

OTONOM SİNİR SİSTEMİ İLAÇLARI

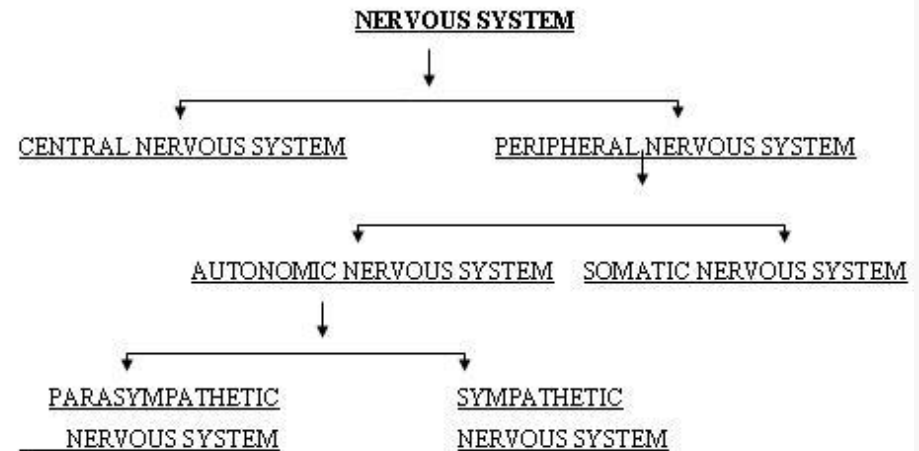


Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

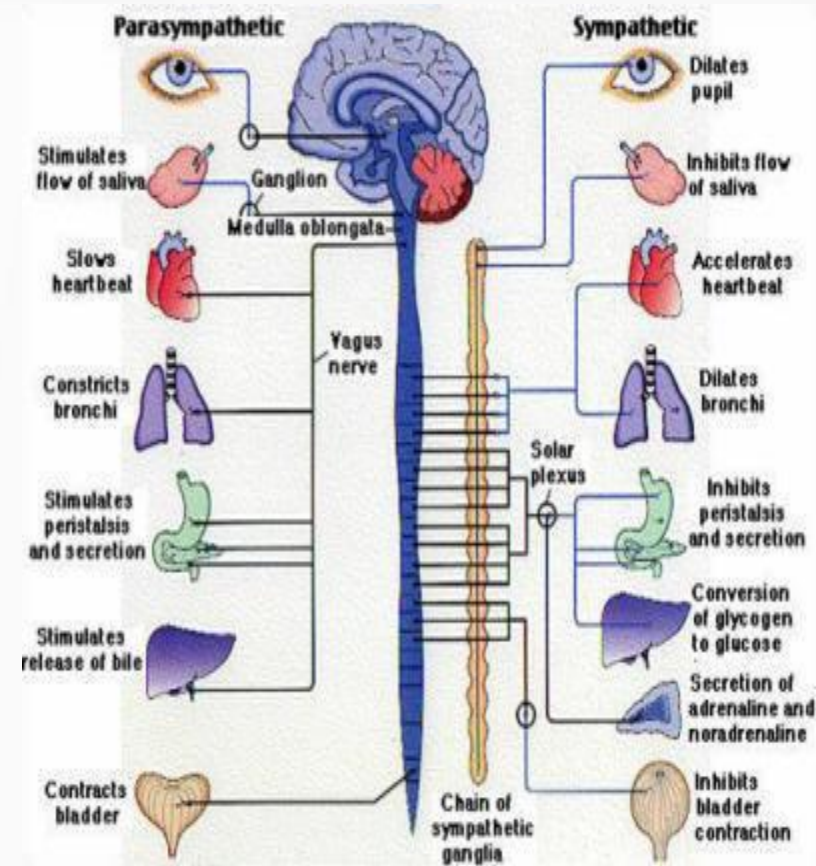
Otonom Sinir Sistemi İlaçları

- OSS istem dışı çalışan düz kaslar, iç organlar ve salgı bezlerinin görevlerini kontrol eden sinir sisteminin bölümü
- Solunum, kalp hızı, kan basıncı, mide-bağırsak kanalı, idrar yolları
- OSS- somatik sinir sistemi ilişkisi
 - OSS vücudun tüm istemsiz yapılarını
 - Somatik sistem; sadece iskelet kaslarını



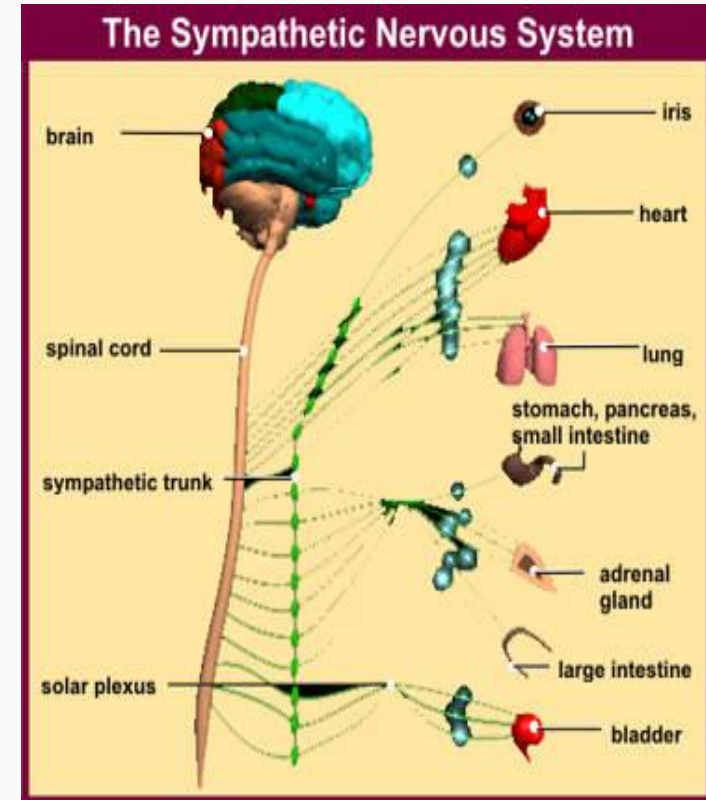
Otonom Sinir Sisteminin Bölümlenmesi

- Sempatik sinir sistemi
- Parasempatik sinir sistemi
- Pregangliyonik lif
- Otonom gangliyon
- Postgangliyonik lif
- Nöro-efektör kavşak, sinaps



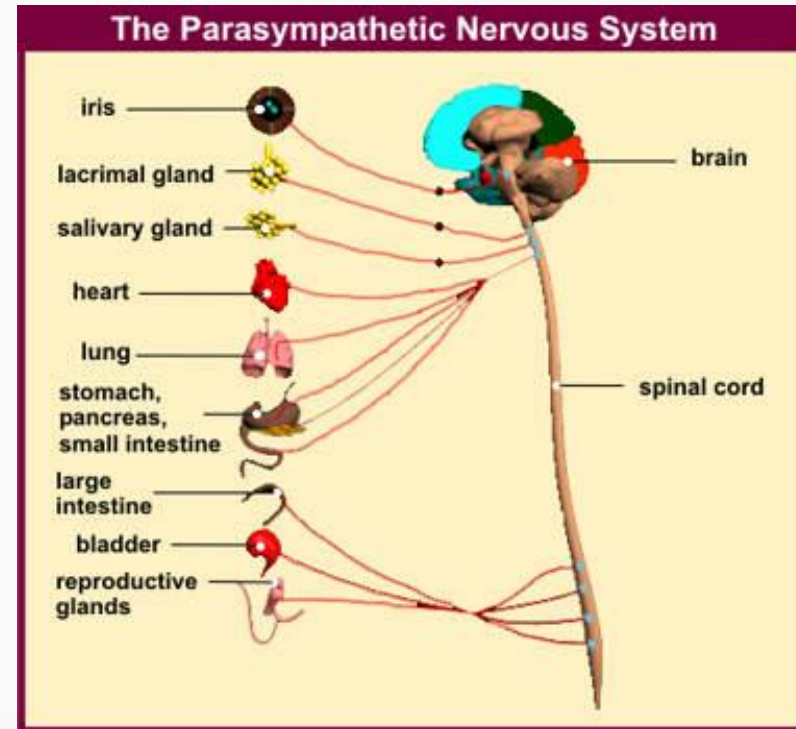
Sempatik Sinir Sistemi

- Torako-lumber sistem
- Adrenerjik, adrenoseptiv sistem
- *Intermediolateral kolon*
- Sempatik gangliyonlar
 - Paravertebral
 - Prevertebral
 - Soliyak, ön mezenterik, arka mezenterik
- Adrenal bez
 - Kromaffin hücreler - Adrenalin



Parasempatik Sinir Sistemi

- Anatomik bölge – kraniyo-sakral sistem
- Orta beyin, medulla ve sakral omurilik
- n. facialis (7.kafa siniri)
- n. glossofaringeus (9.kafa siniri)
- n. vagus (10.kafa siniri)
- n. oculomotorius (3.kafa siniri)
- Nöromediyatör *madde* - *kolinerjik*

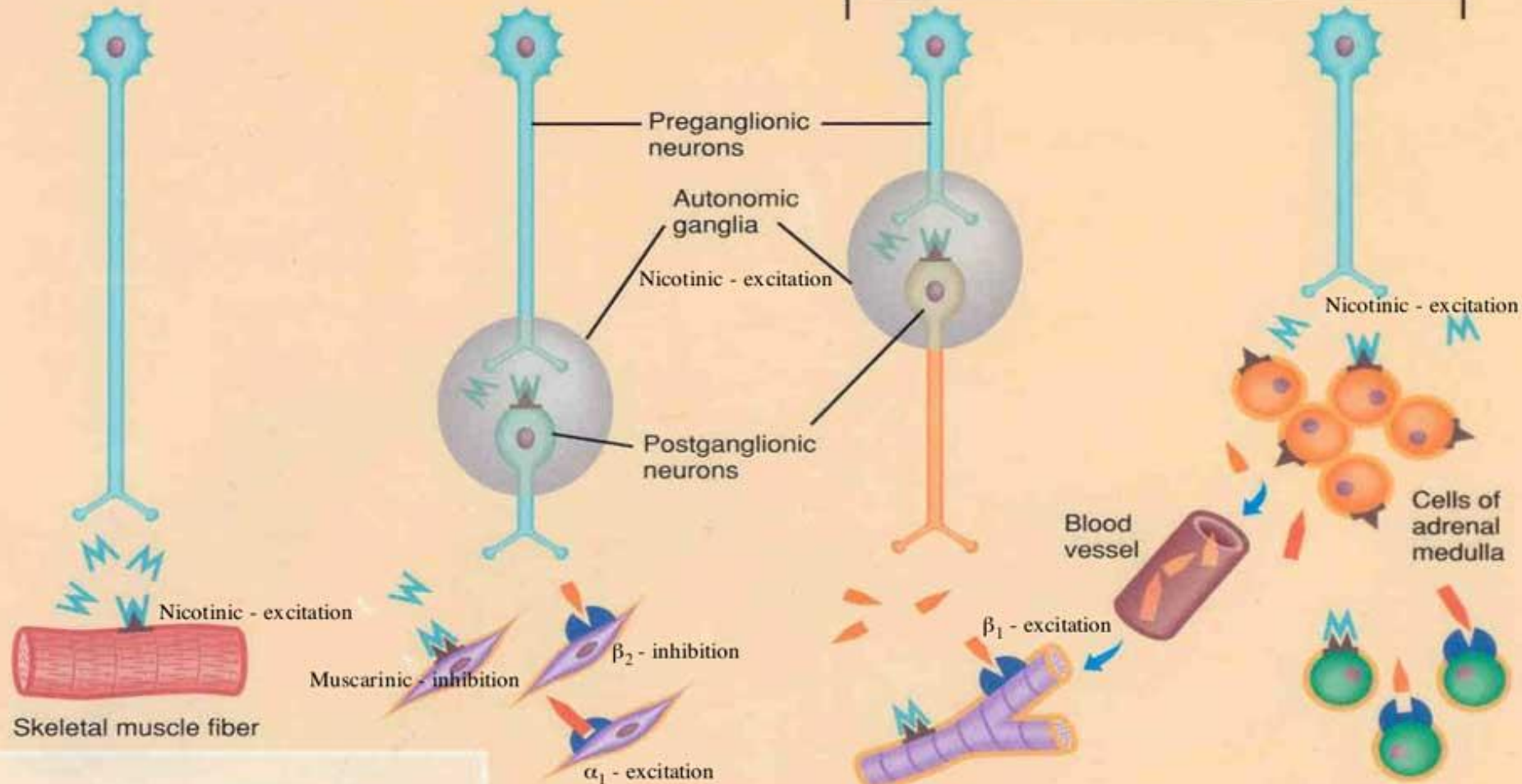


Somatic motor neuron

Autonomic motor neurons

Parasympathetic division

Sympathetic division



Neurotransmitters

M = Acetylcholine

Orange = Norepinephrine

Red = Epinephrine

Receptors

▲ = Nicotinic

▲▲ = Muscarinic

U = Alpha (α)

U = Beta (β)

Smooth muscle fibers

Cardiac muscle fiber

Gland cells

Cells of adrenal medulla

Blood vessel

Skeletal muscle fiber

Nicotinic - excitation

Muscarinic - inhibition

α_1 - excitation

β_2 - inhibition

β_1 - excitation

Nicotinic - excitation

Postganglionic neurons

Autonomic ganglia

Preganglionic neurons

Nicotinic - excitation

SSS'nde Uyarı Geçişi

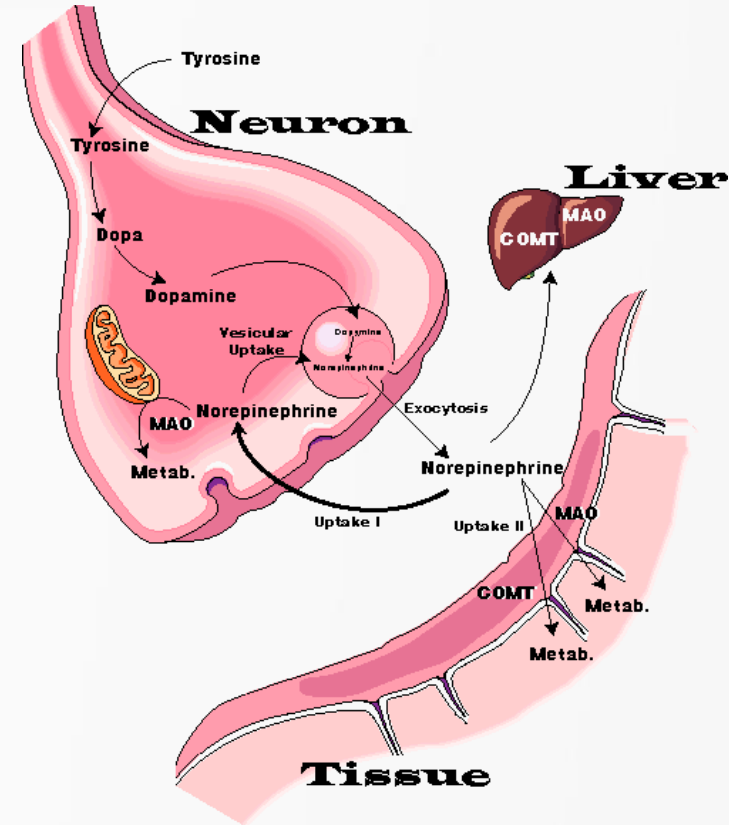
1. Sinirsel

- **Noradrenalin** (ter bezleri ve bazı çizgili kas damarları hariç)

- Nöropeptid-Y ve ATP

2. Hormonal

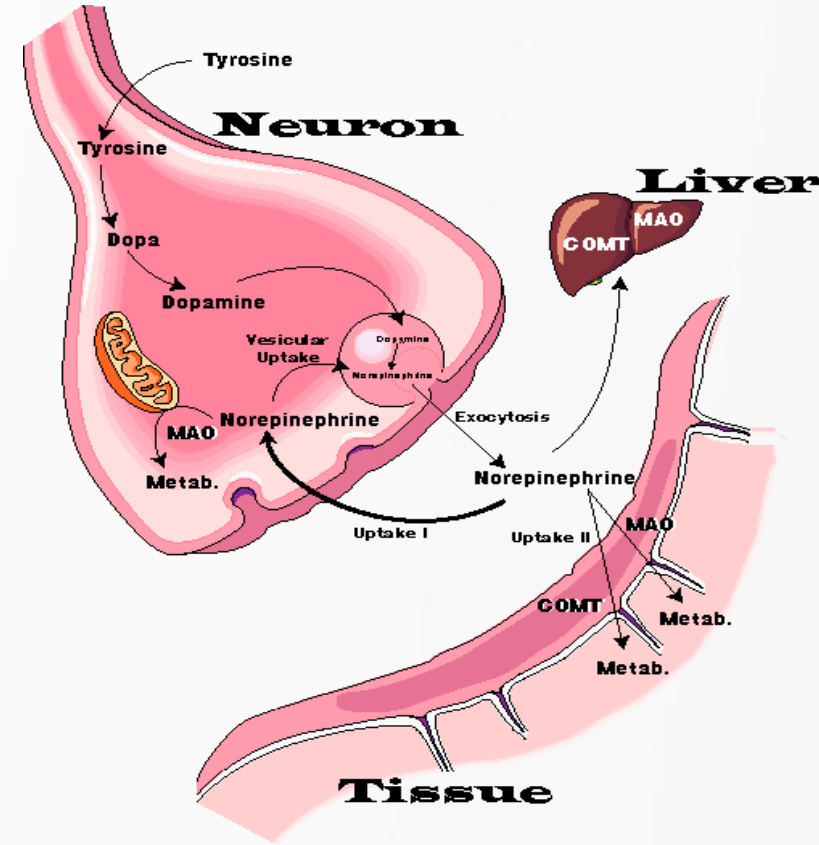
- Adrenal bez öz kısmı
- Enkefalin, noradrenalin, adrenalin



SSS'nde Uyarı Geçişi

Nöromediyatör madde

- NA; sentezi ve saliverilmesi
- Adrenerjik reseptörler
- 2 çeşit reseptör; alfa ve beta
- Alfa; uyarıcı-kasıcı-büzücü etki
- Beta; gevşetici-genişletici etki
 - 2 istisna; bağırsakta alfa ve kalpte beta
- Alfa reseptörlere; A>NA>IPT
- Beta reseptörlere; IPT>A>NA



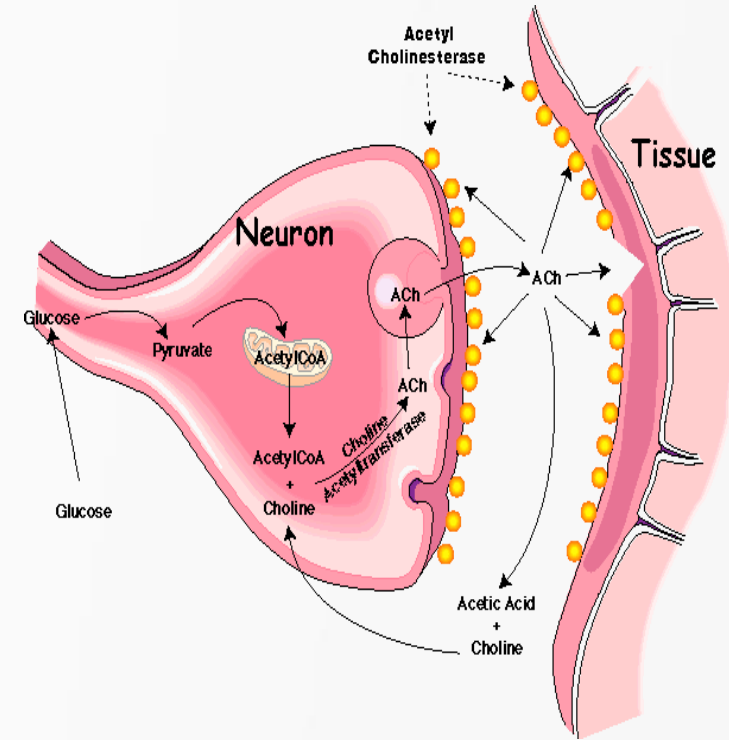
SSS'nde Uyarı Geçişi

Reseptör sonrası olaylar

- Alfa-1 reseptörler ile
 - Kalsiyum, kalmodulin
 - Fosfolipaz C ve Inositol tri-fosfat
- Alfa-2 reseptörler ile
 - AS ve sAMP düzeyini azaltır...
- Beta reseptörler ile
 - AS ve sAMP düzeyi artar...

PSS'nde Uyarı Geçişi

- **Asetilkolin (Ak)** ile
- Tüm otonom gangliyonlar, parasempatik nöro-efektör kavşaklar, adrenal bez öz kısmı, somatik nöro-muskuler kavşaklar, tüm ter bezleri sempatik gangliyon lifleri ve çizgili kaslara gidenlerin bazılarında



PSS'nde Uyarı Geçişi

Sentezi

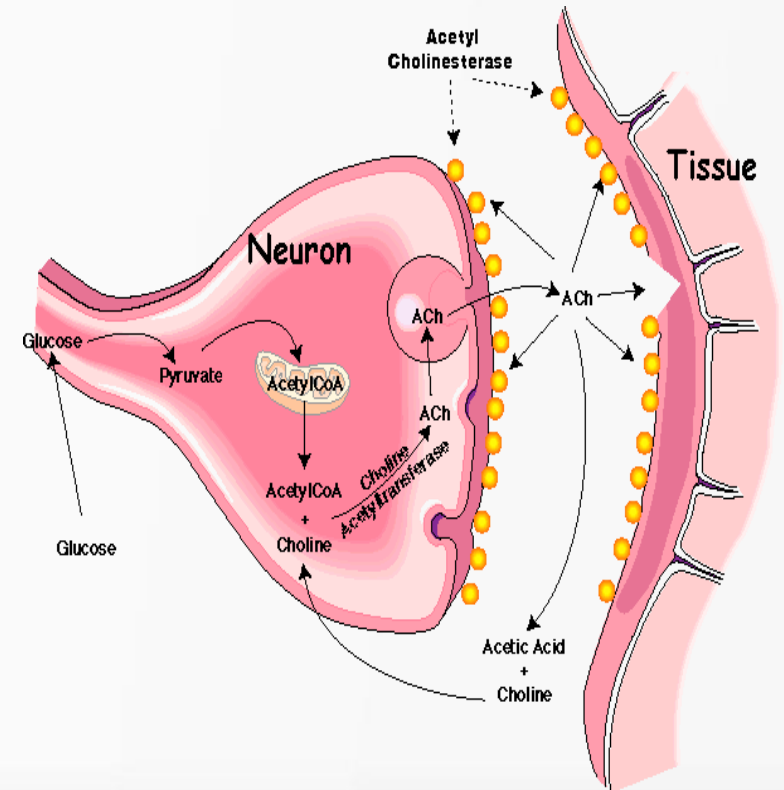
- Asetilkoenzim A + kolin (*asetilkolin transferaz*)

Depolanması

- Granülsüz veziküllerde (300.000'den fazla)

Etkisinin sona erdirilmesi

- Asetilkolin esteraz (AkE)
- Gerçek ve yalancı AkE
- 80.000 MA 4 ayrı etkin noktası
- Anyonik ve esteratik nokta



PSS'nde Uyarı Geçişi

Kolinerjik reseptörler

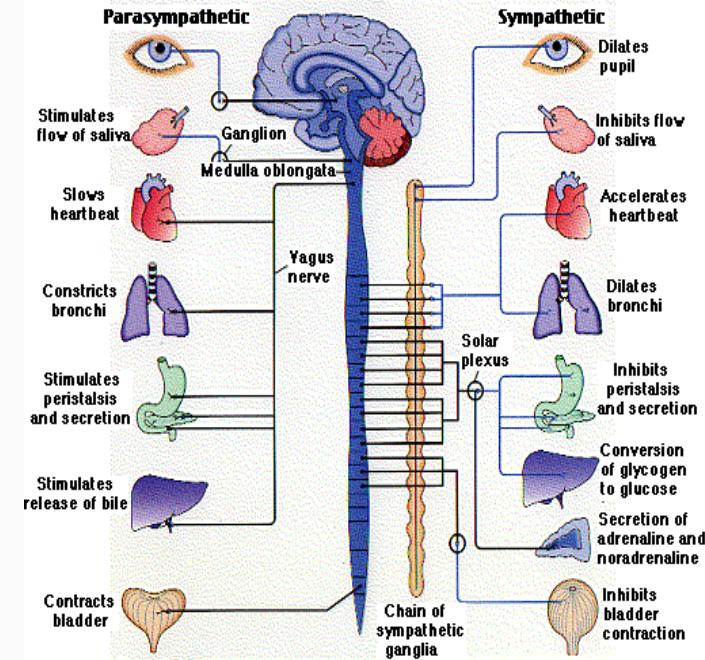
- Nikotinik ve muskarinik

Nikotinik reseptörler

- Kolinerjik-nikotinik reseptörler
- Otonom gangliyonlar, nöro-muskuler kavşaklar, adrenal bez kromaffin hücreleri
- D-tübokürarin, süksinilkolin, alfa-bungarotoksin

Muskarinik reseptörler

- Kalp kası, düz kas, salgı bezleri
- M-1; yemek borusu, mide-bağırsak (pirenzepin)
- M-2 ; kalp kası (atropin)
- M-3 ; düz kas, kalp kası (atropin)

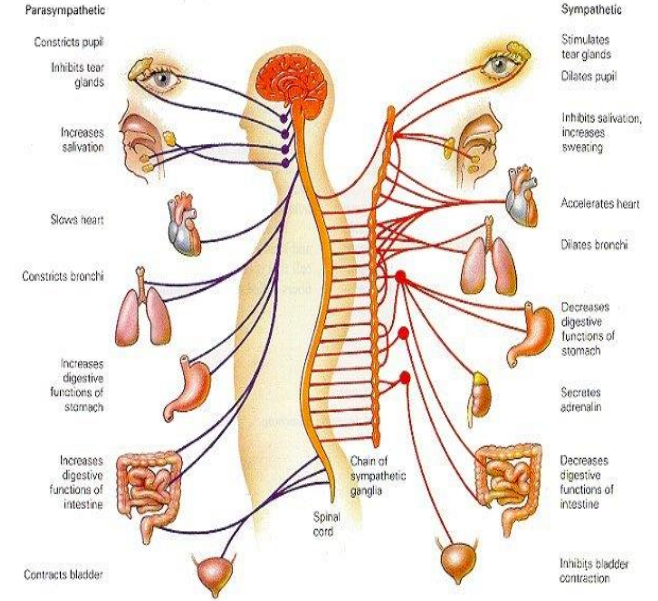


PSS'nde Uyarı Geçişi

- Reseptör sonrası olaylar
- Enzimler ve iyon kanalları ile
- Potasyum kanalları
- Guanilat siklaz (GS) miktarı artar
- Fosfolipaz C – inositol tri fosfat

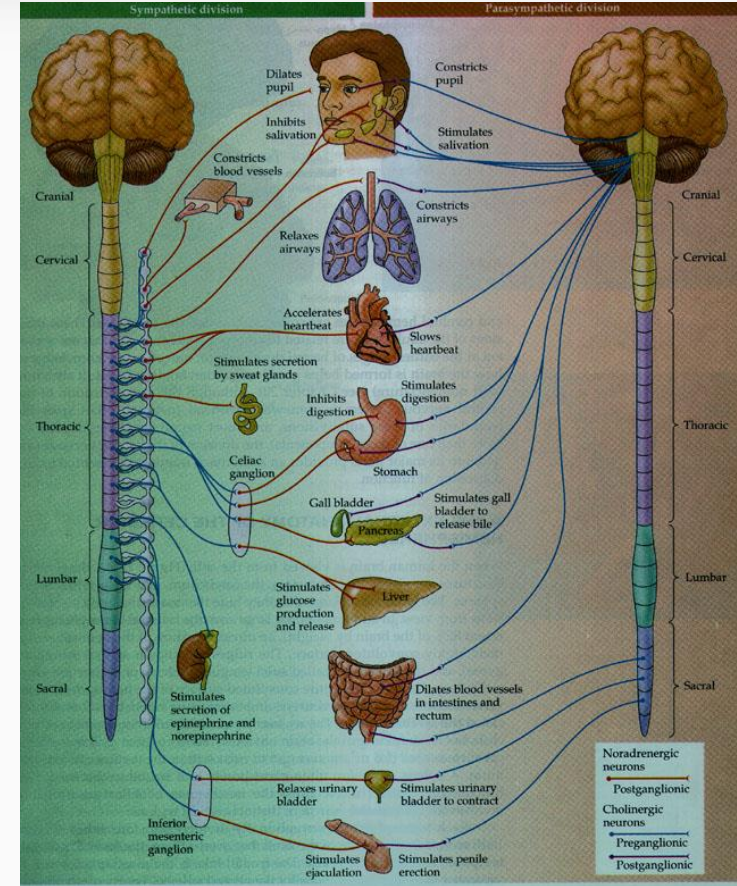
THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM

The parasympathetic nervous system, which regulates day-to-day internal processes and behavior, is shown on the left. The sympathetic nervous system, which regulates internal processes and behavior in stressful situations, is shown on the right. Note that, on their way to and from the spinal cord, the nerve fibers of the sympathetic nervous system innervate, or make connections with ganglia, specialized clusters of neuron chains.



Otonom Sinir Sistemi İlaçlarının Sınıflandırılması

1. Sempatomimetikler
2. Sempatolitikler
3. Parasempatomimetikler
4. Parasempatolitikler
5. Nöro-musküler kavşakları bloke edenler
6. Gangliyonları etkileyenler



Sempatomimetik İlaçlar



Prof.Dr. Ender YARSAN

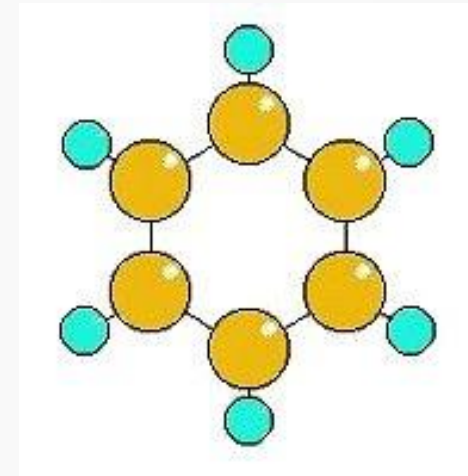
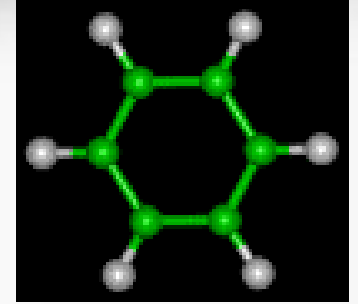
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Sempatomimetik İlaçlar

- Adrenerjik-noradrenerjik ilaçlar
- Hem alfa, hemde beta reseptörler
- Bazıları resp. alt tiplerine
- Doğrudan yada dolaylı etkiler

Sınıflandırma;

- Katekolaminler (A, NA, IPT, dopamin, dobutamin)
- Katekolamin olmayanlar
 - Alfa-mimetikler
 - Beta-mimetikler
 - MSS'ni uyarıcılar
- Benzen halkası -etilamin zinciri
- Katekol çekirdeği
- Katekolaminler çok kısa etkili

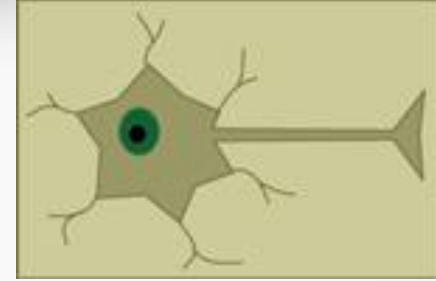


Katekolaminler

- Adrenalin, NA, IPT, dopamin, levodopa

Adrenalin, NA, IPT

- Özellikleri
 - A ve NA vücutta bulunur; IPT sentezle
 - Tuzları şeklindedirler
 - Isı, ışık, hava; yükseltgeyici
- Farmakokinetik
 - A ve NA ağız yoluyla alınınca
 - Barsak duvarı ve karaciğerde MAO ve KOMT,
 - Aerosol, püskürtme ve parenteral hızlı emilir



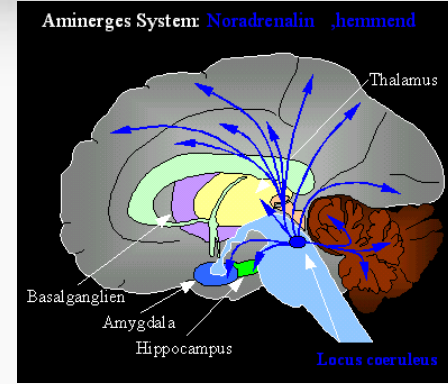
Katekolaminler

- **Etkileri**

- Damar düz kasları
 - Alfa ; daralma, kasılma
 - Beta ; genişleme, gevşeme
- Kan basıncı
 - Adrenalin bilinen en güçlü damar daraltıcılardan
- Kalp; Kalp uyarıcısıdır; IPT>A>NA
- Solunum; belirgin etkisi yok
- Mide-barsak;
 - Düz kasları gevşetir,
 - Salgıları azaltıcı etki,
- Uterus ;alfa ve beta respt. var
- Göz; pupillada genişleme
- Ter bezleri; sistemik etkisiz
- Metabolizmayı hızlandırır

- **İlaç etkileşimleri**

- Trisiklik antidepresanlar, kokain,
- MAO etkinliğini engelleyenler, glukokortikoidler



Katekolaminler

Dopamin

- NA'in ön maddesi
- Uyarı geçişi; damarlarda genişleme, levo-dopa
- Beta-1 reseptörlere güçlü etki
- Kalpte atım düzensizlikleri
- Çeşitli şok tiplerinin sağaltımında

Dobutamin

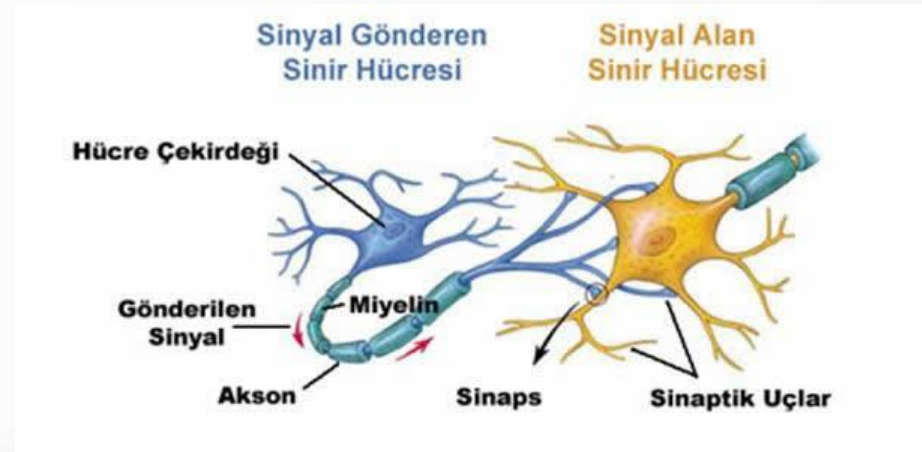
- Konjestif kalp yetmezliğinde

Protokilol, etil noradrenalin



Sempatomimetik aminler

- Katekol çekirdeği taşımazlar
 - Doğrudan
 - Dolaylı
 - Her ikisi
- Alfa-mimetik,
Beta-mimetik,
MSS uyarıcıları



Sempatomimetik aminler

Alfa mimetikler

- Bazıları saf alfa, bazıları alfa/beta

Efedrin

- Özellikleri
 - Efedre türü bitkilerde, alkaloid
- Etkileri
 - Doğrudan, dolaylı etki
 - Alfa reseptörler ile daralma;
 - Beta reseptörler ile genişleme;
- Kullanılması
 - Ağızdan ve parenteral yollarla

Metoksamin

- Saf alfa-1 reseptör agonisti

Metaraminol, Fenilefrin

Klonidin

- Alfa-2 reseptörleri özel olarak uyarır
- Klonidin benzeri etki



Sempatomimetik aminler

Beta-mimetikler

- Çoğu beta reseptör alt tiplerini
- Solunum yolu, uterus ve çizgili kasları gevşetir
- Nilidrin, bametan; damar düz kasları
- Ritodrin; uterus düz kaslarını
- Beta-3 reseptör uyarıcıları (klenbuterol, salbutamol)

Metaproteranol, Terbutalin, Ritodrin, ...

Sempatomimetik aminler

MSS'ni uyananlar

- Amfetamin ve amfetamin benzeri
- Ülkemizde fenfluramin ruhsatlı

Amfetamin

- Farmokokinetik
 - Ağızdan ve parenteral; MSS'ne kolay girer
- Etkileri
 - Alfa-1 ve beta-1 reseptörlere
 - Kalp-damar; kan basıncı artar,
 - Düz kaslar; solunum yolunu genişletir
 - MSS; tüm beyin kısımları ve omuriliği uyarır
 - İştihâ üzerine; tokluk hissi yaratır

Metamfetamin, Fenfluramin



Sempatomimetiklerin genel kullanım yerleri

- Damarların daraltılması
- Düz kasların gevşetilmesi
- Alerjik hastalıkların sağaltımı
- Kalp bloğunun önlenmesi
- Pupillaların genişletilmesi
- MSS uyarılması
- İştihanın azaltılması
- Kalbin uyarılması

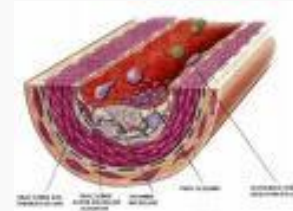
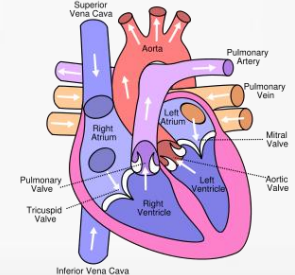


Fig. 1. View of the human eye



Sempatolitik İlaçlar



Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Sempatolitik ilaçlar

- SSS'nde ilaç ve sinirlerle oluşturulacak etkiyi önlerler
- Sinir ucu – reseptör – yada her ikisini etkiler
- Adrenerjik nöron blokörleri / reseptör blokörleri
- İstenmeyen etkileri

Adrenerjik reseptör blokörleri

- İlk sentezlenenler
- Reseptör düzeyinde seçkin etki
- Adrenalinin etkisinin tersine çevrilmesi
- Yarışmalı ve yarışmasız etki
- Reseptör seçiciliği
 - Beta-1; proktalol –
 - Alfa-2; yohimbin ...



Sempatolitik ilaçlar

Alfa adrenerjik reseptör blokörleri

- Alfa-1, alfa-2 yada her ikisine
- Reseptör ve alt tiplerine seçici ...
- Sınıflandırma 5 grupta
- *Haloalkilaminler, imidazolinler, ergot alkaloidleri, pipirezinil kuinazolinler, diğerleri*

Haloalkilaminler

- Fenoksibenzamin, dibenamin
- Ağızdan ve Dİ yolla
- Önce dönüşümlü sonra dönüşümsüz
- Etkiler daha çok alfa-1 reseptörlere
- Veteriner sağaltımda önemsiz

Sempatolitik ilaçlar

İmidazolinler

- Fentolamin, talazolin
- Ağızda ve parenteral yolla
- Kalpte beta-1 respt. agonistik etki
- Parasempatomimetik etkinlik
- Beşeri hekimlikte kan basıncını düşürmede

Sempatolitik İlaçlar

Ergot alkaloidleri

- *Claviceps purpurea*'dan sentez
- Aminli-aminoasitli alkaloidler
- 6-metil ergolin türevleri
- Sentetik olanlarda var; LSD, ...
- Etkileri
 - Çok yönlü ve karmaşık etkililer
 - Yarışmalı; alfa-adrenerjik resept.
 - Bilinen en güçlü damar daraltıcılar
 - Uterus/damar düz kaslarını büzer
- Kullanılmaları
 - Veteriner hekimlikte; doğum olaylarında
 - Beşeri hekimlikte; migren,



Sempatolitik ilaçlar

Piperazinil kuinazolinler

- Prazosin, doksazosin
- Arteriyol ve venülleri genişletir
- Konjestif kalp yetmezliğinde

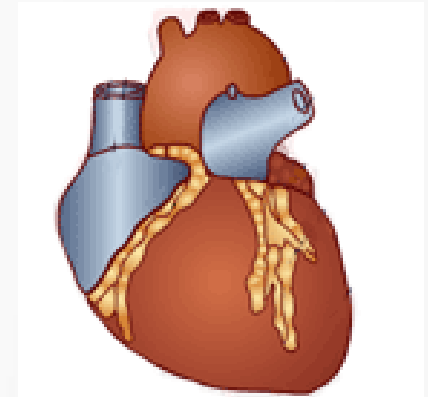
Diğerleri

- Azapetin ,yohimbin, labetalol, timoksamin

Sempatolitik ilaçlar

Beta-adrenerjik reseptör blokörleri

- Dönüşümlü blokaj
- Kalple ilgili önemli etkiler
- Reseptör alt tiplerine etkileri farklı
- Yapısal olarak IPT benzeri



Sempatolitik ilaçlar

Propranolol

- En çok kullanılanlardan biri
- Ağızdan emilimi iyi
- Karaciğerde ilk geçiş etkisi
- Plazma proteinlerine yüksek ilgi
- Tam bir beta resp. blokörü
- Lidokain ölçüsünde yerel anestezi etkisi
- Kalbi uyarıcı-hızlandırıcı etkisi
- Düz kaslar;
 - Astım krizi
- Kullanılması
 - *Kan basıncı yükselmeleri, atım düzensizlikleri, migren ...*



Sempatolitik ilaçlar

Adrenerjik nöron blokörleri

- NA salınımını önler, NM depolarını boşaltır, NM sentezini önler
- Doğrudan etkililerin etkisini önlemez
- Reserpin, guanetidin; amin pompasının etkinliğini önler
- Rezerpin; dopamin alınımını önler
- Guanetidin, bretilyum; uyarı-salıverilme kenetini kırar
- Alfa metil paratirozin; tiroksin hidralazın etkinliğini önler

Parasempatomimetik İlaçlar



Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Parasempatomimetik ilaçlar

Kolinerjik ilaçlar

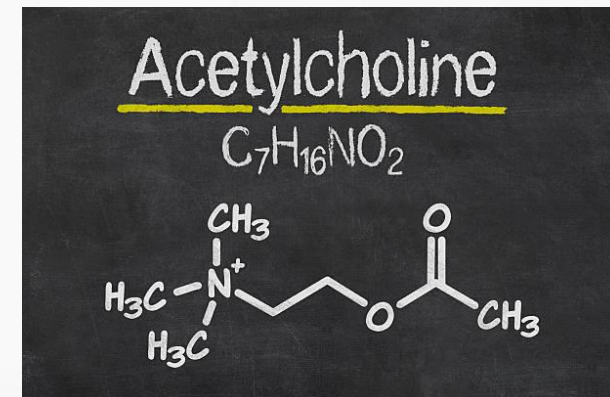
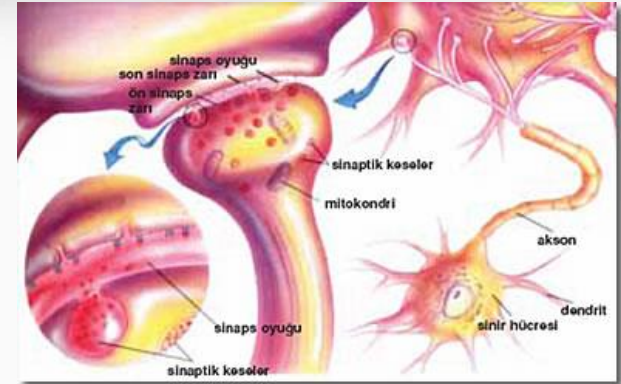
- Parasempatik nöro efektör kavşaklar, sempatik/parasempatik gangliyonlar, adrenal bez, nöro muskuler kavşaklar ve MSS'nin bazı kısımlarında
- Sınıflandırma; doğrudan ve dolaylı etkili olanlar
- Doğrudan etkili olanlar
- Kolin esterleri, doğal alkaloidler-sentetik analogları

Parasempatomimetik ilaçlar

Kolin esterleri

Asetilkolin

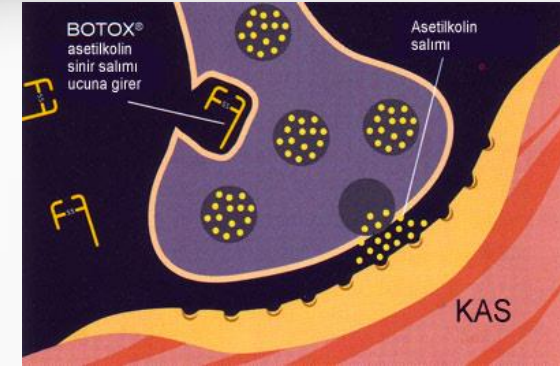
- Etkileri
- Kalp damar sistemi
 - Kalpte 3 önemli etki oluşturur
 - Endotel kaynaklı gevşetici faktör
- Düz kaslar
 - Sindirim, solunum, uterus, idrar yolu; uyarıcı etki
- Salgılar
 - Salgı artışına yol açar
- Adrenerjik yapılar
- Göz
 - Yerel olarak pupillada daralma



Parasempatomimetik ilaçlar

Karbakol

- En güçlü kolin esteri
- Mide-barsak hareketleri ve sıklığını artırır
- Damar dışı düz kasları kasar
- Veteriner hekimlikte yaygın;
 - Rumen tembelliği, peklikler, mumifiye fötüs



Betanakol, Metakolin

Parasempatometik İlaçlar

Dolaylı etkili Parasempatometikler

- AkE etkinliğini engellerler
- Fizostigmin, neostigmin, edrofonium, organik fosforlular
- Etki şekilleri
 - Dönüşümlü yada dönüşümsüz
- Etkileri
 - Sindirim kanalı, göz, iskelet kaslarına yönelik etki
 - Gözde pupil daraltıcı
 - Neostigmin; Myastenia gravis'te
- Kullanılmaları
 - Dönüşümlü etkililer;
 - İris ve lensin yapışmalarını çözmede
 - Rumen tembelliğinde
 - Basit ve tıkanmalı kabızlıklarda

Parasempatolitik İlaçlar



Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Parasempatolitik İlaçlar

- Antikolinerjik, antimuskarinik, atropinik ilaçlar
- Düz kas, kalp kası, salgı bezleri; muskarinik etkiler
- Efektif yapı yada reseptörlerin duyarlılığı farklı
- **Etki Şekilleri**
- Dönüşümlü/yarışmalı bağlanarak
- İlaç dozunun artması etkiyi önler
- Atropin her üç reseptörde
- Pirenzepin; özellikle M1 resept.

Sınıflandırma

- Belladon alkaloidleri; yarı-sentetik/sentetik türleri, seçici etkili ilaçlar ve papaverin benzeri düz kas gevşeticileri

Parasempatolitik İlaçlar

Belladon alkaloidleri

- Kaynak ve özellikleri
 - Solanaceae ailesinde,
 - *Atropa belladonna* (Atropin), *Hyocyamus niger* (Skopolamin), *Datura stramonium* (Atropin)
- Yapı-etki ilişkisi
 - Tropik asidin tropin yada skopin ile esteri
- Farmakokinetik
 - Atropin/skopolamin ağız yoluyla hızlı ve tam emilir
 - Vücutta tüm kesimlere dağılır
 - Kan-beyin engelini, plasentayı geçer
 - Tavşanlar atropine en dayanıklı tür



Parasempatolitik İlaçlar

- Etkileri
 - Atropin; kalp, mide-bağırsak ve solunum düz kaslarında
 - Skopolamin; iris, siliyer kas ve salgı bezlerinde
 - Atropin MSS'ni uyarır, skopolamin baskılar
 - Kalp hızında artış
 - Mide-bağırsak hareketleri sıklığı ve şiddetini azaltır
 - Düz kaslı yapılarda; solunum yollarını hafif gevşetir
 - MSS; atropin medulla ve yüksek beyin merkezlerini uyarır
 - Göz; pupillada gevşeme ve uyum bozulmasına yol açarlar
 - Salgı bezleri; göz yaşı, tükürük, solunum yolu salgısını azaltır
- İstenmeyen etkileri
 - Ağızda kuruluk, susama, peklik, ...
- Kullanılmaları
 - Premedikasyon, spazm çözücü, pupil genişletici
 - OF, ... zehirlenmelerinde
 - Skopolamin; taşıt tutmasında



Parasempatolitik İlaçlar

Yarı-sentetik ve sentetik türevleri

- Yarı sentetik, sentetik şekilde

Kuvarterner amin türevleri

- Sindirim kanalından sınırlı emilir
- MSS'ne etkisiz
- Atropin metilnitrat, skopolamin metil bromür, Hiyosin-N-butilbromür (buscopan), metantelin

Tersiyeer amin türevleri

- Homatropin, ökatropin, adifinin

Parasempatolitik İlaçlar

Seçici etkili ilaçlar

- Pirenzepin, telenzepin; M1 resept.
- Mide-barsak, yemek borusu, mide salgısı
- Papaverin benzeri maddeler
- Düz kasları doğrudan etkilerler

Nöro-Muskuler Blokan İlaçlar



Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Nöro-Muskuler Blokan İlaçlar

- Motor sinirlerin çizgili kaslarla birleştiği yer
- **Yarışmalı ve yarışmasız etki**
- Nikotinik reseptörleri kapatarak gevşemeye
- Hemikolinium, botulismus toksini
- Aminoglikozidler, yerel ve genel anestezikler, Mg ve Ca iyonları
 - Ak salınımını azaltır
- Katekolaminler ve Ca iyonları
 - Ak salınımını artırır
- Nöro-muskuler kavşak (sinir plağı)

Nöro-Muskuler Blokan İlaçlar

- Yarışmalı (depolarizasyonsuz)
 - Kürar, d-tübokürarin,
- Yarışmasız (depolarizasyonlu)
 - Süksinilkolin
- Farmakokinetik
 - Sindirim kanalından az emilir;
 - Etkisi kısa sürede başlar; yeni bir dağılım kinetiği
- Etkileri
 - İskelet kasları
 - Yarışmalılar; yumuşak felç
 - Yarışmasızlar; spazmlı felç
- Göz; göz içi basınç artar

Nöro-Muskuler Blokan İlaçlar

- İstenmeyen etkiler
 - Son derece tehlikeli ilaçlar
 - Kalp-damar ve solunum yetmezliği
- İlaç etkileşimleri
 - Eter, halotan, enfluran; sinerjistik
 - Aminoglikozidler, Mg; etkiyi artırır
- Kullanılmaları
 - Genel anesteziye kas gevşetici
 - Vahşi hayvanların yakalanmasında
 - Kemik-eklem rahatsızlıklarında
 - Tetanoz vb. çirpınmaların önlenmesinde
 - Mide-barsak, yemek borusu ve gırtlakta spazm çözücü
- Hayvanları tutma/yakalamada

Otonom Gangliyonları Etkileyenler



Prof.Dr. Ender YARSAN

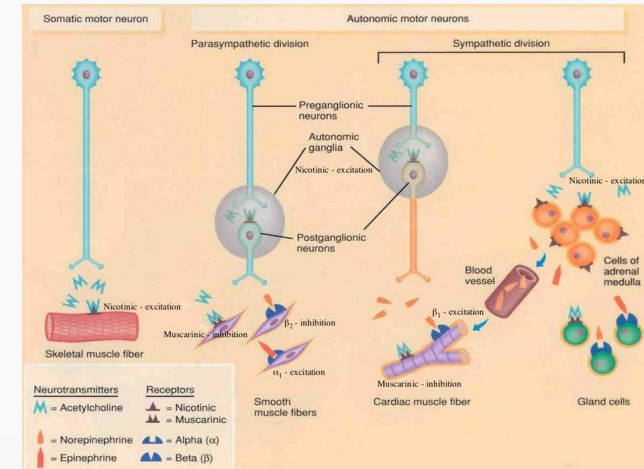
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Otonom Gangliyonları Etkileyenler

- Sempatik/parasempatik gangliyonlarda;
- Nikotin reseptörleri
- Hemikolinium, botulismus toksini, hekzametonyum, lobelin
- **Uyaranlar / bloke edenler**

Gangliyonları uyaranlar

- Etkileri seçici değil;
- Nikotin, lobelin, TMA, DMFP
- Hızlı etkililer (nikotin)
- Yavaş etkililer (muskarin, ...)



Otonom Gangliyonları Etkileyenler

Nikotin

- Özellikleri
 - *Nicotina tabacum*, *N. rustica*
- Farmakokinetik
 - Deri, mukoza, solunum yoluyla
 - Karaciğer, akciğer ve böbrekte yükseltgenme
 - İdrar ve sütle atılır
 - Tütün dumanındaki PAH'lar; ME etkinliğini



Otonom Gangliyonları Etkileyenler

Nikotin

- Etkileri
 - Farklı yapılarda uyarıcı/baskılayıcı
 - MSS önce uyarı sonra baskılanma
 - Nikotin; psişik ve fizik bağımlılık
 - Dopamin salınımı ile
 - Mide-barsak hareketlerini uyarır
 - Salgı bezleri; artırıcı ve azaltıcı
- Kullanımı
 - Sağaltım yönünden önemi yok

Lobelin, TMA ve DMFD



Otonom Gangliyonları Etkileyenler

Gangliyonları bloke edenler

- Reseptörleri yarışmalı kapatırlar
- **Neostigmin, fizostigmin** ile önlenir
- İlaçlar 2 grupta toplanır
 - Önce uyarı sonra felç yaparlar
 - Ak ile yarışarak bloke ederler
- Farmakokinetik
 - Ağız yoluyla emilim az
 - **Mekamilamin** sindirim kanalından iyi/hızlı emilir
 - Hücreler arası sıvıda dağılır
 - Kan-beyin engelini zor aşar
- Kullanılması
- AkE etkinliğini engelleyen insektisidlerle zehirlenmelerde



Sağlıklı Hayvan - Sağlıklı Gıda - Sağlıklı Toplum



Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi