

5

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

NÖROTRANSMİTTERLER

- **Presinaptik nöron**dan bir aksiyon potansiyeli ile salınan, postsinaptik nörona etki ortaya çıkardıktan sonra ortamdaki uzaklaştırılan maddelerdir.
- Salınım için **gerekli iyon kalsiyumdur**.

KO-TRANSMİTTERLER

Ko-Transmitterler:

- Ach → VIP
- NA → Nöropeptid Y/Somatostatın/Nörotensin
- Dopamin → Kolesistokin
- 5-HT → Substance P/Enkefalin/TRH/VİP

SSS'DE AKSİYON POTANSİYELERİNİN ÖZELLİKLERİ

- SSS'de, periferden farklı olarak daha çok **EPSP (Eksitatuvar Postsinaptik Potansiyel)** ve **IPSP (İnhibitör Postsinaptik Potansiyel)**'ler bulunmaktadır. EPSP veya IPSP'ler birikir. **EPSP** veya **IPSP** belli bir eşiği geçerse **aksiyon potansiyeli oluşur**.
- Eksitator postsinaptik potansiyel (**EPSP**), genellikle **sodyum** ya da **kalsiyum kanallarının** açılmasıyla oluşur. Bazı sinapslarda, potasyum kanallarının kapanmasıyla da benzer potansiyeller oluşabilir.
- İnhibitör postsinaptik potansiyel (**IPSP**), **potasyum** veya **klor** kanallarının açılmasıyla oluşur. IPSP sonucunda oluşan **hiperpolarizasyonun** bir örneği kalpte muskarinik 2 reseptörü uyarısı sonucunda potasyum kanallarının açılmasıdır.

ASLA HELAL ETMİYORUZ

Bu eserin tüm hakları TUS-DATA A.Ş.'ye aittir. Yıllar boyunca verilen nice emek, zahmet, güncelleme telif ve yayın harcamaları ile bugünkü haline gelmiştir.

Bu eserin yasal olmayan yollarla (fotokopi, PDF vb.) edinilmesi iki açıdan daha yasak ve ahlak dışıdır.

1. Telif hukuku ve kanunlar açısından yasak ve cezaya tabidir.
2. Bütün inançlar açısından "yasak" ve "haram" dır. Kul hakkıdır ve TUSDATA ya da emeği geçen herhangi bir yazarımız, kul haklarını hiçbir şekilde helal etmeyeceğini ve bir çeşit "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayınının fayda etmemesini gönülden dilediklerini açıkça deklare etmektedir.

Bu esere **gerçekten ihtiyacı olan öğrenci arkadaşlarımızın**; şubelerimize yazılı başvurusu ve incelememiz durumunda, iyi niyetle ve cömertçe hediye etmeye hazır olduğumuzu da deklare ediyoruz.

Mülkiyet haklarına tecavüz ne kadar çirkinse; mülkiyet haklarına saygı da o kadar asil bir duruştur.

TUSDATA

NÖROTRANSMİTTERLERİN SINIFLANDIRILMASI

Nörotransmitterlerin sınıflandırılması	
Amin yapılı nörotransmitterler	<ul style="list-style-type: none"> Asetilkolin Dopamin Noradrenalin/adrenalin Serotonin Histamin
Amino asit yapılı nörotransmitterler	<ul style="list-style-type: none"> GABA Glisin Glutamat Aspartat
Peptit yapılı nörotransmitterler	<ul style="list-style-type: none"> Hipotalamohipofizer hormonlar (ADH, Oksitosin, ACTH, GH, TRH, GnRH) Endojen opiyat hormonlar (Enkefalin, Endorfin, Dinorfin) Taşikininler (SP, CGRP, Nörokinin A, Nöropeptit Y) Bağırsak hormonları (VIP, Kolesistokinin, Gastrin, İnsülin, Somatostatin)
Pürin yapılı nörotransmitterler	<ul style="list-style-type: none"> ATP Adenozin
Lipid yapılı nörotransmitterler	<ul style="list-style-type: none"> Anandamid / 2 arakidonilglyserol
Gaz yapılı nörotransmitterler	<ul style="list-style-type: none"> NO CO

DOPAMİN (DA)

Dopaminerjik Reseptörlerin Etki Mekanizmaları

- D1 ve D5: Gs ile kenetlidir.
- D2, D3, D4: Gi ile kenetlidir.

Dopaminin Santral Etkileri

- Bulantı-kusma oluşturur (**Kemotrigger zonedaki** D2 reseptör aktivasyonu ile)
- Santral dopamin**, ödüllendirme, duygulanım, biliş, bellek ve motor aktiviteyi içerir.
- Dopaminerjik sistemin bozulması parkinson, şizofreni, tourette sendromu, bipolar depresyon, DEHB, bağımlılık/madde kötüye kullanma ile ilişkilidir.

SSS'de 3 majör dopaminerjik yolak vardır.

1. Nigrostriyal yolak:

- Hareketin anahtar düzenleyicisidir.
- Bu yolak parkinsonda dejenerasyona uğrar. Buradaki dopaminerjik aktivasyon (çoğunlukla D2-D3) ekstrapiramidal semptomlarda düzelmeye sağlar.

2. Mezokortikal/Mezolimbiyal yolak:

- Buradaki dopaminerjik aktivasyon davranışsal tepkilere (öfori, halüsinasyon, psikoz vb.) ve öğrenme bozukluklarına yol açar.
- Limbik sistemde Nuc. accumbens'deki dopamin artışı (daha çok D3 aracılı) ilaçların kötüye kullanımı (bağımlılık) ve ödüllendirilmiş davranışlarla ilişkilidir.

3. Tuberoinfundibular yolak:

- Bu yoldan salınan dopamin, prolaktin salınmasını baskılar.

Dopaminerjik D2 aktivite azalır → Parkinson hastalığı

Dopaminerjik D2 aktivite artarsa → Huntington koresi / Şizofreni

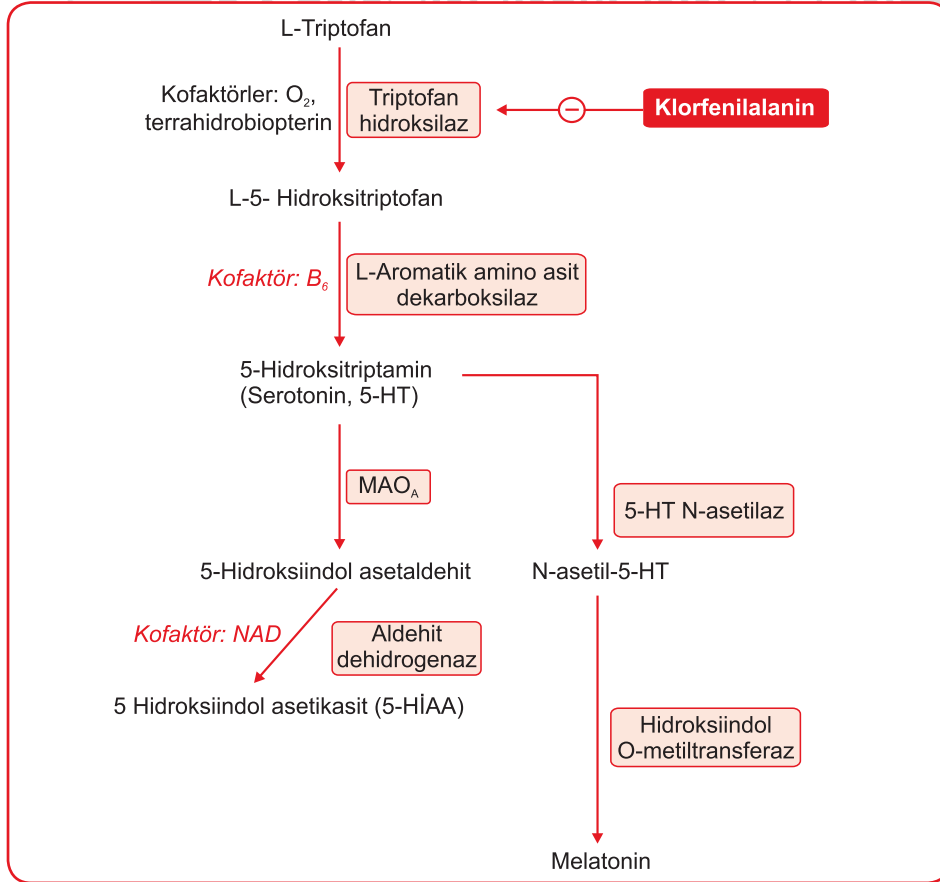
NORADRENALİN (NA)

- NA'nın beyinde en fazla bulunduğu yer; **hipotalamus, amgydal nükleus** ve hipokampusun dentat gyrus'udur.
- Adrenalinin en fazla bulunduğu yer; **medüller retiküler formasyondur.**
- SSS'de katekolaminerjik nöronların en fazla bulunduğu yer; **Locus Coeruleus**'dur.
- Noradrenalin ile sekresyonu artıranlar: Katekolaminler, ACTH, GnRH

SSS'deki Adrenerjik Reseptörler

- SSS'de eksitasyon yaratan reseptörler; Alfa1, Beta reseptörler
- SSS'de inhibisyon yaratan reseptörler; Alfa2

SEROTONİN (5-HT)



Serotonin sentez yolağı

L-triptofan: Serotoninden farklı olarak SSS'ye belirgin ölçüde geçebilir. Antidepresif etkisi bulunmaktadır.

- SSS'de en fazla **Raphe sistemi** içinde bulunurlar.

Serotoninin SSS'deki Bazı Etkileri

- **İştahı azaltır.**
- Normal davranış kalıbının sürdürülmesinden sorumlu tutulmaktadır.
- **Uyku sikluslarının düzenlemesinden** sorumludur.
- ACTH ve PRL salınımında artış, GnRH salınımında ise azalma ortaya çıkarır.
- **Kognitif fonksiyonlarda katkı sağlar.** Serotonin, belleği ve assosiyatif öğrenmeyi artırır.

Serotonerjik Reseptörlerin Etkileri

- **5-HT1A:** Anksiyolitik etki oluşturur. Otoreseptördür.
- **5-HT1B:** Presinaptik inhibitör etkiye sahiptir. Otoreseptördür.
- **5-HT1D:** Migren ile ilişkilidir.
- **5-HT2A-B:** GİS'te kasılma, vazokonstriksiyon, agregasyon oluşturur.
- **5-HT2C:** Nöronal eksitasyon ve BOS salınımından da sorumludur.
- **5-HT3:** Bulantı-kusma merkezinde bulunur.
- **5-HT4:** Miyenterik pleksusta bulunur. Peristaltizmi hızlandırır.

MELATONİN

- **Geceleri salınır.**
- **Pineal glandda** serotoninden sentezlenir.
- Geceleri salınır, uyku düzeninde rolü vardır.
- Melatonin reseptör agonistleri **depresyon tedavisinde** kullanılırlar.

Melatonin reseptör agonistlerinin Endikasyonları

- **Ramelteon ve Tasimelteon:** Melatonin reseptör (MT_1 & MT_2) agonistidir. **Insomnia** tedavisi & jet-lag sendromunda kullanılır. Uyku başlatıcı etkilerine karşı tolerans gelişmez.
- **Agomelatin:** MT_1/MT_2 agonisti ve $5-HT_{2C}$ antagonisti **majör depresyon** (depresyon + uyku bozukluğu) tedavisinde kullanılır.

ASETİLKOLİN

- SSS'de muskarinik yolların %80 kadarı **Meynert'in Nuc. Basalis**'inden köken alır.
- Nikotinik reseptörler, SSS'de medulla spinalis'te **Renshaw** hücrelerinde bulunur.
- **Öğrenme ve bellek** gibi fonksiyonlarda rolü vardır. Asetilkolin kortekste azalırsa **Alzheimer** hastalığı ve kognitif fonksiyonlarda baskılanma ortaya çıkar.

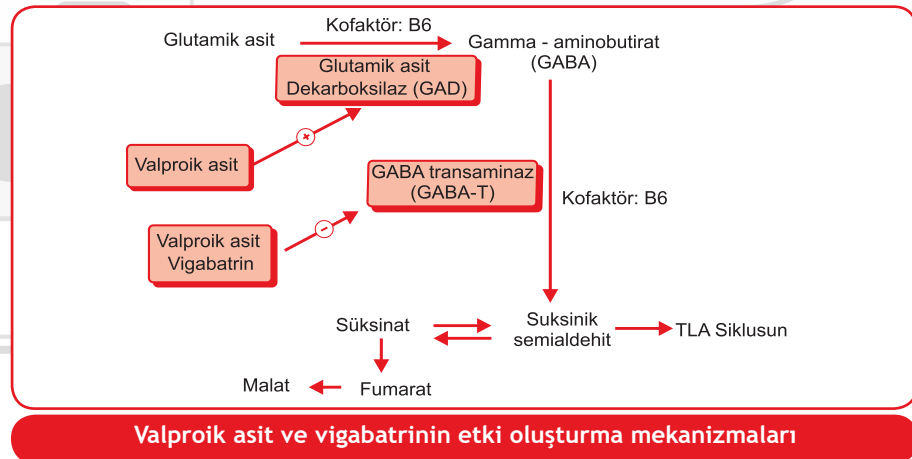
HİSTAMİN

Beyinde histaminergic nöronların en fazla bulunduğu yer; ventral posterior **hipotalamus**'tur.

- **İştahı azaltır.** Vasküler etkileri (vazodilatasyon) ve vücut ısısı üzerine etkileri mevcuttur.

GAMA-AMİNOBUTİRİK ASİT (GABA)

- **SSS'nin ana inhibitörüdür.** GABA, GABA reseptörü üzerinde $\alpha_1\beta_2$ bölgesine bağlanır.
- GABA, beyinde alfa-ketoglutarattan veya spontan olarak glutamatın glutamik asit dekarboksilaz enzimi tarafından GABA'ya çevrilmesiyle sentezlenir.



Valproik asit ve vigabatrinin etki oluşturma mekanizmaları

- Glutamik asid dekarboksilaz piridoksine bağımlı bir enzimdir. **İzoniazid ve siklozerin** tarafından inhibe edilir. Bu ilaçlar **GABA oluşumunu azaltarak, eksitasyon ve konvülsiyon yapabilirler.**
- **Benzodiazepinler, barbitüratlar, etanol, anestezi steroidler ve volatil anestezipler** GABA-A reseptörü üzerinden agonistik etkiler oluştururlar.
- **Nipekotik asid, guvasin** ve 2,4 diaminobutirat **GABA geri alım (reuptake)** blokerleridir.

GABA üzerinden etki eden maddeler				
Transmitter	Rsp	Agonist	Antagonist	Efektör
GABA	GABA-A	Musimol İzoguvasin	Bikukulin * Pikrotoksin * Pentilentetrazol	İyon kanalı (Cl)
GABA	GABA-B***	Baklofen	Saklofen, faklofen	Gi protein
GABA	GABA-C**			İyon kanalı (Cl)

* : GABA A reseptörü klor kanal antagonistleri, deneysel epilepsi oluşturmak için kullanılırlar.
** : GABA C reseptörü retinada bulunur.
*** : Presinaptik otoreseptörlerdir, GABA sekresyonunu baskırlar.
GABA B reseptörleri ile 5-HT1A reseptörleri aynı potasyum kanalını paylaşır.

GLİSİN

- Omurilik ve beyin sapının en önemli **inhibitör** nöromedyatörüdür.
- Glisin reseptörleri; pentamerik yapıdadır ve klor kanalı aktivasyonunu arttırlar.
- Glisin, primer olarak Serin'den serinhidroksimetiltransferaz (SHMT) enzimi tarafından sentezlenir.
- **Glisin, kendi reseptörleri dışında, glutamat NMDA reseptörünü de uyarır ve NMDA reseptörünün ko-agonisti olarak rol oynar.** NMDA reseptörünün aktivasyonu için glutamat ve glisin birlikte bulunmak zorundadırlar.
- **Striknin: Postsinaptik glisin reseptör blokörüdür. Konvülzyon oluşturur.**
- **Tetanoz toksini;** inhibitör nöronlardan presinaptik olarak **glisin salınımını inhibe eder.**
- **Taurin** ve **β-alanin** glisin reseptör agonistleridir. **İnhibisyon** oluştururlar.

GLUTAMAT

- **Santral sinir sisteminin ana ve en yaygın bulunan eksitatörüdür.**
- SSS'de **öğrenme ve bellekte** primer rolü olduğu düşünülmektedir.
- Glutamat presinaptik uçta, glutaminden **glutaminaz** enzimi aracılığı ile oluşur. Sinaptik aralıktan glia hücresine alınan glutamat, **glutamin sentetaz** ile tekrar glutamine dönüşür.
- Sinaptik aralıktaki glutamat, nöronlara eksitatör aminoasit transportörleri (EAAT) tarafından taşınırlar. EAA'ler SLC1A 1-3,6 ve 7 ailesinin üyesidir.



Glutamat reseptörleri

İyonotropik Glutamat Reseptörleri

- **NMDA, AMPA, Kainat:** Eksitatör etkilidirler, katyon (özellikle kalsiyum ya da sodyum) kondüktansını arttırlar.
- NMDA; Na-Ca kanalıdır. Ancak AMPA; Na ve K⁺ kanalıdır. **Nöron ölümü** NMDA veya AMPA/Kainat reseptörlerinin aşırı uyarısı sonucunda hücre içine fazla kalsiyum girişiyle oluşur.

Metabotropik Glutamat Reseptörleri (mGLU)

- Grup I mGLU reseptörleri Gq kenetlidirler eksitasyon oluştururlar.
- Grup II ve grup III mGLU reseptörleri Gi/Go kenetlidirler. Eksitasyonu baskırlar.