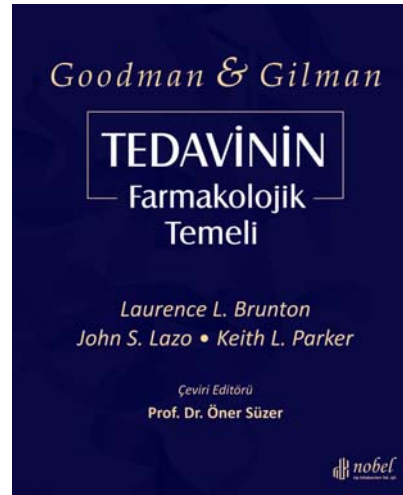


Histamin ve serotonin analogları, antagonistleri; ergot alkaloidleri

Prof. Dr. Öner Süzer
www.onersuzer.com
osuzer@istanbul.edu.tr

Son güncelleme: 10.03.2009



H₁-reseptör blokerleri

Birinci kuşak antihistaminikler

Etanolaminler

1. Difenhidramin (Benadryl)
2. Dimenhidrinat (Dramamine)
3. Doksilamin (Unisom)
4. Karbinoksamin (Rhinopront)
5. Klemastin (Tavegyl)

Etilendiaminler

1. Mepiramin (Stilex)
2. Pirilamin (Peditus)
3. Tripelenamin (PBZ)

Piperazin türevleri

1. Buklizin (Longifene)
2. Hidroksizin (Vistaril)
3. Meklizin (Postadoxine)
4. Siklizin (Marezine)

Alkilaminler

1. Feniramin türevleri, triprolidin (çeşitli antigripal preparatlarda)

Fenotiazinler

1. Prometazin (Artu)

Diğer

1. Azatadin (Optimine)
2. Dimetinden (Fenistil)
3. Feniltoksolamin (Benzoleks)
4. Mebhidrolin (İncidal)
5. Siproheptadin (Sipraktin)

3

İkinci kuşak antihistaminikler

Piperidinler

1. Feksofenadin (Telfast)
2. Terfenadin (preparatı yok)

Diğer

1. Akrivastin (Semprex)
2. Astemizol (preparatı yok)
3. Desloratadin (Aerius)
4. Loratadin (Claritine)
5. Mizolastin (Mizollen)
6. Setirizin (Zyrtec)

H₂-reseptör blokerleri

1. Famotidin (Famodin)
2. Nizatidin (Axid)
3. Ranitidin (Ranitab)
4. Simetidin (Tagamet)

4

Serotonin agonistleri

1. Buspiron (Buspon)
2. Eletriptan (Relpax)
3. Metoklopramid (Metpamid)
4. Sisaprid (preparatı yok)
5. Sumatriptan (İmigran)

Serotonin antagonistleri

1. Granisetron (Kytril)
2. Ketanserin (*Sufrexal*)
3. Ketotifen (Zaditen)
4. Metiserjit (*Sansert*)
5. Ondansetron (Zofran)
6. Pizotifen (Sandomigran)
7. Siproheptadin (Sipraktin)
8. Tropisetron (Navoban)

5

Ergot alkaloidleri

1. Bromokriptin (Parlodel)
2. Dihidroergotamin (*Neomigran*)
3. Ergotamin (Cafergot)
4. Kabergolin (*Dostinex*)
5. Metilergonovın (Methergin)
6. Metiserjit (*Sansert*)

Migren tedavisinde kullanılan ilaçlar

1. Dihidroergotamin + kafein (Neomigran)
2. Eletriptan (Relpax)
3. Ergotamin tartarat + belladon alkaloidleri + fenobarbital (Bellergal)
4. Ergotamin tartarat + kafein (Cafergot)
5. Ergotamin tartarat + kafein + parasetamol (Ergafein)
6. Ergotamin tartarat + kafein + parasetamol + mekloksamin dihidrojen sitrat (Avmigran)
7. Naratriptan (Naramig)
8. Pizotifen (Sandomigran)
9. Rizatriptan (Maxalt RPD)
10. Sumatriptan (İmigran)
11. Zolmitriptan (Zomig)

6

Otakoidler

- **Otakaid:** Latince "*autos*" kendi, "*akos*" etkili ilaç.
- Prostaglandinler, histamin ve serotoninini içeren bir grup endojen madde otakoidler olarak adlandırılır.
- Yapıları ve farmakolojik etkileri birbirlerinden çok farklı olan bu maddelerin ortak özelliği etkilerini sentezlendikleri dokuda etkilerini göstermeleridir.
- Otakoidlerin kan dolaşımındaki hormonlardan başka bir farkı da belirli bir endokrin organdan salgılanmayarak pek çok doku tarafından sentezlenebiliyor olmalarıdır.

7

Histamin

- Histidinden histidin dekarboksilaz etkisiyle oluşur. Pratikte bütün dokularda bulunur, fakat vücutta düzenli olarak dağılmamıştır.
- Histamin mast hücrelerinde ve bazofillerde granüller içinde bulunur. Hücreden salgılanması bazı aminler veya ilaçlar vasıtasıyla artar.
- Histamin hücre içinde polisülfat anyonu ve heparin ile birleşmiş halde bulunur.



8

Histamin salgılanması

- Histamin salgılanmasını soğuk, bakteriyel toksin, travma, immünolojik olaylar gibi birçok patolojik olay veya uyaran başlatabilir. Bunlardan en önemlisi immünolojik olaylardır. Mast hücresi üzerindeki IgE reseptörü ilgili antijenle karşılaşınca mast hücresi histamin salgılar. Bu olaylar aynı zamanda Ca^{2+} ve enerji de gerektirir. Tip I alerjik reaksiyonda olay günler hatta haftalarca sürebilir.
- İnflamasyon veya alerjik reaksiyonlarda, kompleman sisteminden C5a ve C3a'nın hücre yüzeyindeki spesifik reseptörle veya antikorların IgE ile etkileşimi sonucu ekzositozla histamin salgılanması olur. 48/80 maddesi, morfin ve tubokürarin reseptörle etkileşmeden histamin salgılanmasını artırır. β -agonistler gibi hücre içi cAMP seviyelerini arttıranlar histamin salgılanmasını inhibe ederler.
- Histaminin inflamasyonunda ve immün cevabın modülasyonunda önemli rolü vardır. Doku yaralanması sonrasında histamin salgılanır ve bunun sonucunda lokal vazodilatasyon oluşur, akut inflamasyonun mediatörleri ve antikorlar açığa çıkar ve nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit ve lenfositler invaze olur.

9

Histamin salınmasına neden olabilen bazı ilaçlar

- | | |
|----------------------------|--|
| • 48/80 maddesi | • Tubokürarin ve diğer kürar türevleri |
| • Morfin ve diğer opiatlar | • Vankomisin |
| • Polimiksin B | |

10

Histamin reseptörleri

| Histamin reseptör alttipleri | | | | | |
|------------------------------|---|---|--|--|---|
| Altıpti | Dağılımı | Etkileri | Reseptör sonrası olay | Agonist | Antagonist |
| H ₁ | Düz kas, endotel, beyin, atrium kası | Düz kas (bronş, gastrointestinal sistem) kasılması Nöral stimülasyon Atriumda kontraktilite azalması, Vazodilatasyon (kısmen NO bağımlı) Vasküler permeabilite artışı | IP ₃ ↑, DAG ↑ (G _s) | 2-(m-florofenil) histamin, 2-metilhistamin* | Mepiramin, triprolidin |
| H ₂ | Gastrik mukoza, kalp kası, mast hücreleri, beyin | Gastrik stimülasyon Kardiyak kontraktilite ve pacemaker hızı artışı Vazodilatasyon | cAMP ↑ (G _s) | Dimaprit, impromidin, 4-metilhistamin, betazol | Ranitidin, tiyotidin |
| H ₃ | Presinaptik: beyin, miyenterik plexus, diğer nöronlar | Presinaptik modülasyon | cAMP ↓, Ca ²⁺ ↓ (G _i) | R-α-metilhistamin, imetit, imnepip | Tiyoperamid, iyodofenpropit, klobenpropit |
| H ₄ | Eosinofiller, nötrofiller, CD4+ hücreler | Presinaptik modülasyon | cAMP ↓ (G _i) | Klobenpropit, imetit, klozapin | Tiyoperamid |

* Parsiyel agonist. Kaynak 2 Tablo 16.1 temel alınarak hazırlanmıştır.

11

Histaminin etkileri I

- **Kardiyovasküler sistem:** Arterioller ve prekapiller sfinkterlerde H₁- ve H₂-reseptör aracılı vazodilatasyon yapar. Düşük dozlarında H₁-reseptör etkileri daha baskındır. Yapılan vazodilatasyon kısmen NO aracılıdır. Sistolik ve diastolik basıncı düşürür, kalp atım hızını artırır. Kalpte refleks taşikardi, arteriyel dilatasyona bağlı baş ağrısı, sıcaklık hissi olabilir. H₂ kalpte kontraksiyonu artırırken, H₁ azaltır.
- **GİS düz kasları:** İleum düz kasında H₁-reseptör aracılı kasılma yapar.
- **Bronş düz kası:** H₁-reseptör aracılığıyla bronkokonstriksiyon yapar.
- **Uterus kası:** Hamilelerde anafaksi oluşursa histamine bağlı kontraksiyonla abortus meydana gelebilir.

12

Histaminin etkileri II

- **Sinir uçları:** Güçlü bir sinir ucu uyarandır. H₁- ve H₂-reseptörler aracılıdır, ürtikerde ve böcek sokmalarında önemli bir komponenttir. Presinaptik bulunan H₃-reseptörleri ise histamin salgılanmasının inhibitörüdür.
- **Salgı bezleri:** Mide paryetal hücrelerinde, H₂-reseptör aracılı hücre içi cAMP ve Ca²⁺ konsantrasyonunu artırarak asit salgılanmasını artırır.

13

Histaminin etkileri III

- **Lewis'in üçlü cevabı:** Histaminin deri içine enjeksiyonu sonucu tipik bir cevap ortaya çıkar.
- Enjeksiyon yerinde küçük damarların genişlemesiyle bir kızarıklık oluşur.
- Bunu kısa sürede enjeksiyon yerinde kabarıklık ve bu ödemi çevreleyen düzensiz kırmızı renkli bir alan izler.
- Bu olayda sırasıyla üç tipte hücre etkilenir: küçük damarların düz kası (kızarıklık), kapiller ve venöz endotel (ödem) ve duyuşal sinir uçları (akson refleksi).
- Benzer etkiler, 48/80 maddesi veya morfin gibi histamin salgılatan maddeler ile prostaglandinler ve kininler gibi mediatörler enjekte edildiğinde de meydana gelir.

14

Histaminin etkileri IV

- **Ağrı algılanması (nosisepsiyon):** Histamin santral sinir sisteminde ağrının algılanmasında da görev alıyor olabilir.
- Burimamid ve improgran gibi histamin antagonistleri yeni bir grup analjezik ilaç olarak araştırılmaktadır.
- Bu ajanlar opioidlerle karşılaştırılabilecek kadar güçlü analjezi oluştururlar, üstelik tolerans, solunum depresyonu ve konstipasyon gibi yan etkiler oluşturmazlar.
- Ancak analjezik etkilerin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir.

15

Histamin ve agonistlerinin klinik kullanımı

- **Gastrik asit sekresyonunu test etmek amacıyla:** Eskiden histamin kullanılırdı, şimdi H₂-reseptör agonisti **betazol** kullanılmaktadır. Ancak, bu test artık daha çok **pentagastrin** ile yapılmaktadır.
- **Feokromositoma tanısında:** Histamin adrenal medulladan katekolaminlerin salgılanmasına sebep olur. Ancak, bu normal insanlarda çok belirgin olmadığı halde feokromositomali hastada masif salgılanmaya yol açar. Bu test artık pek kullanılmamaktadır.
- **Bronşial hiperreaktiviteyi ölçmek için:** Histamin aerosolleri pulmoner fonksiyon laboratuvarlarında provokatif testlerde kullanılır (aynı amaçla **metakolin** de kullanılabilir). Astımlılar, provokatif testlerde histamine normal hastalardan 100-1000 kat daha fazla duyarlı bulunabilirler.

16

Antihistaminikler

- Antihistaminik deyimi güncel olarak H₁-reseptör antagonistleri için kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla aynı zamanda santral ve periferik sinir sisteminde serotonin, α -adrenerjik ve muskarinik reseptörlerle etkileşmeleri olmaktadır.
- İkinci kuşak antihistaminikler, birinci jenerasyonda var olan sedatif etkileri azaltmak amacıyla geliştirilmiştir.

17

Histamin antagonistleri

- **H₁-reseptör antagonistleri** (antihistaminikler)
- **Birinci kuşak antihistaminikler:** Azatadin, bromfeniramin, buklizin, difenhidramin, dimenhidrinat, doksilamin, hidroksizin, karbinoksamin, klemastin, klorfeniramin, mebhidrolin, meklizin, mepiramin, pirilamin, prometazin, siklizin, siproheptadin, tripelenamin, triprolidin.
- **İkinci kuşak antihistaminikler:** Akriavastin, astemizol, desloratadin, feksofenadin, loratadin, mizolastin, setirizin, terfenadin.
- **Lokal olarak göz damlası olarak kullanılan antihistaminikler:** Emedastin, levokabastin, olopatadin.

18

Antihistaminiklerin etkileri

- Antialerjik
- Sedatif
- Antiemetik
- Antiparkinson
- Antikolinergik
- Adrenergik reseptör bloke edici
- Serotonin reseptör bloke edici
- Lokal anestetik
- Uterus düz kası üzerine

19

Antihistaminiklerin etkileri

- **Antialerjik etkiler:** Bronş düz kasında kasılmayı ve vasküler permeabiliteyi azaltırlar. Alerjinin H₁-reseptör aracılı etkilerini (örn. kardiyovasküler sistem, solunum yolları, deri, konjonktiva) önlerler.
- **Sedatif etkiler:** Bazılarının çok güçlü sedatif etkisi vardır (örn. prometazin, difenhidramin, hidroksizin, doksilamin); bu nedenle anksiyolitik amaçla kullanılabirler. Terfenadin, feksofenadin, astemizol, mekitazin, loratadin, setirizin, akrivastin ve mizolastin beyin omurilik sıvısına daha az geçtikleri için santral sinir sistemini daha az etkilerler.

20

Antihistaminiklerin etkileri

- **Antiemetik etkiler:** Bazıları ise antiemetik etkileriyle özellikle taşıt tutmasına bağlı bulantılarda kullanılırlar (örn. siklizin, dimenhidrinat, sinnerizin, doksilamin).
- **Antiparkinson etkiler:** Benztropin ve difenhidramin gibi bazı H₁-reseptör antagonistlerinin muhtemelen antikolinergik etkilerinden dolayı antiparkinson etkinlikleri de vardır.
- **Antikolinergik etkiler:** Pek çok birinci jenerasyon H₁-reseptör antagonistinin periferde atropin benzeri etkisi vardır.

21

Antihistaminiklerin etkileri

- **Adrenergik reseptör bloke edici etkiler:** Özellikle fenotiazin grubu H₁ antagonistlerinin (örn. prometazin) bazı hastalarda ortostatik hipotansiyon yapan α -adrenergik etkilere sahiptir.
- **Serotonin reseptör bloke edici etkiler:** Siproheptadin aynı zamanda 5-HT₂ antagonistidir.

22

Antihistaminiklerin etkileri

- **Lokal anestetik etkiler:** Pek çok birinci jenerasyon H_1 antagonistinin lokal anestetik etkisi vardır. Özellikle prometazin ve difenhidramin lokal anestetik etki açısından prokainden daha potenttir. Lokal anestetiklere alerjisi olanlarda lokal anestezi için kullanılabilirler.
- **Uterus düz kası üzerine etkiler:** Uterus düz kasında kasılmayı azaltırlar.

23

H_2 -reseptör antagonistleri

- Simetidin, ranitidin, famotidin ve nizatidin, yalnızca H_2 -reseptörlerini bloke ederler; H_1 ile etkileşmezler.

24

H₂-reseptör antagonistlerinin dokular ve organlar üzerine etkileri

- **Asit sekresyonu ve gastrik motilite:** H₂-reseptör blokerlerinin en önemli etkisi, histamin, gastrin, kolinomimetik ilaç veya vagal stimulus sonucu oluşan gastrik asit salgılanmasını azaltmalarındır. Ayrıca, mide düz kası ve ösofagus sfinkter basıncına etkileriyle gastroözofajiel reflüyü de azaltırlar.
- **H₂-reseptör blokajına bağlı diğer etkiler:** Kalp ve kan basıncına çok az etkileri vardır. Anafilaktik şok gibi ciddi kardiyovasküler acil durumlarda H₁- ve H₂-blokerlerinin birlikte kullanımı önerilmektedir. Ürtiker gibi alerjik reaksiyonlarda famotidin gibi H₂-reseptör blokerlerinin de faydalı olabileceği gösterilmiştir.

25

H₂-reseptör antagonistlerinin klinik kullanımları

- Duodenal ve gastrik ülser
- Zollinger Ellison sendromu
- Mide asit sekresyonu artışının yol açtığı diğer hastalıklar (örn. asit aspirasyon sendromu, gastroözofajiel reflü, mastositozis)
- Alerji tedavisinde H₁ reseptör antagonistlerine yardımcı olarak.

26

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT)

- Serotonin triptofandan sentez edilir. Sentezinde triptofan önce hidroksilazla 5-hidroksitriptofana dönüşür
- Yıkımı MAO aracılığıyla olur, 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) oluşup idrarla atılır.
- Serotonin, gastrointestinal sistemde (kromaffin hücrelerde), trombositlerde ve santral sinir sisteminde bulunur.



27

Serotonin reseptör sınıflaması ve reseptörleri etkileyen ilaçlar

- 7 ana reseptör tipi belirlenmiştir. Katyon kanalına bağlı olan 5-HT₃ dışında tümünün hücre içi etkileri G proteinlerine bağlıdır.

28

| | 5-HT _{1A} | 5-HT _{1B} | 5-HT _{1Da,b} | 5-HT _{1E} | 5-HT _{1F} | 5-HT _{1P} |
|--------------------------|--|---|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Yeri | Limbik sistem, hipotalamus, korteks, dorsal boynuz | Striatum, hipokampus, substantia nigra, globus pallidus | Korteks, striatum, dorsal boynuz | Korteks, putamen | Korteks, hipokampus | Enterik sinir sistemi |
| Sinaptik etkiler | Postsinaptik inhibisyon | Presinaptik otoreseptör | Presinaptik inhibisyon | | | |
| Davranışsal etkiler | Mizaç / emosyon, ağrı oluşumu | Lokomasyon, mizaç | Motor fonksiyon | | | |
| Reseptör sonrası etkiler | cAMP ↓ (G _i) | cAMP ↓ (G _i) | cAMP ↓ (G _i) | cAMP ↓ (G _i) | cAMP ↓ (G _i) | Yavaş EPSP (G _o) |
| Agonistler | Buspiron, LSD, 5-CT, 8-OH-DPAT | Bilinmiyor | Sumatriptan, 5-CT | Bilinmiyor | Bilinmiyor | 5-hidroksi-indalpin |
| Antagonistler | Metergolin, metiyotepin, sipiperon | Metergolin, metiyotepin | Metergolin, metiyotepin | Bilinmiyor | Bilinmiyor | Renzaprid |

29

| | 5-HT _{2A,B,C} | 5-HT ₃ | 5-HT ₄ | 5-HT _{5A,B} | 5-HT ₆ | 5-HT ₇ |
|--------------------------|---|---|---|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Yeri | Neokorteks (özellikle motor), limbik sistem, düz kas, iskelet kası. | Limbik sistem, area postrema, duyuşal ve enterik sinirler | Santral sinir sistemi ve enterik sinir sistemindeki nöronlar, düz kas | Hipokampus, korteks, serebellum | Putamen, nükleus kaudatus, korteks | Hipokampus, talamus, hipotalamus |
| Sinaptik etkiler | Yavaş postsinaptik eksitasyon | Hızlı postsinaptik eksitasyon | Nöronal eksitasyon, gastrointestinal motilite artışı | Bilinmiyor | Bilinmiyor | Bilinmiyor |
| Davranışsal etkiler | Davranışsal stereotip, mizaç, halusinasyonlar | Anksiyete, kusma | Bilinmiyor | Bilinmiyor | Bilinmiyor | Bilinmiyor |
| Reseptör sonrası etkiler | IP ₃ ve DAG (G _q) | lyon kanalı (Na ⁺ -K ⁺) | cAMP ↑ (G _s) | cAMP ↓ | cAMP ↑ (G _s) | cAMP ↑ (G _s) |
| Agonistler | LSD, DOB, α-metil-5-HT | 2-metil-5 HT fenibiganid | 5-metoksi-triptamin, metoklopramid, sisaprid | Bilinmiyor | Bilinmiyor | 5-CT, LSD, 8-OH-DPAT, sumatriptan |
| Antagonistler | Ketanserlin, siproheptadin, pizotifen, metiserjit, SB204741, mesulerjin | Ondansetron | GR113808, SB207266 | Bilinmiyor | Klozapin | Klozapin, metiyotepin, sipiperon |

30

5-HT₁-reseptörleri

- **5-HT₁**-reseptörleri genelde beyinde bulunur ve presinaptik inhibisyon yapıp adenilat siklazı inhibe ederler. Korteks ve amigdala da yayılmışlardır ve anksiyete ve depresyon tedavisinde çok önemlidirler.
- 5-HT_{1A} mizaç ve davranışla ilişkilidir. Anksiyolitik etkili **buspiron** 5-HT_{1A}-agonistidir.
- 5-HT_{1D} beyin kan damarlarında bulunur. Migren fizyopatolojisinde önemlidir ve vazokonstriksiyondan sorumludur. 5-HT_{1D}-reseptör agonistleri olan **sumatriptan, eletriptan, almotriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan** ve **zolmitriptan** migren tedavisinde kullanılırlar.
- 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F} ve 5-HT_{1P} reseptörlerinin rolleri henüz kesin değildir.

31

5-HT₂-reseptörleri

- **5-HT₂** periferde daha çok bulunur. Fosfolipaz C, inozitol fosfat yoluyla etkisini gösterir. Düz kaslar ve trombositler üzerinde etkilidir. Fizyolojik durumlarda 5-HT₂'nin rolü azdır fakat astım veya vasküler trombüs gibi patolojik durumlarda rolü vardır. Santral sinir sisteminde halusinojenik etkiden sorumludur. **LSD** uygulaması ile 5-HT_{2A}'nın davranış üzerine etkileri gözlenir.
- 5-HT₂-reseptör antagonistleri, **dihidroergotamin, ketotifen, pizotifen, metiserjit, siproheptadin** ve **ketanserin** klasik serotonin antagonistleridir. Bu ilaçlar α -adrenoreseptör ve histamin reseptörleri üzerine de etkilidir. Dihidroergotamin ve metiserjit ergot alkaloididir, migren tedavisinde kullanılırlar. Ketotifen ise astımda kullanılır.

32

5-HT₃-reseptörleri

- **5-HT₃**'ün periferde nosiseptif aferentler, enterik nöronlar ve santral sinir sisteminde eksitatuvar etkileri vardır. 5-HT₃-reseptörü beyinde, kusma (area postrema'da kusma refleksiyle ilişkili etkileriyle), davranış, heyecan, uyku, uyanıklık, duyuusal yollar, vücut sıcaklığı kontrolünden sorumludur.
- 5-HT₃-reseptör antagonistleri **ondansetron**, **granisetron** ve **tropisetron** özellikle kanser kemoterapisinde antiemetik olarak kullanılırlar.
- Metoklopramid de 5-HT₃-reseptör antagonistidir.

33

5-HT₄-reseptörleri

- **5-HT₄**, 5-HT₃'ün bir alt grubu olarak da kabul edilebilir. Beyin, gastrointestinal sistem, safra kesesi ve kalpte bulunur. Adenilat siklazı artırarak etki eder. 5-HT₄-agonistleri **metoklopramid** ve **sisaprid** gastrointestinal sistem hastalıklarında (antiemetik olarak ve gastrointestinal sistem motilitesini arttırmak yani prokinetik etkileri için) kullanılır. Her ikisi de kolinomimetik etkilidir.
- Metoklopramid aynı zamanda santral etkili dopamin ve 5-HT₃-reseptör antagonistidir.

34

SSRI

- Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) **fluoksetin**, **fluvoksamin**, **paroksetin** ve **sertralin** antidepresan olarak kullanılırlar.

35

Serotoninin farmakolojik etkileri I

- **GİS:** Düz kasta bulunan 5-HT₂ reseptörlerini uyararak gastrointestinal sistem tonusunu ve motilitesini artırır.
- Ayrıca enterik sinir sisteminde bulunan 5-HT₄ reseptörlerini uyararak asetilkolin salınımını artırır; bu da prokinetik etkilerine katkıda bulunur.

36

Serotoninin farmakolojik etkileri II

- Uterus ve bronş düz kasını kasar
- Serotonin büyük arter ve venlerde genellikle vazokonstriksiyon yapar. Bu etki 5-HT_{2A} aracılığıdır. 5-HT₁ aracılığıyla ise endotelden NO salgılanmasını artırarak vazodilatasyon yapar.
- Serotonin intravenöz uygulanırsa kan basıncı önce, büyük damarların konstriksiyonuna bağlı artar, ardından arterioler dilatasyona bağlı azalır (Bezold-Jarisch refleksi).

37

Serotoninin farmakolojik etkileri III

- 5-HT_{2A}-reseptörü aracılığıyla trombosit agregasyonu sağlar.
- 5-HT₃-reseptörü aracılığıyla ağrı duyumunu sağlar. Deriye enjekte edildiğinde ağrı oluşur.
- Santral sinir sisteminde önemli bir transmitterdir. Santral sinir sistemindeki etkileri karmaşıktır. Bazı nöronları uyarıp bazılarını ise inhibe eder. Bazı önemli antipsikotik ve antidepresan ilaçlar etkilerini serotonin üzerinden gösterirler.

38

Serotoninin farmakolojik etkileri IV

- İskelet kası membranında 5-HT₂-reseptörleri bulunur. Buradaki rolü bilinmemektedir, ancak hayvan modellerinde 5-HT₂-agonistleri **malign hipertermi** oluşturabilmektedir.
- **Serotonin sendromu:** Serotonin aktivitesini değiştiren iki ilacın birlikte alınmasıyla gerçekleşen, malign hipertermiye benzeyen ve hayati tehlike yaratan bir durumdur.

39

Ergot alkaloidleri

- Ergot alkaloidleri, tahıllarda özellikle çavdarda üreyen ve kontamine etiği besinleri yiyen kişilerde ergotizme (halusinasyonlar, demans, vazospazm sonucu gangren, hamilelerde uterus spazmı sonucu düşük yapma) yol açan, *Claviceps purpurea* mantarında bulunmaktadır.
- Hepsinde ortak olarak tetrasiklik ergolin çekirdeği vardır. 6-metil ergolin (metergolin), liserjik asit, liserjik asit dietilamin (LSD), ergonomin ve metiserjit amin yapıda; ergotamin, ergokriptin ve bromokriptin ise peptit yapıdadır.
- Bazıları non selektif olarak serotonin reseptörlerini etkilerler.

40

Ergot alkaloidlerinin etkileri

- Etkilerinin çoğu serotoninerjik, α -adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler aracılığıdır. Hepsi düz kası stimüle eder, bazıları rölatif olarak damar düz kasına (örn. ergotamin, dihidroergotamin), bazıları ise uterus kasına (örn. ergonovin) spesifiktir.
- **Ergotamin ve dihidroergotamin:** α -adrenerjik reseptörlere hem antagonist hem de parsiyel agonistlerdir. Ergotamin deney hayvanlarına enjekte edildiğinde α -adrenerjik reseptör aktivasyonu ile vazokonstriksiyon oluşturup kan basıncını artırır.
- **Bromokriptin:** Özellikle santral sinir sisteminde dopamin reseptör agonistidir.
- **Metiserjit:** 5-HT₂-reseptör antagonistidir.
- **Ergotamin ve dihidroergotamin:** Selektif olarak 5-HT₁-reseptörüne etkilidirler.

41

Ergot alkaloidlerinin klinik kullanımları

- **Ergotamin ve dihidroergotamin** yalnızca analjeziğe cevap vermeyen migrende kullanılır, ancak kendileri de baş ağrısı yapabilirler. **Metiserjit** migren profilaksisi yanı sıra karsinoid tümörün semptomatik tedavisinde kullanılır.
- **Bromokriptin** hiperprolaktinemi ve Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılır. **Kabergolin** de bromokriptine benzer etkili bir ergot alkaloididir.
- **Ergonovin** (diğer adları metilergonovin, ergometrin, metilergometrin) uterus kasıcı etkileriyle postpartum hemorajilerin tedavisinde İM yolla kullanılır. Ayrıca, koroner vazokonstriksiyon yaptığı için, koroner anjiyografi esnasında uygulanırsa variant anjina tanısı konmasında yardımcı olur.
- **Dihidroergotoksin** (etansülfonat), dihidroergokriptin, dihidroergokristin ve dihidroergokornin karışımıdır; işe yaradığına dair sağlam kanıt olmasa da senil serebral yetmezlik durumlarında kullanılmıştır.

42

Teşekkürler

43