

## ANKSİYOLİTİKLERİN ETKİ MEKANİZMASI

Rüştü Onur

Stresin insan üzerindeki zararlı etkilerini, sıkıntılı, gerilim, anksiyete ve disfori gibi duyguları azaltan veya ortadan kaldıran çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır.

İlk olarak bu amaçla kullanılan madde etil alkoldür. Daha sonra brom tuzları, paraldehid, kloral hidrat ve 1900'lerden itibaren de barbitüratlar kullanılmıştır. Tolerans ve fiziksel bağımlılık oluşturma özelliklerinin yüksek olması, ilaç kesilmesini takiben tehlikeli ve öldürücü yoksunluk sendromlarına yol açmaları, güvenlik sınırlarının darlığı ve suistimal edilme potansiyelleri barbitüratların en önemli sakıncalarıdır. 1960 yılında klordiyazepoksid ve daha sonraları diğer benzodiazepinlerin bulunması ile sedatif -hipnotik etkili ilaçların anksiyolitik olarak kullanılmaları son derece azalmıştır. Bu gün anksiyolitik veya trankilizan etkili ilaçlar olarak genellikle benzodiazepinleri kabul etmekteyiz. Antianksiyetik benzodiazepin türeplerinden en sık olarak kullanılanları klordiyazepoksid, diyazepam, oksazepam, klorazepat, klorazepam, prazepam, alpra zolam ve halazepamdır.

Benzodiazepinler ile ilgili olarak yapılan davranışsal, biyokimyasal ve fizyolojik çalışmalar bu ilaçların farmakolojik etkilerini beyindeki en yaygın inhibitör mediyatör olan GABA ile etkileşmek suretiyle meydana getirdiklerini göstermişlerdir. Benzodiazepinlerin etki yapabilmeleri için ortamdaki GABA'nın yeterli konsantrasyonda bulunması gereklidir. GABA konsantrasyonunun artması ile benzodiazepinlerin etkinliği artar. Benzodiazepinler GABA'nın salıverilmesini artırmazlar, GABA "uptake"ini değiştirmezler ve GABA metabolizmasında herhangi bir değişiklik meydana getirmezler. Benzodiazepinler nöronlarda kendilerine spesifik benzodiazepin reseptörlerine çok yüksek affinite ile bağlanırlar. Beyindeki benzodiazepin reseptörleri özellikle oksipital kortekste, hipokampusta, serebellar kortekste ve amig dalada bulunur. Bu reseptörler stratum, globus pallidum, talamus, hipotalamus ve limbik sistemde orta derecede yoğunluğa sahiptir. Benzodiazepin reseptörlerinin doğal "ligand"ı henüz kesin olarak saptanmamıştır. Benzodiazepinler GABA etkilerini GABA-reseptör kompleksi üzerinde kendilerine spesifik bir bağlanma noktasına bağlanmak suretiyle potansiyalize ederler(1) GABA reseptörle rininiki alt tipi vardır. GABA-A ve GABA-B. GABA reseptörlerinde "muscimol" etkili bir agonist ve bicuculin kompetitif bir antagonisttir. Bu reseptörlere GABA bağlanan benzodiazepinler, barbitüratlar ve bazı steroidler atınırlar. GABA-B reseptörlerinin agonisti baklofendir ve GABA'nın bu GABA-reseptörlere bağlanmasını benzodiazepinler etkilemezler (13).

Nöronal membranlarda klörür kanalının açılması (Cl<sup>-</sup> kondüktansının artması) GABA'nın inhibitör etki mekanizmasının esasıdır (4). Santral sinir sisteminde sinapsların yaklaşık 1/3'ü GABA-erjik sinapslardır ve santral sinir sistemindeki nöronların çok büyük kısmı GABA erjik input alırlar.

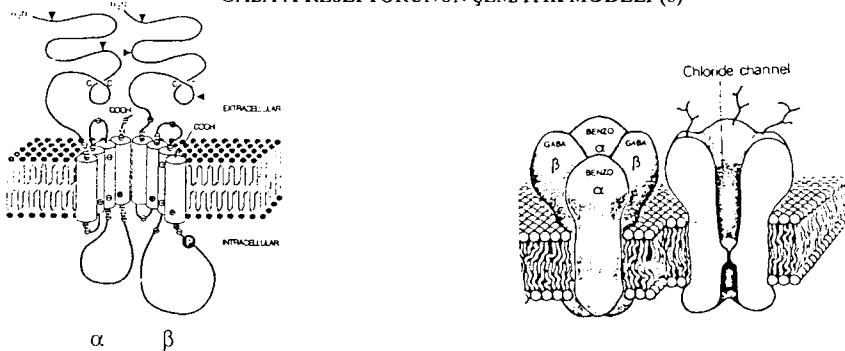
GABA reseptörü nöronal membran üzerinde yer alan kompleks bir glikoprotein yapısı üzerinde bulunur. Farmakolojik ve ligand bağlama çalışmaları bu reseptör üzerinde en az 5 ayrı bağlanma noktası bulunduğunu göstermiştir (5). Bu bağlanma noktaları şunlardır.

## GABA-A RESEPTÖRÜNÜN BAĞLANMA NOKTALARI

- 1.GABA agonist/antagonist bağlanma noktası
- 2.Benzodiazepin bağlanma noktası
- 3.Pikrotoksin bağlanma noktası
- 4.Depresan bağlanma noktası
- 5.Kanaldan geçen anyonların bağlandıkları nokta

2 No.lu benzodiazepin bağlanma noktasına anksiyolitik agonistler ve anksiyojenik maddeler (invers agonistler) bağlanırlar. 3 No.lu pikrotoksin ve t-butillsiklofosforotiyonat gibi maddeler bağlanarak GABA'nın aktive ettiği kanalın kapanmasına neden olurlar (6). Depresan bağlanma noktasına barbitüratlar ve diğer santral sinir sistemi depresanları bağlanırlar ve GABA'nın aktive ettiği kanalın açık kalma süresini uzatırlar (7). Bu bölgeye bazı steroidler ve propnidid gibi anestezipler de bağlanırlar. Bağlanma noktalarına bağlanan çeşitli ligandlar allosterik olarak diğer ligandlarla da etkileşirler.

## GABA-A RESEPTÖRÜNÜN ŞEMATİK MODELİ (8)



GABA-/Benzodiyazepin reseptör kompleksi nöron membranı üzerinde 2 alfa ve 2  $\beta$  subünitesinin birleşmesinden oluşan tetramerik bir yapıya sahiptir. ve ortasında klörür iyonlarının geçtiği iyonfor yer alır. Herbir subünitede membranı geçerek yerleşen heliksfer silindir şeklinde gösterilmiştir (8). Benzodiyazepin reseptörü, GABA reseptörü ve klörür iyonoforu üçlü bir kompleks oluşturur. GABA ve barbitürat reseptörleri beta subünitesinde, benzodiyazepin reseptörleri ise alfa subünitesinde yer alır. Benzodiyazepinler GABA reseptörlerinin GABA'ya afinitesini artırır. Karşılıklı olarak GABA reseptörlerinin aktivasyonu da benzodiyazepin reseptörlerinin afinitesini artırır. Ayrıca GABA modulin adı verilen bir protein de kompleksin yapısına katılır. Bu protein GABA modelini deaktive eder ve GABA reseptörü üzerindeki inhibe edici etkiyi ortadan kaldırarak indirekt yolla GABA reseptörünü aktive eder. Benzodiyazepin etkisi ile klörür kanallarının açılma frekansını artırır. Ancak bu etkinin meydana gelebilmesi için ortamda yeterli konsantrasyonda GABA bulunması gereklidir. Bu bakımdan barbitüratlardan farklılık gösterirler. Barbitüratlar hem benzodiyazepinler gibi GABA reseptörünün afinitesini artırır hem de direkt olarak klörür kondüktansının artması nöronda hiperpolarizasyona ve eksitabilitede azalmaya neden olurlar. Klörür kondüktansının artması nöronda hiperpolarizasyona ve eksitabilitede azalmaya neden olur.

Yukarıda bahsedilen mekanizmalar benzodiyazepinlerin santral sinir sistemindeki depresif etkilerini kısmen açıklar. Ayrıca da anksiyolitik etkilerini açıklamakta fazla yararlı değildir. Belki bunun nedeni anksiyetemin nasıl oluştuğunu tam olarak bilmememizden kaynaklanmaktadır. Benzodiyazepin reseptörlerine bağlandıkları ve reseptör aktivasyonuna neden oldukları halde konvülsan ve anksiyojenik etki yapan benzodiyazepin türevleri vardır. Bunlara invers agonistler denir. Beta-Karbolin-3-karboksilat esterleri olan bu maddelerin etkisi ile deney hayvanlarında insandaki anksiyeteye benzer bir durum meydana gelmiştir. Benzodiyazepin reseptörünün endojen agonist ligandının beta-karbolinlere benzeyen bir madde olabileceği sanılmaktadır. Bu tip endojen bir madde insanda anksiyeteye neden olabilir ve benzodiyazepinler de bu liganda ters yönde etki yaparak GABA-A reseptörü aracılığıyla klörür kondüktansını artırmak suretiyle anksiyolitik etki yapıyor olabilirler.

#### KAYNAKLAR:

- 1-Olsen, R.W. Drug interactions at GABA receptor-ionophore complex. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1982, 22, 245-277.
- 2-Nicoll, R.A. The coupling of neurotransmitter receptors ion channels in the brain. *Science*, 1988, 241, 545-551.
- 3-Price, G.W., and Bowary, N.G. GABA A and GABA B receptor site distribution: an overview. *ISI Atlas of Science: Pharmacology*, Vol.2. Institute for Scientific Information. Philadelphia, 1988, pp. 136-140.
- 4-Simmonds, M.A. Actions and interactions of GABA and benzodiazepines. Ed.N.G. Bowery, Raven Press, New York. 1984, 27-41.
- 5-Olsen, R.V. and Venter, J.C. Ed. Benzodiazepine/GABA receptors and chloride channels: structure and functional properties. 1986, Alan R. Liss New York.
- 6-Mc Donald, R.L., Twyman, R.L., Twyman, R.E., Rogers, C.J., and Weddle M.G. Pentobarbital regulation of the kinetic properties of GABA receptor chloride channels. *Chloride Channels and Their Modulation by Neurotransmitters and Drugs*. pp. 61-73. Ed. Biggio, G and Costa, E. 1988, Raven Press, New York.
- 7-Harrison, N. L., David Lange, G., and Barker, J.L. Pre- and Post-synaptic Aspects of GABA-Mediated Synaptic Inhibition in Cultured Rat Hippocampal Neurons. *Chloride Channels and Their Modulation by Neurotransmitters and Drugs*. pp.1 73-85. Ed. Biggio, G and Costa, E. 1988, Raven Press, New York.
- 8-Barnard, E., and Seeburg, P.H. Structural Basis of GABA-Activated Chloride Channel: Molecular Biology and Molecular Electrophysiology. *Chloride Channels and Their Modulation by Neurotransmitters and Drugs*. pp. 1-19. Ed. Biggio, G and Costa, E. 1988, Raven Press, New York.