

SEROTONERJİK İLAÇLARA **

GENEL BİR BAKIŞ

Dr. İsmail ÇİFTER *

ÖZET

10 yılı aşkın bir sürede ham anksiyete hem de depresif bozuklukların ortaya çıkışında serotonin sisteminin rolüne ilişkin artan bir ilgi vardır. Araştırmalar serotonin veya noradrenerjik sistemlerde geri alım blokajı için selektif terapistik bileşiklerin elde edilmesini sağlamıştır. Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SGI) panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, depresyon bozuklukları, madde kötüye kullanımı bozukluklarının tedavisinde etkili oldukları gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Serotonin geri alım inhibitörleri, depresyon.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 3:1-2, (58-64) 1993

SUMMARY

Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors: An Overview

Over the past decade there has been a crescendo of interest in the role of the serotonin system in mediating both anxiety and depressive disorders. Researchs has provided therapeutic compounds that are selective for re-uptake blockade in the serotonin or noradrenergic systems. The selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) have demonstrated their effectivity in the treatment of depression and obsessive-compulsive disorder, panic disorder and substance abuse disorder.

Key Words: Serotonin reuptake Inhibitors (SSRIs), depression.

Bull. Clin. Psychopharm. 3:1-2, (58-64), 1993.

GİRİŞ

Duygudurum bozukluklarının tedavilerinde durmadan yeni bir takım antidepresan ilaçlar arayışı içinde bulunuyoruz. Bunun da nedeni birçok antidepresan ilaçlara sahip olmamıza rağmen yine de bu alanda ideal bir ilacın bulunamamış olmasıdır. 1950'li yıllarda trisiklik antidepresanların bulunmasından sonra bu ilaçların yan etkilerini azaltma ve etkinliğini en üst düzeye çıkarmak için ilaç endüstrisi bu ilaçların yapı ve profillerini değiştirmek için büyük araştırmalar yapmaktadır.

Trisiklik ilaçlar depresyonlu hastaların %80'inde etkili olmakla birlikte bu ilaçların bir takım farmakolojik özelliklerinden dolayı kullanımları güç ve riskli ilaçlar olarak görülmektedir. Örneğin, bu ilaçların kardiyovasküler toksik etkileri oldukça önemlidir, çünkü bu türü yan etkilere bağlı ölümler oldukça sık görülmektedir.

Monosiklik, bisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar geliştirilmiş ve çok yakın yıllarda da daha yeni 5-HT yani serotonin geri alım blokajı tedavi alanına girmiştir. Bu ilaçların bir kısmının da ciddi yan etkileri görülmüştür. Örneğin, mianserin hidroklorid agrunalozitoza neden olmakta ve bir 5-HT geri alım blokajı olan ve halen piyasadan çekilmiş olan zimelidine'nin nörotoksik yan etkileri bulunmaktadır.

Son yıllarda nörotransmitter reseptörleri moleküler biyolojide yeni yürütülmekte olan araştırmaların odak noktasını oluşturmaktadır ve bu araştırmalar gelecek için umut vermektedir. Önceleri basit bir kavram olarak ileri sürülen veya ortaya atılan nörotransmisyonun, araştırmalar sonucu elde edilen bulgulardan sonra çok daha fazla karmaşık ve dinamik olduğu anlaşılmıştır. nörotransmitter reseptörlerinin çoğu mutatsiyonla ilişkili özelliklerle karakterizedir fakat oldukça fazla intrafamilyal heterogonesite belirgindir. En iyi çalışılan nörotransmitterlerden bir tanesi serotonindir. Major depresyonda, obsesyonel hastalıkta ve anksiyete bozukluklarında santral bir serotonerjik sistem fonksiyon bozukluğu bulunduğunu gösteren güçlü bulgular vardır. Aynı biçimde panik, yeme bozuklukları ve migrende 5-HT reseptör fonksiyon bozukluğu olduğuna ait

* Psikiyatri Profesörü , Gazi Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri ABD Başkanı ve Gazi Üniversitesi Rektör Yardımcısı

(**) Bu makale, Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-III "Serotonin ve Davranış" Uluslararası Katılımlı Sempozyum (21-22 Nisan 1993, GATA İstanbul) da sunulmuştur.

bulgular da vardır. Benzer biçimde bir serotoninerjik sistem değişikliğinin hayvan ve insanlarda suicidal ve impülsif agressif beheyvor eğilimleri ile birlikte olduğu görülmektedir.

5-HT'ne ait reseptörlerin subtipleri de belirlenmiştir (1).

5-HT 1 A Bunun alt tipleri; insan frontal korteksinde ve hipokampusda

5-HT 1 B İnsanda değil

5-HT 1 C İnsan beyin korteksinde chrioid pleksusunda

5-HT 1 D

5-HT 2 (A ve B) 5HT2 reseptörleri insan beyninde korteks ve hipokampusda fazlaca bulunup; nöronal depolarizasyon, düz adele kontraksiyonu, platelet agregasyonu husule getirir. 5HT için eksitator etkisi vardır.

5-HT3 insan beyinde olup olmadığı bilinmiyor

5-HT 4

5-HT 1 reseptörlerinin fonksiyonları tam belirgin değildir. 5 HT fonksiyonu üzerine inhibitör etkisinden bahsedilmektedir.

5-HT 1 A reseptörlerinin uyanılması raphe nükleuslarının ateşlenmesini inhibe etmektedir.

Bu reseptörlerin herbiri diğeri ile etkileşim içinde bulunur ve bunların çok fazla etkileri vardır. Bundan dolayı her bir reseptör subtipi ile ilgili özel klinik fonksiyonları belirlemede güçlükler görülmektedir. Anksiyete ve depresyon gibi belirli bir kısım durumlarda bu farklı 5-HT reseptörlerinin bir kaç söz konusu olabilir.

Moleküler biyolojide anksiyolitikler, antidepresanlar ve antipsikotik ajanları içine alan önemli psikoterapötik ajanlar için hedef olarak seçilen nörotransmisyon reseptörleri üzerine odaklanan yoğun bir dikkat harcanmaktadır. Daha fazladan yapılan araştırmalarda psikiyatrik bozuklukların etiyoloji ve patofizyolojilerinde transmitter sistemlerinin olası rolleri aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

Serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) santral sinir sisteminde tanınmakta olan bir moleküldür. 5-HT sentezinin veya fonksiyonunun depresyonlu hastaların beyinlerinde azaldığı bildirilmektedir. Affektif bozuklukların çeşitli biçimlerinde ilaçların ve elektrokonvülf terapinin 5-HT fonksiyonu üzerine açık biçimde etkili olduğuna ait hayvan çalışmalarından doğrudan, insan çalışmalarından da dolaylı elde edilen bulgular vardır.

5-HT fonksiyonu karmaşıktır. Pons/medulla içinde raphe nükleuslarından çıkan ve beyinde birçok

alanlara yayılan ve aşağı doğru spinal kordona doğru giden birkaç anatomikman farklı 5-HT traktüsü ve en aşağı, yukarıda belirttiğimiz şekilde 7 tane farklı 5-HT reseptör alt tipi vardır.

5-HT nöronundaki fonksiyon ve bundan ortaya çıkan 5-HT'nin etkisinin her hususunu kontrol eden duyarlı mekanizmalar vardır. Psikolojik, kognitif, sensoriyel, otonomik, nöroendokrin ve heyecansal fonksiyonlarda işe karışan, birçok beyin alanlarını etkileyen 5-HT'nin birçok yönü vardır.

Paroxetine gibi 5-HT için selektif ilaçlar tarafından gerialımın inhibisyonunun 5-HT sistemleri ve fonksiyonu üzerine, 5-HT ile karşılıklı etkileşim içinde olan diğer nörotransmitterler üzerine akut ve kronik önemli etkileri vardır. selektif ve selektif olmayan monoamin uptake'ni bolke eden ajanlar, monoaminoksidaz inhibitörleri, lithium ve elektrokonvülf tedavi 5-HT fonksiyonunu etkiler ve affektif hastalığın çeşitli yönleri üzerine etkili olabilir (2).

Serotonin (5-HT) Amin ve arkadaşları tarafından 1954 yılında beyinde bulunduğu keşfedilmiştir. Post-sinaptik yerlere yakın veya uzak bulunan reseptörler üzerine etki yapan, nöronal aktivite ile ortaya çıkan ve beyin içindeki bilinen birçok moleküllerden bir tanesidir (3). Bu nörotransmitterin etkisi 5-HT1A veya 5-HT3 reseptörlerinin aktivasyonundan ortaya çıkan hiperpolarizasyonla görüldüğü gibi hızlı olabilir veya 5-HT1A reseptörünün uyanılması ile adenilat siklaz aktivitesinin inhibisyonu ile olduğu gibi yavaş olabilir.

Beynin aynı alanını innerve eden 5-HT nöronları arasında farklılıklar bulunabilir. 5-HT nöronları arasındaki anatomik, farmakolojik ve biyosimik farklılık 5-HT nöronal sistemlerinin etkilerinin farklı biçimde olmasına; psikolojik, kognitif, sensoriyel, heyecansal, otonomik ve nöroendokrin fonksiyonlarda işe karışan beyin birçok alanlarında bulunuşları ile ilgili olabilir. Bu yüzden 5-HT fonksiyonunu etkileyen ilaçlar ruhsal bozuklukların değişik tiplerinde etkili olurlar. Örneğin, manik-depresif hastalık, anksiyete, obsesyonel durumlar, alkolizm, yeme bozuklukları, Alzheimer hastalığı, aggressivite ve belki de skizofrenide (daha henüz ispatlanmamıştır) etkili olabilmektedir.

Ruhsal hastalıklarda özellikle depresyonda 5-HT fonksiyonu anormaldir. Teorik olarak, ilaçlar beyin 5-HT birincil anormalliği üzerine etki yapmadan beyin 5-HT fonksiyonu üzerine etkili olabilir, tıpkı diüretiklerin kalbe etki yapmadan böbreğe etki yaparak kalp yetmezliğinde etkili olmaları gibi. Beyindeki 5-HT fonksiyonunun depresyonlu hastalarda anormal olduğuna ait dolaylı da olsa bir kısım bulgular vardır. Beyin 5-HT'nin ilk prekürsörü L-TRiptofan diyetik bir

aminoasiddir. Bu madde kandan beyne girer, 5-hidroksitriptofan biçimine hidroksile olur, bu da dekarboksilasyona uğrayarak 5-HT'ye dönüşür. 5-HT nöronları triptofan hidroksilaz içerir, bu şekilde 5-HT nöronlarının 5-HT sentezine izin verir. Psikolojik durumlarda bu enzim substratı olan triptofanla doymuş hale gelmez ve böylece 5-HT fonksiyon eksikliğinin olası bir nedeni beyin için gerekli triptofan yoksunluğunun ortaya çıkmasıdır. Birçok araştırmalar rağmen, elde edilen araştırma sonuçlarını yorumlamak güçtür. Triptofan plazmadaki albümine bağlanır ve nöron içine taşınan serbest fraksiyon total plazma triptofanının ortalama %10-20'si kadardır. Metodolojik farklılıklara ait varyasyonlardan ayrı olarak, serbest ve bağlı plazma triptofan düzeyleri beslenme, serbest yağ aisteli düzeyleri, kortizol üretimi ve diğer triptofan metabolik yollarının aktivitesi gibi birçok faktörlerle etkilenebilir. Bunlar ikincil olarak da depressif durumla değişmiş olabilir.

Depresif hastaların beyinlerinde, triptofanın anormal 5-HT fonksiyonunun veya depresyonun birincil bir nedeni olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, akut durumlar altında duygudurum bozukluklarında beyin içinde triptofanın transportu ile ilgili bozukluklar ve düşük plazma triptofan düzeyleri söz konusu olabilir. Depresif hastalıkta plazma triptofan düzeyinin tayin edilememesinden dolayı depresif durumda önemi olmadığı konusunda ihtiyatlı olmalıdır.

Beyin 5-HT turnover'ının bir indeksi olarak serebrospinal sıvı da 5-HIAA düzeyi birçok gruplarda ölçülmüştür. Depresyonlu hastalarda normal 5-HIAA düzeyleri yanı sıra bir kısmında da azalmış 5-HIAA düzeyleri olduğu bildirilmiştir (4). 5-HIAA düzeylerinin düşük olduğu, bu hastaların bir alt grubunda depresyonun şiddetinin 5-HIAA konsantrasyonunun azalmasına paralel olarak arttığı gösterilmiştir. Bu hastalarda suid girişimlerinde bir artış da gözlenmiştir.

Serebrospinal sıvıdan 5-HIAA'nin transportunu bloke eden probenecid verilerek suretiyle insanda 5-HT turnover'u ile ilgili dinamik çalışmalar yapılmıştır. Bu, serebrospinal sıvıda 5-HIAA'nin düzeyini yükseltir ve bunun sonucu 5-HT'nin ortalama turnover hızında artma olabilir. Probenecid kullanımından sonra serebrospinal sıvıdaki 5-HIAA'nin depresyonlu kişilerde normal kişilerden daha az yükselmiş olduğu saptanmıştır. Bu durum 5-HT sentezinin depresyonlu hastaların beyinlerinde azalması olduğunu gösteriyor olarak yorumlanmaktadır (4).

İntihar etmiş depresyonlu hastaların beyinlerinde 5-HT ölçülmüştür. Depresyonu olan ve intihar etmiş birçok hastaların beyinlerinde 5-HT konsantrasyonunda azalma saptanırken, diğer bir kısmında bu bulgu

desteklenmemiştir.

Aynı biçimde intihar etmiş hastaların beyinlerindeki 5-HT ölçülmüştür. Depresyonu olan ve intihar etmiş birçok hastaların beyinlerinde 5-HT konsantrasyonunda azalma saptanırken, diğer bir kısmında bu bulgu desteklenmemiştir.

Aynı biçimde intihar etmiş hastaların beyinlerindeki 5-HT reseptörlerinin sayısı ve affinitesi de incelenmiştir. İntihar edenlerin beyinlerinde imipramin bağlanma yerlerinin sayısında azalma olduğu gösterilmiş fakat elde edilen bu bulguların çok komplike olduğu ifade edilmiştir. İntihar edenlerin frontal korteksinde 5-HT₂'de bir artma bulunmasına karşılık 5-HT₁ reseptörlerinde herhangi bir artma gözlenmemiştir (5).

İnsanlarda 5-HT fonksiyonunu araştırmak için kan trombositleri kullanılmıştır. Bu hücreler 5-HT nöronlarında bulunanlara benzer 5-HT mekanizmalarına ve fonksiyonların bir kısmına sahiptir. Depresyonlu hastalarda trombositler içine 5-HT uptake'i azalması olarak bulunmuştur.

Son yıllarda, anksiyete bozukluklarının nörobiyolojik etiyojisini ve antianksiyete ilaçlarının etki mekanizmasının anlaşılması için düzenlenmiş oldukça fazla araştırma vardır. Klinik araştırmaların çoğu anksiyete bozukluklarının orijin ve tedavilerinde işin içine karışan noradrenerjik nöronal sistemlerin fonksiyon bozuklukları üzerine odaklaşmıştır. Bununla birlikte serotonin fonksiyonundaki değişikliklerin anksiyetenin ortaya çıkması ve antianksiyete tedavilerinin terapötik etkililiği ile ilişkili olabileceğini gösteren bulgular da elde edilmiştir.

Anksiyete bozukluğu olan hastalarda antianksiyete ilaç tedavilerinden önce ve sonra yapılmış serotonin fonksiyonu ile ilgili araştırmalar çok az sayıdadır. Fenomenolojik yaklaşım, tedavi ve genetik araştırmalardan elde edilen bulgular panik anksiyete bozuklukları ve major depresyon arasında bir ilişki bulunduğunu telkin etmektedir. Preklinik ve klinik çalışmalar major depresyonu olan bir kısım hastalarda serotonin fonksiyonundaki anormallikleri ve antidepresan ilaçların serotoninin nöronal aktivitesi üzerine olan önemli etkilerini göstermiştir.

Charney ve Heninger (1986) antianksiyete ve antipaniik özellikleri olan alprazolamla tedaviden önce ve uzun süreli tedavi esnasında panik bozukluğu olan hastalarda serotonin fonksiyonunu incelemek için bir araştırma yürütmüşlerdir. Serotonin prekürsörü triptofanın intravenöz kullanılması ile prolaktin düzeyinde artma olup olmadığını araştırarak bunu santral serotonin fonksiyonunun bir indeksi olarak kullanmışlardır.

Araştırma sonuçları majör depresyonun tersine, serotonin fonksiyonunun panik bozukluğu olan hastalarda normal olabileceğini gösteren bulguları ortaya koymuştur. Alprazolamın antipanik etkisinin serotonin aktivitesi üzerindeki etkilerle yürümediği ileri sürülmüştür. Panik bozukluğu olan hastaların sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında serotonin prekürsörü triptofana prolaktin responslarının benzerlik gösterdiği, uzun süre alprozalamla etkili tedavinin bu repsonsu değiştirmede, bunun da serotonin fonksiyonunun panik anksiyete bozukluğunun etiyojoloji ve tedavisinde birincilo larak işin içine girmedeğini göstermekte olduğunu buldurmıştır (6).

Hayvan deneyleri serotonin (5-HT) içeren nöronların başlıca beyin sapı raphe nükleuslarında lokalize olduğunu göstermiştir. dorsal ve median nükleuslardan beyin sapının, spinal kordonun ve ön beyin çeşitli kısımlarına projeksiyonlar vardır. Kortek, hipotalamus, talamus, basal ganglionlar, substantia nigra, caudatus, putamen, amigdala, hippokampus, septum, tegmentum ve mammillr cisimciklerdeki nöronal strüktürler 5-HT nöronları ile innerve edilmişlerdir.

Lezyon husule getirilerek yapılan çalışmalar raphe nükleuslarının prefrontal korteks, spinal kordon, serebellum, rostral basal önbeyin, lateral hipotalamus ve habenular nükleuslardan input aldığını göstermektedir. Aynı şekilde noradrenerjik içerikli nöron sistemlerin panik bozukluğunun patogenezinde rol oynadığı, kemirici ve maymunlarda yapılan hayvan deneyleri beyinde başlıca noradrenalin içeren nükleusun yani Locus Coeruleus'un (LC) anksiyete ve korkuda işe karıştığı gösterilmiştir (9). İlginç olan bir başka husus da Locus Coeruleus'un dorsal raphe nükleusundan projeksiyonlar almasıdır. Buna ek olarak Locus Coeruleus noradrenalin nöronları kadar 5-HT hücre gövdelerini içermektedir. Locus Coeruleus ve raphe nükleusları arasında yalnız yakın bir anatomik ilişki olmakla kalmayıp ikisi arasında fonksiyonel bir ilişki de vardır. Locus Coeruleus raphe nükleusundan inhibitör input alır, bu da paraklorofenilalaninle ön tedavi yapılarak hafifletilebilir. Diğer yandan noradrenerjik fonksiyonun artırılması raphenükleuslarındaki 5-HT aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. NA ve 5-HT sistemleri arasındaki fonksiyonel ilişki anksiyete bozukluklarının sadece NA veya 5-HT fonksiyonu deyimleri içinde ifade edilmesinin olanaksız olduğu, NA ve 5-HT içeren nöronal sistemlerin birleşik dengesizliğinin anksiyete bozukluklarının patogenezinde önemli olduğunu düşünmenin daha doğru olacağı söylenmektedir.

Santral sinir sisteminde iki farklı NA-reseptörü vardır: 1. α -adrenoreseptörler ($\alpha 1$, $\alpha 2$. β - α adrenoreseptörler ($\beta 1$, $\beta 2$).

- $\alpha 2$ - adrenoreseptörlerinin LC'ün hücre bedninde (otoreseptör) ve NA nöronlarının terminalinde presinaptik bir lokalizasyonu olmakla birlikte postsinaptik olarak da husule gelir. NA dahil $\alpha 2$ subtipinin otoreseptörlerine etki yapan ajanlar sinir sonlarından NA çıkışını değiştirirler.

- $\alpha 2$ - reseptörlerinin aktivasyonu NA çıkış miktarında bir azalma husule getirir, halbuki $\alpha 2$ -reseptör antagonistlerin NA çıkışında bir artma husule getirir. Bundan dolayı sinir sonları ve LC nöronlarındaki $\alpha 2$ -reseptörleri beyin noradrenerjik aktivitesinin belirgin düzenleyici mekanizmalarını teşkil ederler.

- $\beta 1$ ve $\beta 2$ reseptörlerinin her ikisi santral sinir sisteminde ve sırayla kalp ve akciğerlerde de preiferik olarak bulunur ve daha çok postsinaptik olarak yerleşim gösterir. beyin kan damarları da $\beta 2$ reseptörleri içerir, $\beta 2$ reseptörleri belirgin biçimde kortekse laklidirler.

Alfa ve Beta Adrenoreseptörler Üzerine Etkili İlaçlar:

Alfa 1: Postsinaptik. Prazosin, seçici bir alfa 1-reseptör blokördür.

Alfa 2: Presinaptik. Klonidin, alfa 2-agonistidir.

Yohimbin, alfa2-antagonistidir.

Beta 1: Postsinaptik. Asebutol, atenolol, metaprolol seçici antagonistlerdir.

beta 2: Postsinaptik. Terbutalin ve salbumatol seçici agonistlerdir.

. Seçici olmayan beta-agonistler: Epinefrin ve norepinefrin

. Secici olmayan beta-antagonistler: Propranolol

. Serotonin, ağrı algısı, agresyon, bellek, iştah, termoregülasyon, kan basıncı kontrolü, kalp hızı, solunum, uyku ve uyanıklığın sağlanması gibi işlevlerde rol oynar.

- Trisiklik antidepressanlar presinaptik membran da 5-HT ve NA için "uptake" mekanizmalarını inhibe ederler.

- Trisikliklerin akut ve kronik kullanımları NA-erjik nörotransmisyon üzerine farklı etki gösterir.

- Akut olarak sinaptik aralıktaki kullanılabilir NA'de bir artış yapar, postsinaptik $\alpha 1$ ve $\beta 1$ stimulasyon olasılığında artış söz konusudur.

- Presinaptik olarak yerleşmiş olan α_2 -reseptörlerinin stimülasyonu NA çıkışını azaltır, uzun süreli trisiklik tedavisi santral postsinaptik β -reseptörlerinin dansitesini azaltır.

- Imipramin ve desipraminle kronik antidepresan tedavi α_2 -otoreseptörlerinin responsivitesinin azalmasına neden olur.

- Clomipramin ve selektif 5-HT uptake inhibitörü trazodonla tedaviden sonra α_2 -otoreseptörlerinin responsivitesinin azalmasına neden olur.

- Clomipramin ve selektif 5-HT uptake inhibitörü trazodonla tedaviden sonra α_2 -adrenoreseptörlerin desensitizasyonu gözlenmemiştir.

- Trisiklik antidepresanlar tarafından β -reseptörlerinin "down-regulasyonu" sağlıklı 5-HT nöronal sisteminin bulunmasını gerektirir.

- Raphe lezyonları kronik imipramin kullanımından sonra -reseptörlerinin down-regulasyonunu hafifletmektedir.

- NA uptake'ine ek olarak, trisiklikler keza 5-HT uptake'ni de etkiler.

- Trisiklikler ve MAOI'lerinin kronik kullanımı 5-HT2 reseptör yerlerinin sayısını azaltır, buna karşılık 5-HTA reseptörleri etkilenmeden kalır. Yalnız imipramin ve pargyline 5-HT1 bağlanmasında bir düşüşe neden olur, diğer antidepresanlar 5-HT1 reseptörlerine etki yapmazlar.

- Çoğu trisiklikler için postsinaptik 5-HT2 reseptörlerinin down-regulasyonu β -adrenojerik reseptörlerin down-regulasyonundan daha belirgindir.

- Diğer yandan santral α_2 -reseptörlerinin down-regulasyonu antipanik etkide 5-HT sistemlerinin rolüne ağırlık veren β -reseptörleri ile olandan daha çok belirgindir. Selektif yüksek affiniteli bir 5-HT2 reseptör antagonisti olan ritanserinin jeneralize anksiyete bozukluğunda etkili olduğu bildirilmekle birlikte, selektif olarak 5-HT2 reseptörlerinin down-regulasyonuna neden olur.

- Trisikliklerin 5-HT2 reseptörleri için yüksek bir affinitesi vardır. İki selektif 5-HT uptake inhibitörü olan alaproclate ve sitolopramin 5-HT2 reseptör antagonisti olan ritanserinin jeneralize anksiyete bozukluğunda etkili olduğu bildirilmekle birlikte, selektif olarak 5-HT2 reseptörlerinin down-regulasyonuna neden olur.

- Trisikliklerin 5-HT2 reseptörleri için yüksek bir affinitesi vardır. İki selektif 5-HT uptake inhibitörü olan alaproclate ve sitolopramin 5-HT2 reseptörlerini down-regulasyona uğratmadığı gösterilmiştir.

Özetle azalmış bir 5-HT reseptör duyarlılığı çeşitli ilaçların antipanik etkisini açıklayabilir. Buna ait elde edilen ilk bulgular 5-HT nörotransmisyonunu azaltan ilaçların jeneralize anksiyete bozukluğunun tedavisinde etkili olduğunu telkin etmektedir.

Farmakolojik olarak, serebros spinal sıvı ve metaklorofenilpiperazinle (mCPP) yapılan uyarıcı çalışmalar artmış 5-HT fonksiyonu obsesif-kompulsif bozukluklardaki (OCD) anti-obsesif ve anti-kompulsif etkililikle ilişkili olduğunu telkin etmektedir. Örneğin, mCPP kullanımından sonra CD hastaları daha sıkıntılı, daha depresif oluyor ve obsesif-kompulsif semptomlarda bir artış husule geliyor. bütün bu çalışmalr sonucunda 5-HT içeren nöronal sistemin anksiyete bozukluklarının, daha çok da panik bozukluğunun patogenezesinde önemli bir rol oynamış olabileceği üzerinde durulmaktadır. NA ve 5-HT reuptake'ni bloke eden antidepresan imipraminin panik nöbetlerinin şiddetinde bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. En son çalışmalar bu ilaçların antipanik etkilerinin noradrenerjik sistemler üzerine olan etkilerinden daha çok bunların 5-HT reuptake'ini inhiye etme özellikleri ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Örneğin 50 hasta üzerinde yapılan fluvoxamine ve clomipramine arasında karşılaştırılmalı çift-kör bir çalışmada (Boer, 1989) her iki ilacın da panik nöbetlerinin sayısında bir azalma yaptığı saptanmıştır. Bu bulgu da panik bozukluğunun patogenezesinde serotonerjik nöronal sistemlerin işe karıştığı hipotezini desteklemiştir. Araştırmacılar 5-HT uptake inhibitörleri kullanarak tedavinin ilk iki haftasından semptomatolojide geçici bir artış, tedavinin üçüncü haftasından sonra tedricen iyileşmenin ortaya çıktığını gözlemişlerdir. Antidepresanların kullanılmasından sonra semptomatolojideki başlangıçta görülen deteriyorasyonun aşırı duyarlı 5-HT reseptörlerinin uyarılması ile ortaya çıkmış olabileceğini, kronik kullanım sonucu postsinaptik 5-HT reseptörlerinin duyarlık ve sayılarında bir azalma olduğu ileri sürülmüştür. serotonerjik kontrol altında bulunan β -endorphin ve cortisol'ün her ikisi kontrollelele karşılaştırıldığında panik bozukluğu gösteren hastalarda büyük bir artış göstermiştir.

İlaçların beyin 5-HT fonksiyonuna olan etkileriyle ilişkili bir husus üzerinde durulmuştur. Birinci husus 5-HT blokerleri gibi ilaçların akut etkileri ve 5-HT fonksiyonunun bloke edilmesinin ani gösterileri, ikinci husus ise terapötik bir etki husule getirmede önemli faktör olarak kabul edilen, akut etkinin bir kronik respon-

sa dönüşmesi ile husule gelen nöroadaptif değişikliklerin bulunmasıdır.

Antidepresan tedavilerin hemen etkilerini göstermeden önce bir latent periyodun bulunması konusunda çok fazla görüş birliği vardır. Değişikliğin hemen husule gelmesine karşılık, bunun daha sonra belirginleştiği düşünülmektedir. Erken tedavi fazı esnasında nöroadaptif resposların husule geldiği ve bunun altında terapötik etkililik için farmakolojik mekanizmaların yattığı ileri sürülmektedir (2).

Trisiklik antidepresan monoamin uptake blokerleri 5-HT veya noradrenalinin sinaptik konsantrasyonlarını yükseltmek suretiyle akut etkilerini gösterirler. Fakat mianserin gibi atipik antidepresanlar monoamin uptake'ni bloke etmez ve monoamin uptake blokerleri ile görülen adaptif resposların pek çoğunu husule getirir. Atipik ajanların reseptörlerin akut blokajı ile adaptif resposları husule getirebildiği fakat bunun açıklanamadığı söylenmektedir.

Trisiklik antidepresanlar ve selektif 5-HT uptake blokerleri ile husule getirilen sinaptik aralıktaki 5-HT konsantrasyonlarındaki artma 5-HT reseptör fonksiyonunda gösterilebilir değişikliklere neden olur.

Post-sinaptik 5-HT_{1A} beheyoral sendromu üzerine ECT'nin etkileri bir parça karışıktır. Hipotermi husule getiren 8-hidroksi-dipropilamino- tetralin antidepresanlarla, MAOI'leri ile evvece ile muhtemelen tüm 5-HT aktivitesinin bir artışına neden olan raphe nukleuslarındaki 5-HT hücre gövdeleri üzerinhe 5-HT_{1A} inhibitör otoreseptörününün fonksiyonunun down-regulasyonundan dolayı hafifletilir. Farelerde baş silkinme muhtemelen 5-HT₂ reseptörleri ile yürür. Bu respos antidepresanların ve MAOI'lerinin kronik kullanımını ile azalır ve ECT ile artar.

Lithium ilginç bir ilaçtır. Kronik kullanıldığı zaman kemiricilerde 5-HT fonksiyonu üzerine çok fazla etki yapar. 5-HT beheyoral sendromda postsinaptik 5-HT_{1A} duyarlığında açık bir artış, 5-HT_{1A} hücre bedeni otoreseptör fonksiyonu resposlarında bir hafifleme ve farelerde 5-HT₂'nin işe karıştığı baş silkinmesinde bir azalma yapar.

Norotrasmitter etkileşimler önemlidir ve karmaşıktır, nörotasmitte sistemler ilaç etkilerinde işe karıştığından dolayı tüm bu vakalarda 5-HT'yi yalnız başına ele almak hatalı olabilir. Bu etkileşimler ilaç etkileri yorumlanırken dikkate alınmalıdır.

5-HT/Noradrenalin Bağlantıları

1. β 2- agonistleri 5-HT_{1A} ve 5-HT₂ fonksiyon-

larını artırır.

2. α 2 - agonistleri 5-HT₂ fonksiyonlarını inhibe eder.

3. Noradrenalin lezyonları 5-HT₂ artışını ve ECT ile husule gelen dopamin fonksiyonunu inhibe eder.

4. 5-HT lezyonları antidepresan ilaçlar ve elektrokonvülf şokla husule gelen β -adrenoreseptörün down regulasyonunu önler.

5-HT/Gama-aminobütirik Asid (GABA) İlişkileri

1. Antidepresanlar ve ECT ile GABAB reseptörlerinin up-regulasyonu ve GABAB agonistlerine beyin kesitlerinde 5-HT'nin çıkışının inhibisyonuna artmış duyarlılık.

2. GABAB agonistlerinin 5-HT₂ ile husule getirilen fosfatidilinositol fosfatın inhibisyonu.

Antidepresan terapinin 5-HT fonksiyonunun değişiminde işe karıştığını gösteren klinik bulgular:

1. Paroxetine, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline gibi 5-HT uptake'nin selektif inhibitörleri depresyon tedavisinde açık biçimde etkilidir.

2. GABAB agonistlerinin 5-HT₂ il husule getirilen fosfatidilinositol fosfatın inhibisyonu.

Antidepresan terapinin 5-HT fonksiyonunun değişiminde işe karıştığını gösteren klinik bulgular:

1. Paroxetine, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline gibi 5-HT uptake'nin selektif inhibitörleri depresyon tedavisinde açık biçimde etkilidir.

2. Özellikle MAOI'leri ile birlikte kullanıldığı zaman L-triptofan depresyon için etkili bir tedavidir ve insan santral sinir sisteminde 5-HT'nin sentezini artırır.

3. Sınırlı çalışmalar beyinde 5-HT sentezini artıran 5-hidroksitriptofanın bir antidepresan tedavi olarak etkili olduğunu göstermiştir.

4. Çalışmalar az sayıda ve etik yönden yinelenmemekle birlikte paraklorfenilalanin kullanımı (ki bu triptofan hidroksilasyonunu bozarak 5-HT sentezini inhibe eder, tranilsipromin ve imipraminin antidepresan etkisini bloke eder) göstermiştir ki 5-HT fonksiyonu bu iki ilacın antidepresan etkisi için gereklidir.

5. Antidepresan ilaçların antidepresan etkisinin lithium'la klinik olarak artırılmasından 5-HT fonksiyonu diğer antidepresan terapilere dirençli depresyonlu hastaların tedavileri gibi MAOI'leri ile komine edilen

lithiumun etkili oluşunu da açıklayabilir. Selektif 5-HT uptake blokerleri ile lithium kombinasyonu insanda santral sinir sistemi üzerine ciddi toksik etkiler husule getirebilir, bunların aşın 5-HT aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir. Bu durum 5-HT uptake blokerlerinin kullanılması sırasında ikaz edilmesi gerekli komplikasyonlardan bir tanesidir.

6. Nöroendokrin araştırmalar antidepressan tedavilerin normal ve depresyonlu hastaların beyinlerinde 5-HT fonksiyonunu değiştirdiğini telkin etmektedir. 16 gün desipraminle normal kişilerin kronik tedavileri proclactin sekresyonunu artırır, bu L-Triptofanın infüzyonundan sonra husule gelir, bu trans-sinaptik fonksiyonda bir artışa gösterir.

Triptofanla husule getirilmiş normal kişilerde 5-HT'nin işe karıştığı prolaktin saliverilmesi lithium tedavisi ile artmaktadır.

7. 5-HT_{1A} parsiyel agonistleri anksiyolitik olduğu kadar antidepressan etki de gösterebilir (10). Bunun nasıl olduğu bilinmemektedir, fakat 5-HT_{1A} reseptörleri için farmakolojik sepsifitesi 5-HT fonksiyonundaki değişikliklerin deprese durumda klinik iyileşme husule getirdiğinin dolaylı bir bulgusudur (2).

Panik Bozukluklarında Selektif 5-HT Uptake İnhibitörleri ile Elde Edilen Sonuçlar (8).

1. Evans ve ark (1980) Zimeldinle 7 agorafobili hastanın beşinde belirgin iyileşme,

2. Gloger ve ark (1981) Agorafobili ve panik bozukluğu olan 20 hastanın 15'inde clomipraminle iyileşme,

3. Kockzka ve ark (1981) Agorafobili 20 hastanın 15'inde zimeldinle yararlı etki

4. Grunhaus ve ark (1984) Agorafobili panik bozukluğunda Clomipraminin etkinliği,

5. Evans ve ark (1986) Panik atakları olan agorafobili hastalarda zimeldininin daha etkili olduğu,

6. Den Boer ve ark (1987) Panik atakları olan agorafobili 50 hastada clomipramine ve fluvoxaminin eşit etkinliği,

7. Mavissakalian ve ark. (1987) Panik ataklı agorafobili hastalarda trazodonun antipanic etkinliği,

8. Den Boer ve Westenberg (1988) Panik ataklı agorafobili hastalarda fluvoxaminin etkili, maprotilin etkili olmadığı.

KAYNAKLAR

1. Peroutka SJ and Schmidt AW (1991). An overview of 5-hydroxytryptamine receptor families. In "5-Hydroxytryptamine Receptors in Psychiatry" Eds. M Sandler, A Coppen and S Hammett pp. 2-14. Oxford University Press Oxford.
2. Graham-Smith DG (1992). Serotonin in Affective Disorders. In Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Psychiatric Practice. International Clinical Psychopharmacology EDS SA Montgomery Vol 6 Supp 4 pp 5-13. Clinical Neuroscience Publications, Oxford.
3. Des Carries K, Audet A, Doucet G, et al (1990). Morphology of central serotonin neurons: brief review of quantified aspects of their distribution and ultrastructural relationships. In "The neuropharmacology of serotonin. Annals of the New York Academy of Science Eds PM Whitaker - Azmitia and SJ Peroutka 600 pp. 81-92.
4. Coppen A, and Swade C (1988). 5-HT and depression: the present position. In "New Concepts in Depression. Eds M Broyley and Fillion. Pierre Fabre Monograph Series 2 pp. 120-136. MacMillan Press, London.
5. Stanley M and Mann JJ (1983). Increased serotonin - binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. Science, 216. 1337-1339.
6. Charney DS, Heninger GR (1986). Serotonin Function in Panic Disorders. Arch Gen Psychiatry Vol 43, Nov.
7. Azmitia EC and Segal M (1978). An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. J Comp, Neurol, 179, 641-667.
8. Den Boer JA (1989). Serotonergic Mechanisms In Anxiety Disorders: an inquiry into serotonin function in panic disorder. CIP-Gegevens Koninklijke Bibliotheek. Den Haag.
9. Redmond DE- Huang YH (1979). New evidence for a locus coeruleus norepinephrine connection with anxiety. Life Sci, 24, 2149-2162.
10. Robinson DS (1991). Antidepressant efficacy of 5 HT_{1A} partial agonist drugs. IN "5-Hydroxytryptamine in Psychiatry", Eds M Sandler, A Coppen and S Hammett pp. 157-163. Oxford University Press. Oxford.