıkları, ilaçların tüm vücuttaki dağılımını etkilemektedir. Yağda çözünen  $\beta$ -blokörler (propranolol, penbutolol, metoprolol ve labetolol) ileri derecede karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna maruz kalırlar, biyoyararlanımları büyük ölçüde değişkenlik gösterir ve yarı ömürleri oldukça kısadır. Karaciğer hastalıkları ve konjestif kalp yetmezliği gibi hepatik kan akımını azaltan durumlar bu ilaçların hepatik ilaç klirensini azaltarak, yarı ömürlerinin uzamasına neden olur.

Atenolol ve nadolol gibi böbreklerden değişmeden atılan ve suda çözünen  $\beta$ -blokörlerle daha düzgün ilaç derişimleri sağlamak olasıdır. Bu ilaçların biyoyararlanımları daha az değişkendir ve yağda çözünen  $\beta$ -blokörlere oranla yarı ömürleri daha uzundur; böbrek yetmezliğinde yarı ömürleri daha da uzar; renal yetmezliği son dönemde olan hastalarda yarı ömrünün 3-8 kat arttığı görülebilmektedir.

$\beta$ -adrenerjik antagonistler vücutta hızla dağılırlar. Lipofilik olanlar (propranolol ve penbutolol gibi) kan-beyin engelini kolaylıkla aşarlar. Suda çözünen  $\beta$ -blokörlerin serebrospinal sıvıdaki derişimleri yağda çözünen ilaçlara oranla daha düşük olduğundan, SSS ile ilgili yan etkilerinin daha az olma olasılığı da bu grupta daha yüksektir.

Genel olarak  $\beta$ -adrenerjik antagonistlerin biyolojik yarı ömürleri 2-5 saattir (Tablo 2). Çok hızlı hidroliz edildiğinden esmololün yarı ömrü 6-9 dakika kadardır ve bu nedenle sürekli infüzyonla verilmelidir. Propranolol ve metopro-



lol karaciğerde ileri derecede metabolize edilirler. Dolayısıyla karaciğer hastalıkları, hepatik kan akımının azalması veya karaciğer enzim inhibisyonu bu gibi ilaçların eliminasyonlarını geciktirir.

## 1. Selektif Olmayan $\beta$ -Reseptör Antagonistleri

### Propranolol

Propranolol selektif olmayan  $\beta$ -adrenerjik reseptör blokördür ve hipertansiyon, anjina pektorisin profilaksisi ve supraventriküler ve ventriküler aritmilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hem  $\beta_1$ - hem de  $\beta_2$ -reseptörleri kompetitif olarak bloke eder ve intrinsik agonistik özellikler göstermez. Tüm  $\beta$ -adrenerjik etkileri inhibe ederken  $\alpha$ -adrenerjik reseptörleri bloke etmez. Bireysel olgularda bu ilaç ile elde edilecek sonuç, sempatik tonüs veya sirküle eden katekolaminlerin düzeyine bağlıdır. En önemli etkileri kardiyovasküler sistem ve bronşlar üzerindedir.

Plazma yarı ömrünün kısa olmasına (yaklaşık 4 saat) karşın antihipertansif etkisi uzun sürdüğünden günde iki kez uygulanır. Propranololün uzun etki süreli preparatı da geliştirilmiştir. Böylece propranololün 24 saat süreyle plazmadaki terapötik derişimleri sağlanabilmekte ve günde bir kez uygulama hasta uyuncunu arttırmaktadır.

Hipertansiyon ve anjina tedavisinde propranololün oral olarak 40-80 mg/gün dozu genellikle yeterli olmaktadır. Propranolol yaşamı tehdit eden aritmilerin kontrol altına alınabilmesi amacıyla i.v. olarak da uygulanabilir. Bu gibi olgularda doz genellikle 1-3 mg'dır.

### Nadolol

Nadololün İSA'sı ve lokal anestetik aktivitesi yoktur.  $\beta_1$ - ve  $\beta_2$ -reseptörlere afinitesi aynıdır. Propranolol kadar etkindir. Biyolojik yarı ömrü 16-24 saat kadardır ve diğer  $\beta$ -blokörlerle karşılaştırıldığında oldukça uzundur. Oral olarak günde bir kez 40, 80 ve 120 mg tabletler halinde kullanılır. Hipertansiyon veya anjina pektoris tedavisinde başlangıç dozu günde tek doz 40 mg'dır. Anjinada idame dozu 80-240 mg ve hipertansiyonda 80-320 mg'dır. Yan etkileri propranolol ile aynıdır.

### Timolol

Timololün de İSA'sı ve lokal anestetik etkisi yoktur. Propranololden 5-10 kez daha potenttir. 4 mg oral uygulamadan sonra biyolojik yarı ömrü 4 saat kadardır.

Oftalmik bir preparat olarak hazırlanmış olan timolol maleatın (Şekil 2) glokomda etkin olduğu saptanmıştır. Etki mekanizması henüz kesin olarak saptanmamıştır. Ancak  $\beta$ -adrenerjik blokörlerin hem aköz hümör yapımını azaltarak, hem de drenajını artırarak intraoküler basıncı düşürdüklerine ilişkin bulgular vardır. Bununla birlikte unilaterale uygulamadan sonra diğer gözde de basıncın düştüğü saptanmıştır. Timolol gözde miyozis oluşturmadığı gibi silyer kasların tonüsünü de değiştirmemektedir. İlaç %0.25-0.5'lik çözelti şeklinde göz damlası olarak kullanılmaktadır. İntraoküler basınç ilaç uygulamasından sonra 30 dakika içinde düşmekte ve etkisi 2 saatten fazla sürmektedir.

Yan etkilerinin son derece az olmasına karşın nazofaringeal mukozadan sistemik absorpsiyonu söz konusudur ve bu durum astma ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda sorun yaratabilir.

Timolol ile pilokarpinin glokom üzerindeki etkilerinin incelendiği karşılaştırmalı bir çalışmada, her iki maddenin de intraoküler basıncı eşit derece düşürdükleri gösterilmiştir. Ancak timolol ile miyozis ve akomodasyon spazmı oluşmadığı için hastalar tarafından bu ilaç daha iyi tolere edilmektedir.

## 2. Kardiyoselektif ( $\beta_1$ -Selektif) Antagonistler

### Metoprolol

Metoprolol ve diğer  $\beta_1$ -selektif antagonistlerin İSA'sı yoktur. Kardiyovasküler sistemde propranololün  $\beta_1$ -reseptörler üzerindeki etkilerini taklit ederler: Kalbin kasılma gücü ve atım hızını, kalp debisini ve kan basıncını düşürür, renin salgılanmasını inhibe ederler. Metoprolol, periferik  $\beta_2$ -reseptörler aracılığıyla vazodilatasyonu (propranololden farklı olarak) bloke etmediği gibi, pulmoner fonksiyonları da etkilemez. Hızla absorbe olur, iyi bir dağılım gösterir ve karaciğerde hızla metabolize olur.

Biyoyararlanımı oldukça düşüktür (%40). Biyolojik yarı ömrü 3 saattir. Kardiyak yan etkileri propranolole benzer, bronşlar üzerindeki etkileri ise daha zayıftır. Glukoz metabolizması ile insülin salgılanmasını engeller. Hipertansiyon tedavisinde başlangıç dozu günde 100 mg'dır. Günde tek doz uygulaması bazen etkili olmaksızın da doz genellikle ikiye bölünerek verilmektedir. Bu doz uygulaması stabil anjinada da yeterli olmaktadır.

### Atenolol

Atenololün İSA'sı yoktur. Lipofilitesi çok düşük olduğundan kan-beyin engelini çok zor aşar. Yarı ömrü 5-8 saat kadardır ve günde bir kez uygulanır. Atenololün hipertansiyon tedavisindeki dozu günde 50 mg'dır. Tedaviye yeterli yanıt alınmadığında doz 100 mg'a çıkarılabilir; dozun daha fazla artırılması antihipertansif etkiyi artırmamaktadır.

### Esmolol

Esmololün İSA'sı ve lokal anestetik etkisi yoktur. Çok kısa yarı ömürlü bir  $\beta_1$ -selektif antagonist olduğundan i.v. olarak uygulanır ve bradikardi, kalp yetmezliği veya hipotansiyonun istenmeyen etkilere neden olduğu kritik hastalarda kısa süreli bir  $\beta$ -blokaja gereksinim duyuluyorsa kullanılır.

Diğer selektif  $\beta_1$ -reseptör antagonistleri Tablo 2'de verilmiştir.

### $\beta$ -Adrenerjik Antagonistlerin Seçimi

Solunum yolları obstrüksiyonu olan hastalar veya insüline bağımlı diyabetlilerde  $\beta$ -blokör kullanımı, başka bir seçeneğin olmadığı durumlarda  $\beta_1$ -selektif antagonistler tercih edilmelidir. Bununla birlikte, selektivite doza bağımlı olduğundan, yüksek dozlarda kaybolabilecektir.

İSA'lı  $\beta$ -blokörlerin bradikardi, kalp yetmezliği riski olan veya soğuk ekstremiteleden şikayetçi hastalarda bazı avantajları olduğu ileri sürülmektedir.

Depresyonlu veya hepatik sirozlu hastalar ile yağda çözünlülüğü fazla olan  $\beta$ -blokörlerin baş dönmesi, kabuslu rüyalar, uykusuzluk veya halüsinasyona neden oldukları durumlarda lipofilitesi düşük ilaçlar tercih edilirler.

### **$\beta$ -Adrenerjik Antagonistlerin Tedavide Kullanımı**

$\beta$ -blokörlerin anjina pektoris, aritmiler ve feokromositoma tedavisinde kullanımları iyi tanımlanmıştır. Miyokard infarktüsü profilaksisi ve hatta akut miyokard infarktüsü tedavisinde de kullanılmaktadırlar.  $\beta$ -blokörlerin kullanımlarını kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan olarak iki gruba ayırmak olasıdır.

**Hipertansiyon:**  $\beta$ -blokörlerin antihipertansif etki mekanizması halen tartışılmaktadır ve birden fazla mekanizma ileri sürülmektedir. Antihipertansif etkilerinden kalp debisinin düşürülmesi, baroreseptörlerin yeniden ayarlanması, renin salgılanmasının inhibe edilmesi, vazodilatör prostaglandinlerin salınması, presinaptik  $\beta$ -reseptör blokajı ve SSS üzerine doğrudan etki gibi birçok etki sorumlu tutulmuştur.  $\beta$ -adrenerjik antagonistler kan basıncı normal olan bireylerde kan basıncını düşürmezler, buna karşın, tek başına veya vazodilatörler ve diğer bileşiklerle birlikte kullanıldıklarında her şiddetteki esansiyel veya renal hipertansiyonda yararlı olmaktadır.  $\beta$ -blokörlere en iyi yanıt normal veya yüksek renin derişimli hastalarda görülmektedir. Ayrıca gençler yaşlılara, beyazlar ve uzak doğulular siyahlara oranla daha iyi yanıt vermektedir.

**İskemik Kalp Hastalıkları:**  $\beta$ -adrenerjik antagonistlerin hepsi iskemik kalp hastalığına bağlı belirti ve semptomları gidermede etkindirler. Kardiyoselektivite veya İSA gibi özellikler gerekli değildir. Bu bileşiklerin tümü egzersize toleransı iyileştirirler ve koroner kalp hastalığı bulunan hastalardaki iskemik elektrokardiyografik belirtilerini azaltırlar. Bununla birlikte,  $\beta$ -blokörler koroner vazospazma bağlı anjina pektoris tedavisinde yararlı olamazlar.

**Miyokard İnfarktüsü:**  $\beta$ -adrenerjik antagonistler akut miyokard infarktüsünün tedavisinde ve ilk infarktüsü atlatanlarda tekrarları önlemek için kullanılmaktadırlar. Metoprolol veya atenolol gibi  $\beta$ -blokörlerin akut miyokard infarktüsünün erken döneminde i.v. olarak uygulanması mortaliteyi %10-25 azaltmaktadır. Diğer taraftan, profilaktik olarak  $\beta$ -adrenerjik antagonistlerin miyokard infarktüsünden sonraki birkaç hafta içinde kullanılmaya başlanması da mortaliteyi anlamlı olarak düşürmektedir.

**Aritmiler:**  $\beta$ -blokörler supraventriküler ve ventriküler aritmilerin kontrolünde etkindirler.  $\beta$ -blokörler sinoatriyal düğüm (SA)'dan çıkan ve AV düğümünden geçen ileticiyi inhibe ettiklerinden sinüs taşikardileri ve AV düğüm kaynaklı *reentry* taşikardilerin çoğunun tedavisinde etkin olmaktadır. Ayrıca Wolff-Parkinson-White sendromu bulunmayan atriyal fibrilasyonlu hastalardaki ventriküler hızı da kontrol altına alırlar.  $\beta$ -blokörler özellikle kan dolaşımındaki katekolamin düzeylerinin yükselmesine (örneğin akut miyokard infarktüsü, feokromositoma, anksiyete, tirotoksik-

koz ve egzersiz sırasında) bağlı supraventriküler ve ventriküler aritmilerde yararlıdırlar.

$\beta$ -blokörler arasında en güçlü antiaritmik etkiye sotalol sahiptir. Sınıf III antiaritmik olarak da sınıflandırılan sotalol selektif olmayan  $\beta$ -blokördür ve İSA'sı yoktur. Esmolol preoperatif veya postoperatif olarak gelişen atriyal fibrilasyon veya atriyal flaterli hastalarda ventriküler hızın, çabuk kontrolünde yararlı olmaktadır. Esmolol ayrıca kompanse olmayan sinüs taşikardilerinde de etkili olmaktadır.

**Migren Profilaksisi:** Vasküler baş ağrılarının nedeni henüz tam olarak belirlenmemiştir, fakat  $\beta$ -blokörlerin migren profilaksisinde kullanım nedenini bunların beyinde birikerek olarak  $\beta$ -reseptör aracılı vazodilatasyonu inhibe etmeleri oluşturmaktadır.  $\beta$ -blokajın ayrıca trombositlerde 5-HT *uptake*'ini önleyerek serebral kan akımı üzerindeki vazotonik etkiler için 5-HT düzeylerini de arttırabileceği ileri sürülmektedir. Basit migrenli hastaların üçte biri propranolole çok iyi yanıt vermektedir; nöbet sayısında %50 azalma görülmekte ve başka ilaçların kullanılma gereksinimi belirgin olarak azalmaktadır. Diğer taraftan,  $\beta$ -blokör tedavisi aniden kesilirse şiddetli migren nöbetleri oluşmaktadır.

**Anksiyete:** Düşük dozda  $\beta$ -blokörler, aşırı sempatik uyurumuna benzer palpasyon, efor dispnesi, yorgunluk, prekordial rahatsızlık, tremor ve terlemeyi içeren anksiyete semptomlarının tedavisinde yararlı olmaktadır.  $\beta$ -blokörler "sahne korkusu"nu önlemek amacıyla orkestra müzisyenleri, balerinler, otomobil sürücüler, konuşmacılar ve öğrenciler tarafından da kullanılmaktadırlar.

**Tirotoksikoz:** Tirotoksikozun birçok belirtileri sempatik sinir sisteminin uyarılması ve katekolamin uygulanmasıyla oluşan duruma benzemektedir. Her ne kadar katekolaminlerle hipertiroidizm arasındaki ilişki aydınlatılamamışsa da hem selektif hem de selektif olmayan  $\beta$ -blokörlerin, akut belirtileri, özellikle "tiroid fırtınası" olarak bilinen tirotoksikozda, klasik anti-tiroid bileşiklerden çok daha hızlı giderdikleri gösterilmiştir. Ancak,  $\beta$ -blokörler tirotoksikozun temelinde yatan nedenler üzerinde etkili olmadıklarından spesifik anti-tiroid ilaçların yerine geçmezler.

**Geniş Açılı Glokom:** İntraoküler basınç timolol gibi selektif olmayan  $\beta$ -blokörlerin topikal uygulanmasıyla düşmektedir. Her ne kadar oküler uygulamadan sonraki plazma ilaç düzeyleri, terapötik kardiyovasküler düzeylerden çok daha düşük ise de duyarlı bireylerde kardiyovasküler belirtilerin ortaya çıkmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle, oftalmik  $\beta$ -blokörler astma, kalp bloğu veya kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Oral  $\beta$ -blokör kullanmakta olan hastalarda ise aditif bir etki görülebilir.

**Alkol Kesilme Sendromu:** Sempatik sinir sistemi aktivitesinde ve plazma noradrenalin düzeylerinde artış ile karakterize olan alkol kesilme sendromunda  $\beta$ -blokörler yararlı olmaktadır.

**Hipertrofik Kardiyomiyopati:** Fallot tetralojili hastalarda, efor, ağlama veya stres ile ciddi siyanoz ve senkop nöbetleri oluşabilmektedir. Bundan hipertrofik sağ ventriküllerin katekolamin aracılıklı  $\beta$ -reseptörstimülasyonu so-

rumlu tutulmaktadır.  $\beta$ -blokör uygulaması pulmoner arter akışını ve arteriyel oksijen saturasyonunu düzeltmekte ve bazı hastalarda uzun süreli uygulama gerekli olmaktadır. Bebeklere  $\beta$ -blokör uygulaması ise yaşa bağlı cerrahi girişim riski azalınca kadar düzeltici cerrahiye erteleme olanağı tanımaktadır.

Hipertrofik ve obstrüktif kardiyomiyopati hastalarda yüksek dozda  $\beta$ -blokör (propranololün 320-460 mg/gün dozuna eşdeğer) uygulaması sol ventriküler uyumu ve fonksiyonları iyileştirmektedir.

**Mitral Kapak Prolapsusu:** Bu karmaşık sendrom atipik göğüs ağrısı, malign aritmiler ve spesifik olmayan ST- ve T- dalgası anormallikleriyle ilgilidir.  $\beta$ -blokörler sempatik tonüsü düşürerek göğüs ağrısını ve palpasyonu giderir ve yaşamı tehdit eden aritmilerin insidansı ile elektrokardiogram (EKG)'de görülen diğer anormallikleri azaltır.

**Dissekan Aortik Anevrizma:** Hiperaktif faz IV sırasında  $\beta$ -blokaj miyokardiyal kontraksiyonun şiddetini ve hızını azaltarak, dissekan hematoma gelişmesini durdurur. Durum stabilize olduktan sonra uzun süreli  $\beta$ -blokörlerle tedavi tekrarları önlenmektedir.

**Kafa Travmaları ve Subaraknoid Kanama:** Kafa travmaları katekolamin düzeylerinde artma, iske mi, EKG' de anormallikler ve miyokard nekrozu dahil belirgin sempatik artışla karakterizedir. Atenolol ile  $\beta$ -blokör tedavisinin bu gibi hastalarda mortalite hızını ve SSS komplikasyonları insidansını önemli ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir.

## Toksisiteleri ve Yan Etkileri

$\beta$ -Adrenerjik antagonistlerin en önemli yan etkisi bronş düz kaslarındaki  $\beta_2$ -reseptörlerin bloke edilmesine bağlı olarak, özellikle duyarlı bireylerde brokokonstriksiyona neden olmalarıdır.

$\beta$ -adrenerjik antagonistler kompanse kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsü veya kardiyomegalili hastalarda konjestif kalp yetmezliğine yol açabilir. Bu gibi olgularda İSA'lı  $\beta$ -blokörlerin daha yararlı olduklarına ilişkin yeterli kanıt yoktur. Diğer taraftan, seçilmiş bazı kalp yetmezlikli hastalarda  $\beta$ -blokör kullanımına yönelik bir eğilim de vardır.

$\beta$ -adrenerjik blokajda bradikardi kaçınılmazdır; ancak parsiyel veya tam AV ileti bozukluğu olan hastalarda  $\beta$ -blokaj şiddetli bradikardiye yol açabilir. Verapamil veya antiaritmik ilaçların birçoğu gibi sinüs fonksiyonlarını veya AV iletiyi bozan ilaçları kullanan hastalarda da çok dikkatli olunmalıdır.

$\beta$ -blokör kullanan bazı hastalar ekstremitelerinde soğukluktan şikayetçidirler veya bazı hastalarda periferik damar hastalıkları kötüleşebilir veya Raynaud fenomeni gelişebilir.

SSS'ye bağlı başlıca yan etkiler ise yorgunluk, uyku bozuklukları (uykusuzluk ve kabuslar dahil) ve depresyondur.

$\beta$ -blokörlerin aniden kesilmeleri *rebound* taşikardiye neden olmakta, bu da duyarlı bireylerde akut iskemik olaylara yol açmaktadır. Kan basıncının aşırı yükselmesine ise daha az rastlanmaktadır. Bu nedenle  $\beta$ -blokörlerin, dozlarının azaltılarak minimum 10 gün içinde, propranololün 30

mg'na eşdeğer bir dozuna inilerek bırakılması önerilmektedir. Bu azatılmış doz 2 hafta daha uygulandıktan sonra ilaç tümüyle kesilmelidir.

## ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRLERİ

Bu tür etkili ilaçlar, noradrenalinin postgangliyonik sempatik nöronlardan normal fizyolojik salıverilmesini engelleyerek kan basıncını düşürürler.

### Rezerpin

*Rauwolfia serpentina* bitkisinden elde edilen bir alkaloiddir.

### Farmakolojik Özellikleri

Rezerpin, santral ve periferik adrenerjik nöronlardaki depo veziküllerine güçlü bir şekilde bağlanır. Depo veziküllerinin rezerpinle etkileşimi sonucu  $Mg^{2+}$  ve adozin trifosfat (ATP)'ye bağlı biyojenik amin *uptake*'i bozulur ve pompa iş göremez hale gelir. Böylece sinir ucu dopamin ve noradrenalin biriktirme ve depolama yeteneğini kaybeder. Katekolaminler sitoplazma içine sızar ve burada intranöronal monoamino oksidaz (MAO) tarafından parçalanır, sonuçta sinir ucu depolarize olduğunda salıverilecek aktif nörotransmitter kalmaz. Benzer etki mekanizması 5-HT için de sözkonusudur. Rezerpinin neden olduğu biyojenik amin deplesyonu, sempatik disfonksiyon ve antihipertansif etkisiyle korelasyon gösterir. Rezerpinin adrenerjik veziküllerle etkileşiminin tersinmez olması nedeniyle sempatik fonksiyonun geri dönmesi için yeni veziküllerin sentezlenmesi gerekir. Bu da birkaç haftayı kapsayan bir prosestir. Rezerpinin hem santral hem de periferik adrenerjik nöronları etkilemesi nedeniyle antihipertansif etkisi hem santral hem de periferik kaynaklıdır.

### Tedavide Kullanımı

Klinikte rezerpin sadece hipertansiyon tedavisinde ve genellikle bir tiazid diüretikleriyle birlikte kullanılır. Oral olarak uygulandığında iyi absorbe olur. Etkinin başlaması için 2-3 gün, maksimum etkinin görülmesi için 7-10 gün gerekir. Düşük dozlarda (< 0.25 mg) kullanıldığında yan etkilerinin az görülmesi ve ucuz olması, rezerpini çok kullanılır antihipertansif bir ilaç yapmıştır. Ancak daha etkin ve iyi tolere edilen yeni ilaçların geliştirilmesiyle rezerpinin klinik kullanımı eskiye oranla azalmıştır.

### Yan Etkileri

Rezerpinin pek çok yan etkisi santral aktivitesi ile ilişkilidir. Rezerpin kolayca beyne geçer ve serebral amin depolarını tüketir, bu da sedasyon, mental depresyon ve Parkinson semptomlarına neden olur. Düşük dozlarda kullanılan rezerpin hafif bir postüral hipotansiyona neden olurken, daha yüksek dozlara çıktığında karamsarlık, karabasanlar ve hatta intihara eğilime kadar giden şiddetli depresyona neden olur. Depresyonun ilk belirtileri görüldüğünde rezerpin tedavisi kesilmelidir. Santral kaynaklılar dışında en belirgin yan etkisi diyare, gastrointestinal kramplar, gastrik asit sekresyonu artışı ve nazal konjesyondur.

### Guanetidin

Guanetidin spesifik olarak postgangliyonik adrenerjik nöronların fonksiyonunu inhibe eder. Guanetidin rezerpinden farkı, SSS üzerinde etkisinin olmamasıdır.

### Farmakolojik Etkileri

Guanetidin en belirgin etkisi periferik adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin tüketimidir. Guanetidin etki bölgesi olan sinir ucuna noradrenalin geri alınmasından sorumlu transport sistemini kullanarak ulaşır. Sinir ucunda noradrenalin depolayan nöro-

nörosekretuar veziküller içerisine alınarak noradrenalin yerine birik-tirilir ve veziküllere alınmayan noradrenalin MAO tarafından parçalanır. Sinir ucu uyarıldığında noradrenalin yerine inaktif, ya-lancı transmitter guanetidin salıverilir. Bu guanetidin nörön blo-ke edici aktivitesinin temel mekanizmasıdır. Guanetidinle norad-renalin salıverilmesinin inhibisyonunun bir diğer mekanizması da guanetidin sempatik sinir uçlarında lokal anestetik etki göster-mesi olabilir.

Guanetidin insanlara uygulandığında, başlangıçta adrenerjik nöronal blokajı ve noradrenalin salıverilmesinin inhibisyonu kısı süreli bir hipotansiyon görülür. Bu hipotansiyon dönemini ani bir hipertansif etki izler. Bunun nedeni, büyük bir olasılıkla, guanetidin tarafından nöronal depolardan serbest noradrenalinin salıverilmesidir ki, bu da transmitterin tüketimi ile sonuçlanır. Adrenerjik sinir uçlarından guanetidinle salıverilen noradrenalinin büyük bir kısmı intranöronal MAO tarafından deamine edilir. Ancak başlangıçta semptomimetik etkiler oluşturmaya yetecek kadar noradrenalin salıverilir, bu da hipertansiyon ve kardiyak stimülasyon gibi semptomimetik belirtilerin görülmesine neden olur. Guanetidin verildikten sonra noradrenalin tüketimi 1-2 saat içinde önemli düzeylere ulaşır ve 18 saatte tamamlanır. Guanetidin adrenal medulla ve beyindeki amin düzeyleri ile 5-HT depoları üzerinde bir etkisi yoktur. Hipertansif etkisini (2 saat kadar sonra) kan basıncında düşme izler ve bu hipotansiyon hipertansif hastalarda daha belirgindir. Guanetidin SSS'ye geçememesi nedeniyle bütün bu etkiler periferiktir. Kan basıncındaki düşme, venöz göllenme ve venöz dönüşte azalmaya bağlı olarak kalp debisinin azalması sonucunda görülür. Kalp debisinde azalma beraber miyokardiyal sempatik tonüste bir azalma da sözkonusudur.

Guanetidin hipotansif etki gösterebilmesi için vezikül içine alınarak depolanması gerekir, katekolamin uptake'ini bloke eden veya sinir ucunda aminlerle yer değiştiren kokain, amfetamin, trisiklik antidepressanlar, fenotiazinler ve fenoksibenzamin gibi ilaçlar guanetidin antihipertansif etkisini azaltırlar.

### Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Guanetidin yan etkileri sempatik blokaja bağlıdır. En belirgin yan etkisi postür al hipotansiyondur. Ayakta durma, egzersiz, alkol tüketimi veya sıcak hava, sempatik kompensasyonun azalmasına neden olarak hipotansiyon oluşturur. Yüksek dozda ilaç uygulanması ya da dozun hızlı yükseltilmesi kalbe ve beyne giden kan basıncının aniden çok hızlı düşmesine neden olarak hastayı şoka sokabilir. Bunlar dışında diyare, sıvı retansiyonu, ejakülasyonun inhibisyonu, impotens ve sempatik aktivitenin durmasına bağlı olarak gelişen miyokard yetmezliğine neden olabilir.

Guanetidin, feokromositomal hastalarda şiddetli hipertansif reaksiyonlara neden olabileceğinden kullanılmamalıdır.

### Bretilyum

Güçlü antihipertansif bir ilaç olan bretilyum, oral uygulamadan sonra zayıf ve düzensiz bir absorpsiyon göstermesi nedeniyle klinikte kullanımı kısıtlı olmuştur. Bretilyum da guanetidin gibi adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini inhibe etmektedir. Bretilyum adrenerjik sinir uçlarında birikmekte ve bu bölgelerde selektif bir lokal anestetik etki oluşturmaktadır. Ayrıca bretilyumun kokain-benzeri bir etkiyle sinir uçlarından adrenal ve noradrenalin uptake'ni inhibe ederek dolaşımdaki katekolaminlerin etkilerini de potansiyalize edebileceği bildirilmiştir.

Son yıllarda bretilyumun etkin bir antiaritmik ilaç olduğu da gösterilmiş ve bu amaçla ABD'de kullanılmaya başlanmıştır.

### Betanidin ve Debrizokin

Guanetidin-bretilyum etki spektrumu içine giren çok sayıda bileşik sentez edilmiş ve denenmiştir. Bu bileşiklerden ikisi, betanidin ile debrizokin antihipertansif ilaçlar olarak yararlı bulunmuştur. Bu ilaçların antihipertansif etki mekanizması guanetidine benzer.

### Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

- Babamoto KS, Hirokawa WT. Doxazosin: a new  $\alpha_1$ -adrenergic antagonist. *Clin Pharm* **1992**, 11: 415-427.
- Bristow MR. Pathophysiologic rationales for clinical management of chronic failure with beta-blocking agents. *Am J Cardiol* **1993**, 71: 12C-22C.
- Cubeddu LX. New  $\alpha_1$ -adrenergic receptor antagonists for the treatment of hypertension: role of vascular alpha receptors in the control of peripheral resistance. *Am Heart J* **1988**, 116: 133.
- Davey MJ. Alpha adrenoceptors-an overview. *J Cell Cardiol* **1986**, 18(Suppl. 5): 1-15.
- Frishman WH, Charlap S. Alpha adrenergic blockers. *Med Clin North Am* **1988**, 72: 427-440.
- Geffner DL, Hershman JM. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med* **1992**, 93: 61-68.
- Goldberg MR, Robertson D. Yohimbine: A pharmacological probe of the  $A_2$ -adrenoreceptor. *Pharmacol Rev* **1983**, 35: 143-180.
- Grossman E, Rosenthal T, Peleg E, Holmes C, Goldstein DS. Oral yohimbine increases blood pressure and sympathetic nervous out-flow in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* **1993**, 22: 22-26.
- Hampton JR. Choosing the right  $\beta$ -blocker. A guide to selection. *Drugs* **1994**, 48(4): 549-568.
- Hoffman BB. Adrenoceptor Antagonist Drugs. *Basic and Clinical Pharmacology* (Katzung BG, ed.), 7. Baskı, Appleton & Lange, **1998**, s. 136-151.
- Hoffman BB. Catecholamines, Sympathomimetic Drugs and adrenergic receptor antagonists. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Hardman JG, Limbird LE, ed.), 9. Baskı, Mc Graw Hill, **1996**, s. 199-248.
- Jonler M, Riehmman M, Bruskevitz RC. Benign prostatic hyperplasia. Current pharmacological treatment. *Drugs* **1994**, 47: 66-81.
- Kyncl JJ. Pharmacology of terazosin: An  $\alpha_1$ -selective blocker. *J Clin Pharmacol* **1993**, 33: 878-883.
- Lepor H. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urology* **1993**, 42: 483-501.
- McAreevey D, Vermeulen R, Robertson JIS. Newer beta blockers and the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* **1991**, 5: 577-88.
- Powell CE, Slater IH. Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. *J Pharmacol Exp Ther* **1958**, 122: 480.
- Prichard BNC. Beta-blocking agents with vasodilating action. *J Cardiovasc Pharmacol* **1992**, 19(Suppl. 1): S1-S4.
- Saxena VK, De Deyn PP. Ergotamine: its use in the treatment of migraine and its complications. *Acta Neurol* **1992**, 14: 140-146.
- Singh BN, Deedwania P, Nademance K, Ward A, Sorkin EM. Satolol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* **1987**, 34: 311-349.
- The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): a randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* **1985**, 6: 199-226.
- Waagstein F. Beta blockers in heart failure. *Cardiology* **1993**, 82(Suppl. 3): 13-18.
- Yedinak KC. Selection and use of beta-blockers for patients with cardiovascular disease. *American Pharmacy* **1994**, 10: 28-35.

## Bölüm 2.4

# Otonom Sinir Sistemi Gangliyonlarını Etkileyen İlaçlar

Ersin Yarış

### OTONOM SİNİR SİSTEMİ İÇİNDE GANGLİYONLARIN YERİ VE GANGLİYONLARDAKİ AŞIRIM

Otonom sinir sistemini oluşturan iki alt birim sempatik ve parasempatik sistemlerdir. Bunlardan sempatik sistemin omuriliği terk eden lifleri rölatif olarak kısadır ve bu kısa pregangliyonik aksınlar, vertebralardan dışarıda, omuriliğe göre bilateral yerleşim gösteren 22 segment halinde düzenlenmiş iki gangliyon zincirinden oluşan sempatik gangliyonlara ulaşırlar. Paravertebral sempatik gangliyon zincirinde yerleşmiş hücre gövdeleri, sempatik sistem tarafından inerve edilen efektör organlara rölatif olarak daha uzun postgangliyonik lifler gönderirler. Pregangliyonik sempatik nöronların çoğunun paravertebral sempatik gangliyonlarla sinaps yapmasına karşın birkaç pregangliyonik sempatik lif bu gangliyonların içinden onlarla sinaptik bağlantı yapmaksızın geçer ve vertebral kolonun önünde yer alan prevertebral gangliyonlara doğru splanknik sinirler içinde uzanırlar. Bu gangliyonlar pelvis ve abdomen içinde bulunurlar ve çölyak, superior, mezenterik ve inferior mezenterik (hipogastrik) gangliyonlar olarak adlandırılırlar. Mesane ve rektum gibi organlarda ise inerve edilen yapıya yakın bir biçimde terminal gangliyonlar seyrederek pregangliyonik ve postgangliyonik sinir lifleri arasında sinaptik iletimi sağlayan nörotransmitter asetilkolindir. Adrenal medulla, embriyolojik ve anatomik olarak sempatik gangliyonlara homolog olan kromafin hücreler içerir. Kromafin hücreler de, nörotransmitterleri asetilkolin olan tipik pregangliyonik sempatik sinir terminallerince inerve edilirler.

Otonom sinir sisteminin diğer alt-birimi olan parasempatik sistemin de pregangliyonik sinirlerinin hücre gövdeleri omurilik içinde yer alır. Parasempatik sistemin pregangliyonik nöronları, parasempatik gangliyonlar efektör organların içinde veya yanında yerleştiği için (terminal gangliyon) oldukça uzundurlar. Postgangliyonik parasempatik sinirler ise kısadır. Parasempatik gangliyonlarda sinaptik aşırımı sağlayan nörotransmitter sempatik gangliyonlarda olduğu gibi asetilkolindir.

Sempatik sistem ele alındığında bir pregangliyonik nöronun dallanabildiği ve birçok postgangliyonik nöronla si-

naps yapabildiği, bu durumun sempatik yanıtın yaygınlaşmasına yol açtığı görülür. Tersine parasempatik pregangliyonik nöronlar genelde postgangliyonik parasempatik nöronlarla tek bir sinaps yaparlar ve bu durum ayrı ve lokalize bir yanıtın ortaya çıkmasına yol açar. Bu saptamanın önemli bir istisnası ince barsaktaki “Auerbach pleksusu” dur.

Gangliyonik sinapslarda ağırlıklı olarak nikotinik alt-tipte kolinerjik reseptörler bulunur. Ancak otonomik gangliyonlardaki sinirsel aşırım tek bir nörotransmitter-reseptör sistemle açıklanamayacak kadar karmaşıktır. Gangliyon hücrelerinin yanı sıra gangliyonlarda, yoğun floresans gösteren küçük hücreler (*small intensely fluorescent [SIF] cells*) hücreleri bulunur. SIF hücrelerinin gösterdiği floresans, içerdikleri katekolamin (insanda noradrenalin)’den kaynaklanır. Ancak SIF hücrelerinin uzantılarının gangliyon hücreleriyle sinaps yaptığı insanda gösterilememiştir. Bu hücreler insanda muhtemelen adrenal medullanın kromafin hücreleri gibi endokrin işlev yüklenmiş olabilirler.

Gangliyon hücreleri üzerindeki sinapslar iki temel tip olarak ortaya konulmuştur.

**Primer Sinapslar:** Pregangliyonik uçla gangliyon arasındaki sinapstur. Normal koşullar altında, impuls aşırımından birinci derecede sorumlu olan sinapslar bunlardır. Pregangliyonik sinir ucundan salınan ve impuls aşırımını primer sinaps boyunca sağlayan nörotransmitter asetilkolindir. Asetilkolinin gangliyonlardaki nikotinik tipteki kolinerjik reseptörleri aktive etmesi gangliyon hücresinde hızlı bir depolarizasyon oluşturur. Bu sürecin sonunda ortaya çıkan potansiyele “erken eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP)” adı verilir. Primer sinapslardaki impuls aşırımı depolarizasyonlu ya da depolarizasyonsuz gangliyon blokajı yapan ajanlar tarafından engellenir.

**Modülatör Sinapslar:** İkincil sinapslar adı da verilen bu sinapslar da pregangliyonik sinir ucuyla gangliyon hücresi arasında yer alır. Normal koşullar geçerliken gangliyonlardaki impuls aşırımından bunlar sorumlu değildir. Ancak primer sinapslar, bir şekilde bloke edilip devre dışı bırakılırlarsa ikincil sinapslar aşırımından sorumlu hale gelirler. Bu sinapslar boyunca impuls aşırımını sürdüren nörotransmitter yine asetilkolindir. Ancak asetilkolin bu kez gangli-

yonlardaki muskarinik tipteki kolinerjik reseptörleri etkiler. Muskarinik reseptörlerin aktivasyonu, oldukça uzun süren latent bir dönemin ardından küçük bir amplitüde seyreden ve uzun süren bir depolarizasyona yol açar. Bu sinapslar aracılığıyla gangliyonlarda gerçekleştirilen impuls aşırımı ise atropin tarafından önlenir.

Hücre içi kayıtlar, pregangliyonik sinirin stimülasyonu ile elektriksel potansiyelde en az dört farklı değişiklik olduğunu ortaya koymaktadır. Birincil olay asetilkolin tarafından postsinaptik tarafta gerçekleştirilen hızlı depolarizasyondur. Bu hızlı depolarizasyon, içe yönelik sodyum akımına ve muhtemelen nöronal tip nikotinik reseptör kanalı boyunca görülen kalsiyum akımına bağlıdır. Bu süreçte rol alan kolinerjik reseptörler nikotinik tiptedir ve bu yolak heksametyum gibi klasik depolarizasyonsuz blokaj yapan ajanlara duyarlıdır. Bu primer yolağın aktivasyonu, erken EPSP'de bir artışa yol açar. EPSP yeterliyse ve kritik bir amplitüde ulaşabilirse postgangliyonik nöronda bir aksiyon potansiyeli meydana getirilir. Oluşan aksiyon potansiyeli gangliyon boyunca yayılır ve efektör kavşağa kadar ulaşır. İkincil derecede önem taşıyan diğer yolakların bu sinyali amplifiye ettiği (geç EPSP) veya baskıladığı (inhibitör postsinaptik potansiyel [İPSP]) düşünülmektedir. Bazı gangliyonlarda polipeptidlerin transmitter olarak rol oynaması muhtemeldir.

## OTONOMİK GANGLİYONLARI ETKİLEYEN İLAÇLAR

Otonomik gangliyonları etkileyen ilaçlar, gangliyonları stimüle eden ve bloke eden ilaçlar olmak üzere iki temel grupta değerlendirilirler.

### A. Gangliyonları Stimüle Eden İlaçlar

Terapötik kullanımları yoktur. Hem sempatik hem de parasempatik gangliyonları stimüle ederler. Bu nedenle, ortaya çıkan etkiler kompleksdir ve selektif değildir. Kompleks etkiler arasında taşikardi ve kan basıncında artış; gastrointestinal sistemin motilitesi ve sekresyonları üzerine değişken etkiler; bronş, tükrük ve ter salgılarında artma yer alır.

Otonomik gangliyonlardaki kolinerjik reseptörleri stimüle eden ilaçlar iki ana grupta ele alınırlar. Birinci grup, nikotinin kendisi de dahil olmak üzere nikotinik spesifite gösteren ilaçlardır. Gangliyonlar üzerindeki eksitator etkilerinin başlaması hızlıdır; depolarizasyonsuz blokaj yapan gangliyon blokörleri tarafından bloke edilirler. Erken EPSP'yi taklit ederler. İkinci grup ise muskarin, McN-A-343, AHR-602, metakolin gibi deneysel ajanlardan ve kısmen de antikolinesteraz ajanlardan oluşur. Muskarinik reseptör agonistleri otonomik gangliyonları değişik derecelerde hiperpolarize ya da depolarize ederler. Gangliyonlardaki eksitator etkilerinin başlaması geçtir ve geç EPSP'yi taklit eder; atropin benzeri ilaçlar tarafından bloke edilir.

Nikotin toksikolojik olarak önemli bir maddedir ve gangliyonlarda yol açtığı stimülasyonu depolarizasyon bloğu izleyebilir. Bu nedenle nikotin gangliyonlardaki aşırımı bloke eden ilaçlar arasında da anılmaktadır. Nikotinin kolinerjik sinapslarda asetilkolinin etkilerini nasıl taklit ettiği-

nin ayrıntıları en iyi nöromusküler kavşakta ve daha az oranda da otonomik gangliyonlarda ortaya konulmuştur. Nikotin ve benzer nitelikteki ilaçlar postsinaptik tarafta depolarizasyon yaparlar. Depolarizasyona başlangıçta tekrarlayan aksiyon potansiyelleri eşlik ederken daha sonra aşırım blokaja uğrar. Depolarizasyon sırasında gangliyonlar nikotinik ya da nikotinik olmayan (5-hidroksitriptamin [5-HAT, serotonin], metakolin ve potasyum gibi) ajanlar tarafından yapılacak daha başka uyarılara duyarsız hale gelir. Depolarizasyon blokajının, gangliyon hücre membranındaki artmış sodyum inaktivasyonundan kaynaklandığı ve tüm gangliyon stimulanlarına sensitiviteyi bu mekanizma aracılığıyla azalttığı düşünülmektedir. Repolarizasyon sırasında ise, ardı ardına nikotinik ajan uygulamasına ve pregangliyonik sinir stimülasyonuna verilecek yanıt, nikotinik olmayan ajanlara verilen yanıtın restore edilebildiği bir ana kadar baskılanmıştır. Repolarizasyon süresince varlığını sürdüren aşırım bloğu ise nikotinik reseptörlerin desensitizasyonu ile açıklanabilir. Derişime ve maruz kalınma süresine bağımlı olarak nikotin, otonomik gangliyonları önce depolarize eder ve sonrasında aşırımı iki ayrı mekanizmayla bloke eder: Depolarizasyon ve desensitizasyon. Nikotinin ve tütün ürünlerinin tekrarlanarak kullanılmaları sonucunda gelişen toleransın altında hem santral hem de periferik sinapslardaki nikotinik reseptörlerin desensitizasyonu yatabilir.

Diğer nikotinik gangliyon agonistleri arasında  $\alpha$ -lobelin (*Lobelia inflata* bitkisinde bulunan bir alkaloid), 1,1-dimetil-4-fenil-piperazinyum iyodür, tetrametilammonyum bromür vardır. Bu bileşikler de nikotinin nöronal etkilerinin çoğunu gösterirler. Klinik uygulamada yerleri yoktur ve yalnızca nikotinik reseptörleri incelemek için kullanılırlar. Lobelinin tütün içme alışkanlığından kurtulmak için nikotinin yerine veya solunumu stimüle etmek amacıyla kullanılması biçimindeki uygulamalar artık değerini yitirmiştir.

Nikotinik ve muskarinik olmayan gangliyon stimulanı ajanlar da bulunmaktadır.

### B. Gangliyonları Bloke Eden İlaçlar

Bu ajanlar otonomik gangliyonlarda ve adrenal medullada aşırımı bloke eden ilaçlardır. Heksametonyum, mekamilamin, trimetafan gibi gangliyon blokörleri, asetilkolinin vb agonistlerin parasempatik ve sempatik gangliyonlardaki nikotinik reseptörler düzeyindeki etkilerini asetilkolinle kompetisyona girerek bloke ederler ve bu kompetitif antagonizma gangliyondaki aşırımı inhibe eder. Gangliyonlardaki muskarinik reseptörler üzerine etkileri yoktur. Bu grupta yer alan ilaçlar asetilkolin salıverilmesini engellemeler ve/veya asetilkolin metabolizmasını değiştirmezler. Kuvaterner amonyum grubu içerenler santral sinir sistemi (SSS)'ye giremezler. Ancak doğrudan santral yoldan uygulanırlarsa nikotinik reseptörleri bloke edebilirler.

Gangliyon blokörlerinin ikinci bir grubu ise gangliyonları stimüle eden ilaçlar arasında da yer alır. Bu gruptaki ilaçlar, başlangıçta gangliyonları asetilkolin benzeri etkiyle stimüle edip sonradan onları uzun süreli depolarizasyon yoluyla bloke eden nikotin gibi ilaçlardır. Nikotinin uzun süreli verilmesi kolinerjik reseptörlerde desensitizasyon ve sürekli blokajla sonuçlanan bir inhibisyona neden olur.

Organların otonomik sinirsel kontrolünün kaybına bağlı olarak organ aktivitesinde beklenen değişiklikler ortaya çıkacağı için gangliyon blokörleriyle elde edilecek farmakolojik yanıtı önceden tahmin etmek güç değildir. Genelde, organ yanıtı inervasyonun sempatik ya da parasempatik oluşuna, nöronal aktivitenin kalıbına ve dolaşımdaki katekolaminler gibi endojen etmenlere dayanır.

Gangliyon blokörleri, postgangliyonik nöronların hücre gövdelerine pregangliyonik sinir terminallerinden gelen sinirsel uyarıların aşırımıyla etkileşen ilaçlardır. Hem adrenerjik hem de kolinerjik sinirlerin otonomik gangliyonlardaki nörotransmitterleri ve reseptörleri benzer oldukları için gangliyon blokörü ilaçlar, otonom sinir sisteminin her iki kısmını da eşit oranda bloke edebilmektedirler. Ancak gangliyondaki aşırımın kesintiye uğratılması, genel olarak baskın olan otonomik sinir sistemi kısmının sonuçsal etkisinin selektif olarak ortadan kaldırılabilmesi ve baskın olmayan kısmın karakteristik etkisinin ortaya çıkması sonucunu doğurabilir. Örneğin kalpte kolinerjik sistem adrenerjik komponente göre genel olarak daha baskındır. Gangliyon blokörü ilaç, etkisini kolinerjik komponent üzerine oluşturacak ve bu durum belirgin bir adrenerjik *end-organ* etkisi (örneğin taşikardi) şeklinde gözlenecektir.

Tarihsel olarak gangliyon blokörleri hipertansiyonlu hastalarda, sistemik kan basıncını düşürebilme yeteneklerinden yararlanabilmek için kullanılmışlardır. Ancak hem parasempatik hem de sempatik sistemleri inhibe edici etkilerinden kaynaklanan yaygın etkileri/yan etkileri nedeniyle şimdilerde kısıtlı olarak kullanılmaktadırlar. Yerlerini daha selektif ve öngörülebilir etkileri olan antihipertansif ilaçlar almıştır. Bununla birlikte gangliyonlardaki fonksiyonların ve refleks etkilerin altında yatan mekanizmaların aydınlatılması ve anlaşılmasında gangliyon blokörleri önemli de-neysel ilaçlardır.

### Gangliyon Blokajının Mekanizması

Gangliyon blokajı birkaç mekanizma aracılığıyla olmaktadır.

Bunlardan bir tanesi asetilkolin salıverilmesiyle etkileşmedir. Bu olay tıpkı nöromüsküler kavşakta gerçekleş-

tiği gibi olmaktadır ve aynı maddeler (botulinum toksini, hemikolinium ve magnezyum iyonu gibi) blokajda rol oynamaktadır. Bu mekanizmaya bağlı gangliyon blokajıyla eş zamanlı bir biçimde iskelet kaslarında da felç olmaktadır. Ancak bunun pratik bir önemi yoktur.

İkinci ve en önemli mekanizma asetilkolinin postsinaptik etkisi üzerine olmaktadır. Pratik önemi olan tüm majör gangliyon blokörleri bu mekanizmayı kullanarak etki gösterirler; kendileri depolarizasyon yapmazlar ve aşırımı, başlangıçta bir stimülasyon yapmaksızın bloke ederler. Hekzametonyum ve trimetafan gibi prototip olarak tanımlanan ilaçlar aşırımı, gangliyonlardaki kolinerjik reseptörler için asetilkolinle yarışarak oluşturdukları reseptör blokajı yoluyla azaltırlar. Erken EPSP bloke edilir ve gangliyonda aşırım inhibe edilir.

Üçüncü mekanizma ise uzamış depolarizasyondur. Nikotin gangliyonları başlangıçtaki stimülasyondan sonra bu yolla bloke eder. Asetilkolin ise, eğer kolinesteraz inhibe edilmişse postsinaptik membranda sürekli bir etki oluşturarak inhibitör etkisini ortaya koyabilir. Bu türden bir blok, nöromüsküler kavşaktakine kıyasla gangliyonik sinapta daha az önem taşır.

### Gangliyon Blokörlerinin Farmakolojik Etkileri

Otonom sinir sisteminin tüm kısımları ayırimsız olarak bloke edileceğinden, gangliyon blokörü ilaçların etkileri beklendiği gibi çok sayıda ve karmaşık olacaktır. Ana etkileri hipotansiyon ve kardiyovasküler reflekslerin kaybı, sekresyonların inhibisyonu ve işemenin yetersizliğidir. Muskarinik reseptörlerin eksitator etkinlikleri saklı kaldığı için yüksek dozları bile aşırımı tam olarak ortadan kaldırmaz.

Gangliyon blokörlerinin uygulanmasından sonra gözlenen değişikliklerin hemen tümü artık bilinen mekanizmalarla açıklanabilmektedir. Bu değişiklikler, çeşitli organların otonom sinir sisteminin hangi komponentinin baskın kontrolü altında çalıştığı bilinmesiyle belli bir kesinlik içerisinde öngörülebilir. En önemli etkileri kardiy-

TABLO 1. Gangliyon blokörlerinin farklı organ sistemleri üzerindeki etkileri.

Sistem	Farmakolojik Yanıt
Kalp hızı	Taşikardi, kalp hızı yüksek olduğunda ise bradikardi olabilir
Kan Basıncı	Ortostatik hipotansiyon
Gastrointestinal sistem	Arteriyoler dilatasyon; venöz göllenme, venöz dönüşte azalma, kalp debisinde azalma Konstipasyona yola açan azalmış motilite; gaz birikimine neden olan tonüs azalması
Ürojenital sistem	Bulantı, kusma, diyare, paralitik ileus
Göz	İdrar retansiyonu, işeme güçlüğü, impotens
Ağız	Kolinerjik kontrolün kaybına bağlı siklopleji (görme bozukluğu) ve midriyazis (pupillerde dilatasyon)
SSS	Tükrük sekresyonunda azalma, ağız kuruluğu, glossitis
Solunum	Nöbetler, tremor, koreiform hareketler, konfüzyon, depresyon, anksiyete İnterstisyel pulmoner ödem ve fibrozis (mekamilamine bağlı, nadir) Respiratuvar paraliz ve arrest (yüksek doz trimetafana bağlı)
Cilt	Terlemede azalma
Diğer	Yorgunluk, kırıklık, sedasyon

SSS, santral sinir sistemi.

vasküler sistem ve viseral düz kaslar üzerinedir. Gangliyon blokörlerinin etkileri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri temelde sempatik gangliyonların blokajına, ikincil olarak arteriyollerin sempatik kontrolünün kalkmasına bağlıdır. Sonucunda gelişen arteriyoller vazodilatasyona bağlı olarak kan basıncında belirgin bir düşme görülür. Özel bazı periferik kardiyovasküler reflekslerin kaybı önemli etkilere yol açar. Sempatik olarak yönlendirilen vazomotor refleksler inhibe edilmiştir ve bu nedenle ayağa kalkma kalp debisinde ve arteriyel basınçta, bayılmaya neden olabilen ani bir düşmeye (postüral hipotansiyon) neden olabilir. Yatar durumdaki normotansif bir kişide kan basıncını minimal ölçüde azaltabildikleri, oturur veya ayakta kişilerde ise belirgin bir düşüş yaptıkları şeklindeki gözleme dayanılarak gangliyon blokörlerinin kan basıncında yol açtıkları düşüşte, varolan sempatik tonüse yönelik etkileri üzerinde durulmaktadır. Gangliyon blokörü alan hastalardaki postüral hipotansiyon ciddi bir sorundur; bir dereceye kadar mürşükler aktiviteyle ve tamamen yatar duruma geçmeyle hafifletilebilir. Benzer bir biçimde, egzersiz sırasında iskelet kaslarında görülen vazodilatasyona bağlı olarak total periferik damar direnci (TPDD)’nin azalması sonucunda kan basıncı da düşebilir (egzersiz sonrası hipotansiyon).

Hipotansiyonla eş zamanlı olarak kalp debisi hafifçe düşer; ancak sempatik ve parasempatik sistemler birbirlerine karşıt yönde çalışma eğilimi gösterdikleri için bu düşüş belirgin değildir. Gangliyon blokajını takiben kalp hızında gözlenen değişiklik büyük oranda varolan vagal tonüse bağlıdır. İnsanlarda neredeyse tam gangliyon blokajının bir işareti olan hipotansiyona genellikle orta derecede bir taşikardi eşlik eder. Eğer başlangıçta kalp hızı yüksekse, belli bir düşüş olabilir. Venöz dilatasyona ve kanın periferde göllenmesine bağlı olarak venöz dönüşteki azalmayla ilişkili biçimde, kardiyak fonksiyonları normal olan hastalarda gangliyon blokajından sonra kalp hızı çoğu kez azalır. Kalp yetmezliği olan hastalarda ise gangliyon blokajı periferik damar direncindeki azalmaya bağlı olarak kalp debisini artırır. Hipertansif olgularda, kalp debisi, *stroke volum* ve sol ventrikül işlevi ise tam tersine gangliyon blokörlerince azaltılmıştır.

Gangliyon blokörü alan hastalarda TPDD azalmış olmasına karşın, damar yataklarındaki kan akımı ve lokal damar direnci farklılıklar gösterebilir. Cilt sıcaklığı en çok ellerde ve ayaklarda yükselmiştir ve ekstremitelerde kan akımı artabilir. Serebral kan akımındaki azalma, ortalama sistemik kan basıncı 50-60 mm Hg’nın altına inmedikçe belirgin değildir. Gangliyon blokörleri verildikten sonra iskelet kaslarının kan akımı etkilenmezken, splanknik ve renal kan akımları azalır. Renal vasküler rezistans artar ve glomerüler filtrasyon hızı düşer. Trimetafanın ise doğrudan etkiyle bir miktar vazodilatasyon yaptığı ifade edilmektedir.

Gangliyon blokörü ilaçlar birçok viseral düz kası da etkiler. Gastrointestinal sistemin bütün kısımlarında, ciddi bir konstipasyona neden olacak biçimde sekresyonlar, tonüs ve motilite inhibe edilir. Barsağın izole uzunluğu içinde basıncın yükseltilmesiyle sağlanan peristaltik refleks gangliyon blokörleri tarafından inhibe edilir (atoni). Mesane kapasitesinde artma ve yetersiz işeme ile sonuçlanan bir

tablo halinde gangliyon blokajı mesanenin işeme kasılmalarını kısmen ya da tamamen azaltabilir. Bu etki, işemeyle ilişkili spinal reflekslerin eferent yolları boyunca parasempatik gangliyonların blokajına bağlıdır. Böylece mesane distansiyonu üriner retansiyonla sonuçlanır (atoni). Otonom reflekslerin kaybı ejakülasyon ve erektil fonksiyon bozukluğuna ikincil impotense yol açar.

### Gangliyon Blokörlerinin Klinik Kullanımı

Geçmişte bazı hastalıkların tedavisi amacıyla, gangliyonlarda bulunan nikotinik reseptörleri bloke ederek organ sistemlerinin fonksiyonlarını kontrol etme girişimlerinde bulunulmuştur. Nikotinik reseptörlerin otonom sinir sistemindeki yaygın dağılımı, gangliyonik aşırımın ilaçlar tarafından bloke edilmesinin bazı hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Tetraetil amonyum gibi bis-kuvaterner amonyum tuzlarının gangliyon blokörü etkilerinin gösterilmesiyle ve antihipertansif potansiyellerinin ortaya konulmasıyla birlikte, bu grubun prototipi olan heksametonyum minimal nöromüsküler ve muskarinik reseptör bloke edici etkinliğiyle ilgi çekmiştir. Bu gruptan bazı ilaçlar klinik kullanıma da sunulmuştur. Daha sonra sülfonyum grubu gangliyon blokörlerinin üzerinde durulmaya başlanmış ve trimetafan geliştirilmiştir. Gangliyon blokörü etkinliği olan sekonder aminlerin geliştirilmesiyle kimyasal yapı açısından başka bir alan açmıştır. Mekamilamin bu gruptan bir ilaçtır ve farmakolojik etkileri 1950’lerin ortalarında ortaya konulduktan sonra hızla tedaviye sunulmuştur.

Gangliyon blokörleri klinik açıdan etkili ilk antihipertansif ilaçlardır. Birçok dezavantajlarına karşın hipertansif hastaların mortalitesinde sağladıkları azalma, daha selektif bileşiklerin geliştirilmesi açısından teşvik edici olmuştur. Selektif olmayıp hem parasempatik hem de sempatik sistemleri benzer biçimde bloke ettikleri ve ciddi postüral hipotansiyon yaptıkları için gangliyon blokörleri günümüzde artık hipertansiyonun rutin tedavisinde yer almazlar. Gangliyon blokörü ilaçlar aracılığıyla mide asit sekresyonunu inhibe etme çabaları da, görülen birçok ciddi yan etki nedeniyle klinik açıdan başarısız kalmıştır.

Günümüzde gangliyon blokörlerinin terapötik kullanımı hipertansif kriz tedavisi, omurilik hasarı olanlarda görülen otonomik hiperrefleksideki sempatik deşarjların azaltılması, akut dissekan aort anevrizmasındaki basıncın azaltılması ve özel bazı cerrahi girişimlerde kanamayı azaltmak amaçlarıyla kontrollü hipotansiyon sağlamakla sınırlıdır.

## GANGLİYON BLOKÖRÜ İLAÇLAR

### Trimetafan Kamsilat

Klinikte halen kullanılmakta olan tek gangliyon blokörü olan trimetafan, kontrollü hipotansiyonun hedeflendiği özel cerrahi prosedürler için çok kısa etki süresi nedeniyle yavaş i.v. infüzyon yoluyla kullanılabilen sülfonyum türevi bir ilaçtır. Nikotinik reseptörler için asetilkolin ile yarışarak kürarın nöromüsküler kavşaktaki etki mekanizmasına analog biçimde etki gösterir.

Cerrahi girişim sırasında kansız bir alan oluşturmaya yönelik kontrollü hipotansiyon sağlamak için veya hipertansiyonun acilen kontrolünü gerektiren durumlarda (disse-



kan aort anevrizması, akut hipertansif pulmoner ödem, subaraknoid kanama ve hipertansif kriz) kullanılır. Trimetafanın kısa etki süresinin anlamı, i.v. infüzyonla dakika dakika kontrollü hipotansiyonun sağlanabilmesidir. Kontrollü hipotansiyon, cerrahi girişim sırasında özellikle çeşitli ortopedik girişimlerde kan kaybını azaltmak ve/veya kan damarları üzerinde gerçekleştirilecek cerrahi girişimleri kolaylaştırmak amacıyla ameliyat alanındaki kanamayı azaltır. Pulmoner ödemin tedavisinde de, sağ kalbe gelen kan akışını azaltarak yararlı olabilir.

Hipertansiyon tedavisinde gangliyon blokörlerinin yerini daha üstün ajanlar almıştır. Hipertansiyonda, nadiren kullanılabilirdikleri kriz tedavisi dışında gangliyon blokörlerinin kalan tek kullanımı akut dissekan aort anevrizmasında kan basıncının başlangıç aşamasında kontrolüdür. Bu açıdan ideal ilaçlardır. Çünkü yalnızca kan basıncını düşürmezler, ayrıca sempatik refleksleri inhibe ederek yırtılmanın olduğu yerdeki basıncın yükselme hızını da düşürürler. Hem kan basıncını hem de aortadaki arteriyel basınç dalgasının *upslope*'unu düşürmüş olurlar. Bu ikinci etki diseksiyonun ilerlemesini yavaşlatır. Bu endikasyonda, kan basıncı monitorize edilmek kaydıyla trimetafan 0.3-5 mg/dak hızda i.v. yoldan infüze edilir. Renal, serebral veya miyokardiyal iskemi belirtileri yoksa doz kan basıncı normalin alt sınırında tutulacak kadar yükseltilir. Ağrının geçmesi diseksiyonun durduğunun göstergesidir.

Trimetafan 3-4 mg/dak hızda (0.5-4 mg/dak) i.v. sürekli infüzyonla kan basıncını düşürmek amacıyla kullanılır. Etkisi 1-5 dak içinde başlar. Yarı ömrü 10-30 dakikadır. Hipotansif etkisi ilaç kesildikten 15 dak sonra kaybolur. Antihipertansif etkisine 24-48 saat sonra tolerans (taşiflaksi) gelişir. Kısmen plazma hacmindeki artmaya (sıvı retansiyonuna) bağlıdır ve diürezle birlikte çoğu kez sensitivite restore edilir. İlacın etkinliği, hastanın bacakları kalp düzeyinin altında tutulacak biçimde bir pozisyona getirilmesiyle artırılır. Trimetafan infüzyon yoluyla, bazı hastaların dirençli olduğu sodyum nitropruside alternatif olarak tek başına veya onunla kombine olarak kullanılır. Sodyum nitroprusidin neden olduğu sempatoadrenal stimülasyonu körleştirip gereken dozu azaltabilir. Yine de antihipertansif anlamda aditif yönde etkileşebildikleri akıldaki tutulmalıdır.

Trimetafanın doğrudan vazodilatör etkisi de vardır. Hekzametyum ve D-tübokürarin gibi trimetafan da kan basıncını düşüren vazodilatör bir faktör olan histamin salıverilmesine neden olmaktadır. Bu nedenle, aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Trimetafan otonomik hiperrefleksinin tedavisinde de yararlıdır. Bu sendrom tipik olarak omuriliğin üst kısımlarında hasar olan hastalarda görülür ve masif sempatik deşarjlardan kaynaklanır. Bu türden deşarjlar için sık görülen bir uyarı mesanenin distansiyonudur. Sıklıkla mesane kateeterizasyonu veya irrigasyonu, sistoskopi veya transüretal rezeksiyonla ilişkili biçimde ortaya çıkar. Bu tür hastalarda refleksin santral inhibisyonu eksik olduğu için spinal refleks baskındır. Bu durum gangliyon blokörleri tarafından başarıyla kontrol edilir.

Plasentayı geçer ve gebelerde "X grubu" risk taşır. Oral yoldan kullanıldığında düzensiz emilir. Psödokolinesteraz tarafından metabolize edilir. Trimetafan 5 mg/dak'dan yüksek hızda verilirse respiratuvar arreste neden olabilir.

## Mekamilamin

Mekamilamin hidroklorür oral yoldan kullanıldığında iyi emilen sekonder bir amindir. Kan-beyin bariyerini ve plasentayı aşar. Artık klinik uygulama açısından önemini yitirmiştir. Gangliyon blokörü etkisinin mekanizması nikotinik reseptörleri nonkompetitif biçimde antagonize etmesidir. Mekamilaminin yüksek derişimleri karaciğer ve böbrekte birikir. Mekamilamin değişmeden yavaş biçimde böbrekten atılır ve rölatif olarak uzun bir etki süresi vardır.

## Hekzametyum

Otonomik gangliyonlardaki nikotinik reseptörlerin prototipik bir antagonisti olarak kabul edilen kuvaterner amonyum yapısındaki heksametyum, arteriyollere gelen sempatik *input*'u azaltan ve sempatik gangliyonları bloke eden bir antihipertansif ajan olarak bir dönem kullanılmıştır. Selektivite sorunu ve yan etkiler nedeniyle artık klinikte kullanılmayan, deneysel açıdan önemli bir ilaçtır.

Hekzametyum bromür, gangliyonun asetilkoline veya diğer uyarıcılara yanıtını bloke eder; ancak kendisi gangliyonunda bizzat depolarizasyon veya stimülasyon yapmaz. Metonyum serisinden bileşiklerin asetilkoline yapısal benzerlikleri nedeniyle reseptör düzeyinde kompetitif antagonist gibi davrandıklarına inanılırdı. Ancak daha sonra heksametyumunun etkisinin reseptör blokajı yoluyla değil de ilişkili iyon kanalları aracılığıyla olduğu gösterilmiştir. Bulgular, heksametyumun kanalı açıldıktan sonra bloke ettiğini düşündüren yöndedir. Erken EPSP'nin inhibisyonuna bağlı olarak gangliyonik aşırım inhibe edilir.

## Pentolinium

Pentolinium kuvaterner amonyum türevi bir ilaçtır. Pentolinium tartrat feokromasitomada tanısal test amacıyla kullanılabilir.

## Tübokürarin

Tübokürarin, nöromüsküler aşırım gibi gangliyonik aşırımı da bloke edebilir. Gangliyondaki etkisi iyon kanalı üzerineyken nöromüsküler kavşakta minimal bir kanal blokajıyla birlikte temel olarak reseptör düzeyinde etki gösterir. Yüksek dozları iskelet kaslarında tübokürarin tarafından oluşturulan nöromüsküler blokajı kötüleştirir. D-tübokürarin tarafından oluşturulan nöromüsküler blok trimetafan tarafından potansiyalize edilir.

## Pempidin

Pempidin tartrat tıbbi kullanıma sunulmuş ancak halen kullanılmayan piperidin türevi bir ilaçtır.

## Yan Etkileri ve Doz Aşımı

Gangliyon blokajının en önemli sorunu, postüral reflekslerin kaybindan kaynaklanan ortostatik hipotansiyondur. Kardiyovasküler sistemin sempatik etkinliği sürdürülebilmesi, sempatik inervasyonun var olmasına dayanır. Hareketli hastada postüral hipotansiyon önemli bir sorundur. Bu yan etkiye zamanla kısmen tolerans gelişir. Sempatik gangliyonlardaki blokajdan sonra oluşan hipotansiyonla birlikte venöz dönüşteki azalma kalp debisinde bir düşüşe yol açar. Beyne yönelik dolaşım sıkı otoregülasyon altında tutuldu-

ğu için sistemik dolaşımın tersine serebral kan akımı daha az etkilenir. Yalnızca ortalama kan basıncında kalıcı bir düşüş olduğunda serebral kan akımında anlamlı bir azalma olur. Damarların sklerotik olabileceği yaşlı hastalarda ise kan basıncındaki hızlı bir düşüş serebrovasküler olaylara neden olabilir. Hipotansiyon varsa vücut pozisyonunun ayarlanması (*Trandelenburg* pozisyonuna getirilmesi) gerekir; sıvı ve gerekirse presör aminler (düşük dozlarda dopamin ve noradrenalin) kullanılır.

Ciddi reaksiyonlar arasında ayrıca konstipasyon, paralitik ileus, idrar retansiyonu ve siklopleji yer alır. SSS'ye geçemeyen kuvaterner yapıları olanların tersine, yüksek doz mekamilamin tremor, mental konfüzyon, nöbetler, mani veya depresyon gibi belirgin santral etkiler ortaya koyar. Tedavide i.v. diazepam yararlıdır.

Doz aşımı ve zehirlenme bu ilaçlar için nadirdir. Eğer olursa hipotansiyon ve taşikardinin birlikte görüldüğü ve buna diğer sempatik ya da parasempatik blokaj belirtilerinin eklendiği bir klinik tablo şeklinde ortaya çıkar. Spesifik antidotları yoktur. Temel yaklaşım destek tedavisidir. Ağzından alınmış olgularda emetik ilaç olarak ipeka şurubu kullanılması ve midenin yıkanması tedavide olumlu katkılar sağlar. Aktif kömür ve katartikler yararlı olabilir ama bu uygulamaların başarısı klinik çalışmalarla incelenmemiştir.

Gangliyon blokörlerinin doz aşımında kan düzeylerini izlemek yarar sağlamaz. Solunum yakından izlenmeli ve gerektiğinde ventilasyona endotrakeal bir tüp yerleştirilerek yardım edilmelidir. Kalp ve böbrek işlevleri yakından izlenmelidir. Asidik diürez bu ilaçların eliminasyonunu artırır. 4.5-5.5 civarında bir idrar pH'sı, 3-6 ml/kg/saat bir idrar akış hızı sağlanmalıdır. Bu amaçla serum fizyolojik infüzyonu, furosemid ve amonyum klorür kullanılabilir.

## GANGLİYONLARI STİMÜLE EDEN İLAÇLAR

### Nikotin

Tütün yapraklarında yüksek derişimlerde bulunan doğal bir alkaloid olan nikotin otonomik gangliyonlarda bulunan nikotinik reseptörleri stimüle eder. Nikotinin tedavide kullanımını yoktur ama toksikolojik potansiyeli nedeniyle tıbbi açıdan önemlidir. Nikotin uygulamasından sonra ortaya çıkan kompleks değişiklikler hem stimülan hem de depresan yöndedir. İlaç sempatik gangliyonları stimüle ederek kalp hızını artırabilir veya parasempatik gangliyonlar üzerine etkisiyle kalp hızını azaltabilir. Epinefrinin adrenal bezden salınmasını stimüle eder ve bu yolla kalbi hızlandırıp sistemik kan basıncını yükseltir. Karotid ve aortik cisimler üzerinde de benzer etkiler oluşturur.

Nikotin santral etkisiyle tremor ve konvülsiyona neden olur. Düşük dozlarda refleksi yolakların dolaylı aktivasyonu aracılığıyla, yüksek dozlarda ise medullayı stimüle ederek solunumu uyarır. *Area postrema*'da bulunan kemoreseptör tetikleyici bölgeyi stimüle ederek kusmaya neden olur. Bu etki aslında yaşam kurtaran bir etkidir ancak yüksek dozların toksik etkileri sonunda SSS'yi deprese eder ve ölüm, iskelet kasının son-plağındaki depolarizasyonunun

blokajına bağlı olarak solunumun deprese olmasının sonucudur.

Nikotin perkütan yoldan hızla emilir; oral yoldan uygulandıysa bukkal membranlardan ve solunum yollarından emilir. Oral yoldan oluşan zehirlenmelerin tedavisinde mide yıkanır ve solunum fonksiyonları belirgin derecede etkilenmişse oksijen ya da yapay solunum desteği sağlanabilir.

## Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

- Burkhardt KK, Akhtar J. Clinical neurotoxicology. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose* (Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, eds.), WB Saunders Comp., London, England, **1998**.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG (ed.). *Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*, 1. Baskı, Elsevier Science Publishing Company, New York, NY, USA, **1988**.
- Fukusaki M, Miyako M, Hara T, Maekawa T, Yamaguchi K, Sumikawa K. Effects of controlled hypotension with sevoflurane anaesthesia on hepatic function of surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* **1999**, 16(2): 111-116.
- Gao ZG, Liu BY, Cui WY, Li LJ, Fan QH, Liu CG. Anti-nicotinic properties of anticholinergic antiparkinson drugs. *J Pharm Pharmacol* **1998**, 50(11): 1299-1305.
- Katzung BG, Benowitz NL. Hypertension: drugs that lower blood pressure. *Clinical Pharmacology* (Katzung BG, ed.), Appleton & Lange, Norwalk, California, USA, **1988**, s. 31-49.
- Kayaalp SO (ed.). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 3. Cilt, 7. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, Türkiye, **1997**, s. 2293-2316.
- Laurence DR, Bennett PN (ed.). *Clinical Pharmacology*, 7. Baskı, Longman Group, London, England, **1992**.
- Lemuel BW Jr, Brody TM, Larner J, Schwartz A (ed.). *Human Pharmacology Molecular to Clinical*, International Student Ed., Wolfe Publishing Limited, London, England, **1991**.
- Moss J, Craig PA. The autonomic nervous system. *Anesthesia* (Miller RD, ed.), Churchill Livingstone Inc., New York, NY, USA, **1998**, s. 550-568.
- Rang HP, Dale MM (ed.). *Pharmacology*, 2. Baskı, Longman Group, London, England, **1991**, s. 125-181.
- Rose JE, Westman EC, Behm FM, Johnson MP, Goldberg JS. Blockade of smoking satisfaction using the peripheral nicotinic antagonist trimetaphan. *Pharmacol Biochem Behav* **1999**, 62(1): 165-172.
- Taylor P. Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Hardman JG, Limbird LE, ed.), McGraw-Hill, New York, NY, USA, **1996**, s. 177-197.
- Theoharides TC, Munsat TL. Autonomic nervous system. *Pharmacology* (Theoharides TC, ed.), Little, Brown and Company, London, England, **1992**, s. 239-288.
- Tono T, Ueki Y, Nagata N, Haruta A, Komune S. Effects of trimetaphan-induced deliberate hypotension on human cochlear blood flow. *Acta Otolaryngol Suppl* **1998**, 539: 40-43.
- Volle RL. Nicotine and ganglion-blocking drugs. *Textbook of Pharmacology*, (Smith CM, Reynard AM, eds.), WB Saunders Company, Philadelphia, PA, USA, **1992**, s. 119-126.
- Zhang W, Thoren P. Hyper-responsiveness of adrenal sympathetic nerve activity in spontaneously hypertensive rats to ganglionic blockade, mental stress and neuroglucopenia. *Pflugers Arch* **1998**, 437(1): 56-60.