

# Serotonin Reseptörleri ve Ligandları

---

Dr. Burçak Deniz Dedeođlu

## Serotonin I

---

- Doğada çok yaygın bir şekilde bulunan serotonin, memelilerde santral ve periferik sinir sisteminde önemli bir monoamin nörotransmitterdir.
- Serotonin ilk olarak 1948 yılında, Page tarafından kanda izole edilmiş, daha sonra santral sinir sisteminde de varlığı saptanmıştır.



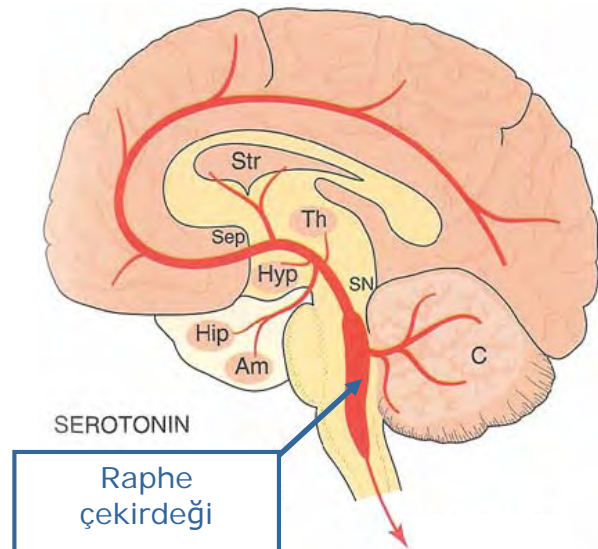
## Serotonin II

- Günümüzde, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde etkin rol oynadığı bilinmektedir.
- Depresyon, anksiyete, sosyal fobi, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk, migren, hipertansiyon, yeme bozuklukları, bulantı ve kusma gibi birçok bozukluğun etiyolojisinde yer alır.

3

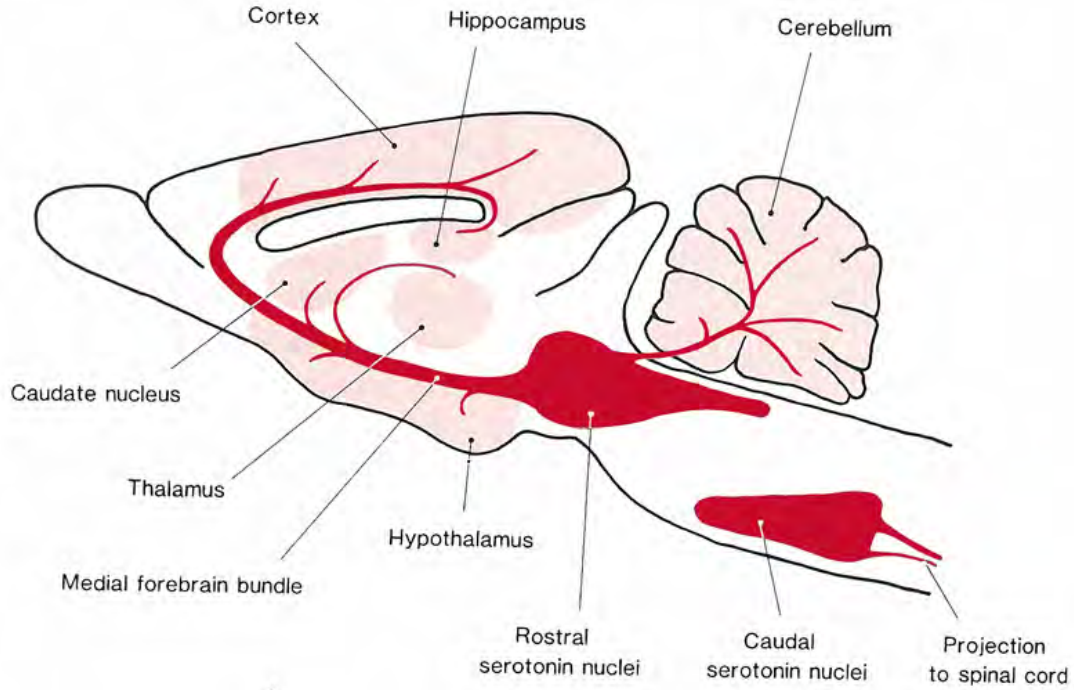
## Serotonin III

- Beyindeki serotonerjik nöronların büyük kısmı, **Raphe çekirdeği** içinde yerleşmiştir



4

## Sıçan beyinde serotonerjik yollar



## Serotonin sentezi

- Hücre sitoplazmasına giren L-triptofan, **triptofan hidroksilaz** ile hidroksillenir ve 5-hidroksitriptofana dönüşür.
- 5-hidroksitriptofan, **aromatik L-amino asit dekarboksilaz** ile dekarboksillenir ve **5-hidroksitriptamin** (serotonin) oluşur.



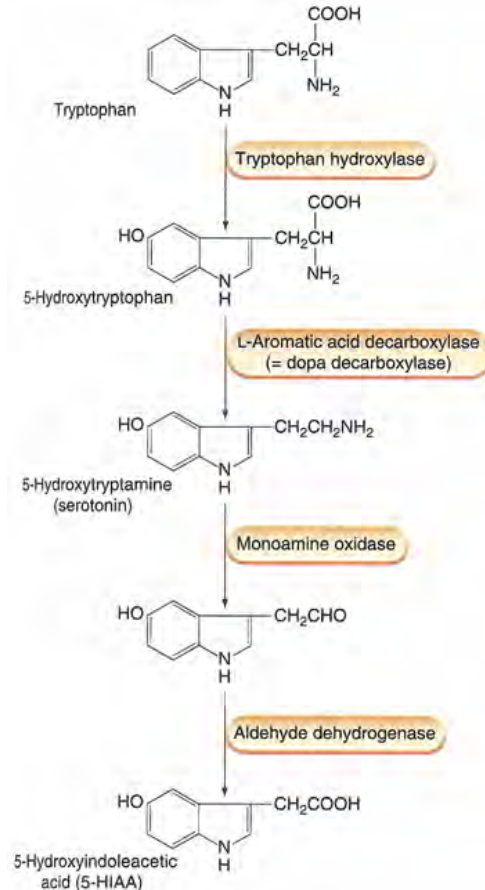


## Serotonin metabolizması

- Serotonerjik sinir uçlarında sentezlenen serotonin, ATP ve diğer substratlarla beraber veziküllerde depolanır.
- Buradan sitoplazmaya sızan serotonin, MAO enzimi tarafından 5-hidroksi indol asetik asite (5-HIAA) dönüştürülerek yıkılır.
- 24 saatlik 5-HIAA atılımı ölçümü, özellikle karsinoid tümör gibi serotonin sentezinin arttığı durumlarda tanısal olarak kullanılabilir.

9

## Serotoninin sentez ve metabolizma şeması



10

## MAO<sub>A</sub> ve MAO<sub>B</sub>'nin substrat ve inhibitörleri

Substratları	Tip A	Tip B
	Noradrenalin Serotonin Dopamin Tiramin	Feniletilamin Benzilamin Dopamin Tiramin
Spesifik inhibitörleri	Klorjilin Moklobemid	Selejilin
Nonspesifik inhibitörleri	Fenelzin İproniazit İsokarboksazid Nialamid Parjilin Tranilsipromin	

11

## Serotonin metabolizmasının diğer yolları ve etkinliğinin sonlandırılması

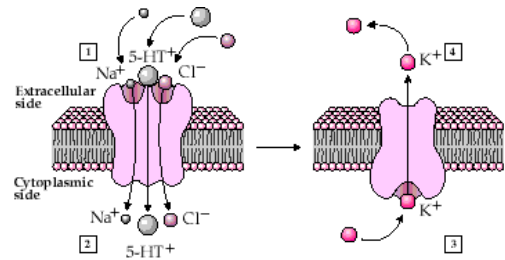
- ❑ Serotonin metabolizmasının diğer yolları da, sülfatasyon ve O-N metilasyondur.
- ❑ Sinaptik aralıktaki serotonin, hücre içine geri alınarak da etkinliğine son verilebilir.

12

## Serotonin geri alımının basamakları

1. Serotonin geri alımı,  $\text{Na}^+$   $\text{Cl}^-$  varlığında taşıyıcı mekanizma ile olur. Taşıyıcıya önce  $\text{Na}^+$ , daha sonra serotonin bağlanır.
2.  $\text{Cl}^-$  taşıyıcıya bağlanmadan taşınır. Serotonin ve iyonlar ayrıldıktan sonra, taşıyıcı membrana geri döner.

3. Son olarak, taşıyıcıya  $\text{K}^+$  bağlanır ve dışarıya taşınır.



13

## Serotonin reseptörleri I

- 1957'de Gaddum, serotoninin düz kaslarda ve sinir dokusunda bulunan 2 reseptör çeşidi üzerinden etki ettiğini düşünmüştür.
- Düz kaslarda bulunan reseptörlere, **dibenzilin**'in selektif antagonistik etkisi nedeni ile 'D' reseptörleri adını vermiş.
- Sinir dokusundaki reseptörlere **morfin**'in selektif etkisi nedeni ile 'M' reseptörleri demiştir.

14

## Serotonin reseptörleri II

- Günümüzde , santral sinir sistemi ve periferde 7 adet reseptör tipi tanımlanmıştır.
- 5-HT<sub>3</sub> hariç hepsi, G proteini ile adenilat siklaza, fosfoinositole veya K<sup>+</sup> kanallarına kenetli membran reseptörleridir.
- 5-HT<sub>3</sub> ise, reseptörle kenetli iyon kanalı niteliğindedir.

15

## Serotonin reseptörlerinin başlıca yerleri ve fonksiyonları

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

16

	Reseptör					
	5-HT <sub>2A,B,C</sub>	5-HT <sub>3</sub>	5-HT <sub>4</sub>	5-HT <sub>5A,B</sub>	5-HT <sub>6</sub>	5-HT <sub>7</sub>
<b>Yeri</b>	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
<b>Sinaptik etkiler</b>	Yavaş postsinaptik eksitasyon	Hızlı post-sinaptik eksitasyon	Nöronal eksitasyon, gastrointestinal motilite artışı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
<b>Davranışsal etkiler</b>	Davranışsal stereotip, mizaç, halusinasyonlar	Anksiyete Kusma	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
<b>Reseptör sonrası etkiler</b>	IP <sub>3</sub> ve DAG (G <sub>q</sub> )	İyon kanalı (Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> )	cAMP ↑ (G <sub>s</sub> )	cAMP ↓	cAMP ↑ (G <sub>s</sub> )	cAMP ↑ (G <sub>s</sub> )
<b>Agonistler</b>	LSD, DOB, α-metil-5-HT	2-metil-5 HT fenibiguanid	5-metoksitriptamin, metoklopramid, sisaprid	Bilinmiyor	Bilinmiyor	5-CT, LSD, 8-OH-DPAT, sumatriptan
<b>Antagonistler</b>	Ketanserin, siproheptadin, pizotifen, metiserjit, SB204741, mesulerjin	Ondansetron	GR113808, SB207266	Bilinmiyor	Klozapin	Klozapin, metiyotepin, sipiperon

17

## 5-HT<sub>1</sub> reseptörleri

- 5-HT<sub>1A</sub>
  - 5-HT<sub>1B</sub>
  - 5-HT<sub>1Da</sub>, 5-HT<sub>1Db</sub>
  - 5-HT<sub>1E</sub>
  - 5-HT<sub>1F</sub>
  - 5-HT<sub>1P</sub>
- alt tipleri vardır.

18

## 5-HT<sub>1A</sub> reseptör alt tipi I

- ❑ Santral sinir sisteminde geniş bir alana yayılmıştır. Hipokampus, septum, amigdala, raphe çekirdeği ve miyenterik pleksusda bulunur.
- ❑ cAMP inhibisyonu ile etki gösterir.
- ❑ Raphe çekirdeğinde beyin çeşitli yerlerine giden serotonerjik nöronların yaptığı postsinaptik inhibisyona aracılık eden reseptörlerdir.

19

## 5-HT<sub>1A</sub> reseptör alt tipi II

- ❑ Bu reseptörlerin hipoaktivitesinin anksiyete olayına katkıda bulunduğu sanılmaktadır. Atipik bir anksiyolitik olan **bupiron** tarafından aktive edildiği bulunmuştur.
- ❑ Medulla oblongata ventral yüzündeki nukleusların 5-HT<sub>1A</sub> reseptör aktivasyonu kan basıncını düşürür.

20

## 5-HT<sub>1A</sub> reseptör alt tipi III

- Majör depresyonlu hastaların bir grubunda raphe nöronlarında 5-HT<sub>1A</sub> tipi somatodentritik otoreseptörlerin etkinliğinin arttığı bulunmuştur.
- 5-HT<sub>1A</sub> reseptör agonisti **gepiron** ve **ipsapiron** gibi antidepresif etkili ilaçların etkilerine, 5-HT<sub>1A</sub> reseptörünün duyarsızlaşmasının neden olduğu düşünülmektedir.

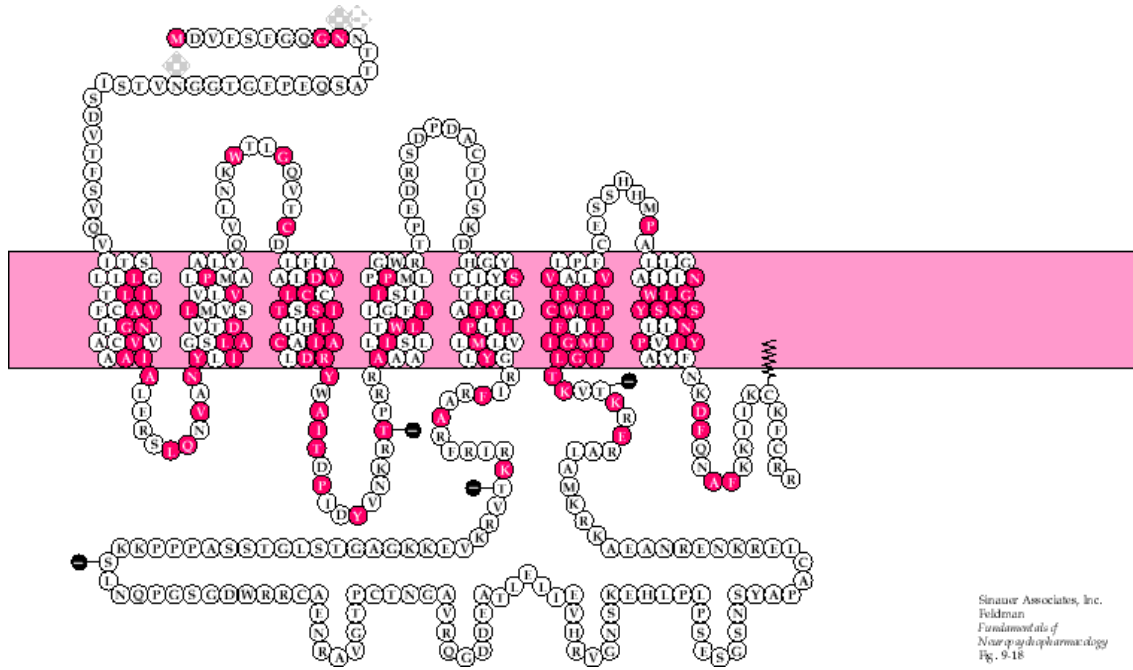
21

## 5-HT<sub>1A</sub> reseptör alt tipi IV

- Beyin dışında, enterik kolinerjik nöronlarda da bulunur.
- Deney hayvanlarında gastrointestinal sistem ve miyenterik pleksusta inhibitör etkinliği gösterilmiştir.
- Agonistleri 8-OH-DPAT, U92016A, buspiron ve LSD' dir
- Antagonistleri WAY100635, metergolin, metiyotepin, spiperondur.

22

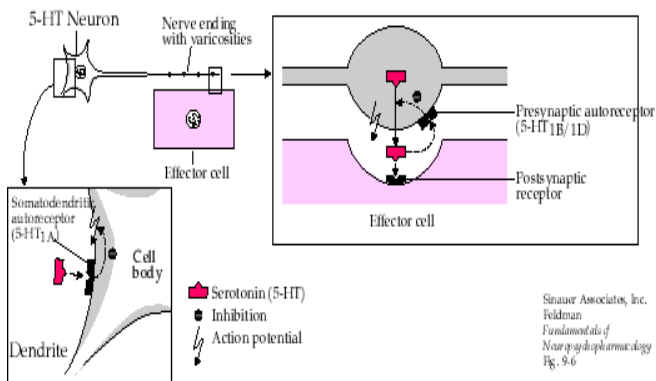
## 5-HT<sub>1A</sub> reseptör alt tipinin yapısı



23

## 5-HT<sub>1B</sub> reseptör alt tipi I

- ❑ MSS'de bazal ganglion, striatum ve frontal kortekste bulunan presinaptik reseptörlerdir.
- ❑ Terminal **otoreseptör** ve diğer nörotransmitterlerin salınımını kontrol eden terminal **heteroreseptör** olarak rol oynar.



24

## 5-HT<sub>1B</sub> reseptör alt tipi II

- ❑ Serebral arter ve diğer damar dokularında da bulunur. Damar düz kasında kasılma yapar.
- ❑ Agonistleri 694247, CP93129'dur.
- ❑ Antagonistleri GR55562, SB216641, methiothepin, metergolin, cyanopindolol ve pindololdur.

25

## 5-HT<sub>1D</sub> reseptör alt tipi I

- ❑ Bazal ganglionlar, substansia nigra, trigeminal ganglion, damar düz kası ve hipokampusda bulunur.
- ❑ Raphe çekirdekleri ve hipotalamusta somatodentritik otoreseptör olarak görev yapar. cAMP inhibisyonu yoluyla etki eder.
- ❑ Damar düz kasında kasılma, otonomik sinirlerde sempatik inhibisyon oluşturur.
- ❑ Akut migren krizinin tedavisinde kullanılan sumatriptan, 5-HT<sub>1D</sub> reseptörünün selektif agonist ligandıdır.

26

## 5-HT<sub>1D</sub> reseptör alt tipi II

---

- Agonisti L694247'dir.
- Antagonistleri BRL15572, methiothepin, metergoline ve GR127935'dir.

## Diğer 5-HT<sub>1</sub> reseptör alt tipleri

---

- 5-HT<sub>1E</sub> reseptör alt tipi: Korteks ve putamende bulunur. cAMP inhibisyonu ile etki eder.
- 5-HT<sub>1F</sub> reseptör alt tipi: Korteks ve hipokampusde bulunur. cAMP inhibisyonu yapar.
- 5-HT<sub>1P</sub> reseptör alt tipi: Enterik sinir sisteminde bulunur. Agonisti 5-hidroksi indalpindir. Anagonisti renzaprid dir.

## 5-HT<sub>2</sub> Reseptörleri

- ❑ Radyoligand bağlanma yöntemine göre, serotonine düşük, spiperon, LSD ve ketanserine yüksek affinite gösterir.
- ❑ "Serotonin sendromu", 5-HT<sub>2</sub> reseptör alt tiplerinin aktivasyonu ile oluşur. Ketanserin, mesulergin ve ritanserin gibi ilaçlar, bu sendromu inhibe ederler.
- ❑ Dihidroergotamin, pizotifen, metiserjit, siproheptadin ve ketanserin 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonistleridir.

29

## 5-HT<sub>2A</sub> reseptör alt tipi I

- ❑ Beyin korteksi, olfaktor bulbus, spinal kord, gastrointestinal sistem, damar ve bronş düz kası, damar endoteli ve trombositlerde yer alır.
- ❑ Piramidal hücrelerin GABA'erjik ara nöronlarca inhibisyonunda rol oynar.
- ❑ Serotonerjik halusinojenler bu reseptörü aktive ederler.

30

## 5-HT<sub>2A</sub> reseptör alt tipi II

- ❑ Serotoninin bellek ve öğrenmeyi arttırıcı etkisinde de görevlidir.
- ❑ Damar düz kas kasılması, trombosit aktivasyonunda etkilidir.
- ❑ Ketanserin, pirenperon, sinanserin, siproheptadin selektif antagonistleridir.

31

## 5-HT<sub>2B</sub> reseptör alt tipi

- ❑ Agonisti BW723C86'dır.
- ❑ Antagonisti SB204741'dir.
- ❑ İleum düz kası, mide fundusu, uterus ve damar endotelinde bulunur.
- ❑ NO yoluyla damarda endotel bağımlı gevşeme, damar düz kasında kasılma yapar.

32

## 5-HT<sub>2C</sub> reseptör alt tipi

- ❑ Antagonisti RS102221'dir.
- ❑ Koroid pleksus, medulla, pons, striatum, hipokampus, hipotalamus, spinal kordda bulunur.
- ❑ Periferde reseptör varlığı tespit edilememiştir.
- ❑ Transferrin üretiminin modülasyonunda görevli olduğu söylenmektedir.

33

## 5-HT<sub>3</sub> Reseptörleri I

- ❑ Serotoninin, non-serotonerjik akson ve dentrit uçlarında yaptığı eksitator etkiye aracılık eder.
- ❑ Ortasında katyon kanalı içeren pentamerik bir iyon kanalı reseptör kompleksidir.
- ❑ Yapıca nikotinic reseptörlere benzer.
- ❑ Bağırsak ve diğer periferik yapılarda afferent sinir uçlarında, sempatik ganglion hücrelerinde. Beyinde hipokampus, striatum, area postrema da buldukları gösterilmiştir.

34

## 5-HT<sub>3</sub> Reseptörleri I

- ❑ Antineoplastik ilaçlardan kaynaklı bulantı ve kusmada rol oynar.
- ❑ Bu ilaçlar enterokromoffin hücrelerden serotonin salınımına neden olur ve bu da vagal efferentleri uyararak bulantıya yol açarlar.
- ❑ Ondansetron, tropisetron, granisetron tarafından bu reseptörler selektif olarak bloke edilirler.

35

## 5-HT<sub>4</sub> Reseptörleri I

- ❑ Esas olarak gastrointestinal sistemde bulunan reseptörlerdir.
- ❑ Özofagus, mide, bağırsak düz kaslarında ve damarlarda bulunanlar, gevşemeye neden olur.
- ❑ İleum kolinerjik nöronlarında bulunanlar ise, eksitasyon ve kasılma yapar.
- ❑ Adenilat siklaza pozitif şekilde kenetlenmişlerdir ve cAMP'nin hücre içi düzeyini arttıırırlar.

36

## 5-HT<sub>4</sub> Reseptörleri II

---

- Agonistleri, BIMU8, RS67506, ML10302, SC53116, 5-metoksitriptamin, metoklopiramid ve sisapridir.
- Antagonistleri, GR113808 ve SB204070'dir.

## 5-HT<sub>5</sub> Reseptörleri

---

- Adenilat siklazı inhibe eder.
- Hipokampus, korteks, serebellum, olfaktör bulbus, habenula ve spinal kordda bulunur.
- Dokulardaki görevi tam olarak tanımlanamamıştır.

## 5-HT<sub>6</sub> Reseptörleri

---

- ❑ Antagonistleri Ro046790, Ro630563, klozapindir.
- ❑ Kaudat putamen, olfaktör tuberkül, nukleus accumbens, korteks, hipokampus, üst servikal ganglionlarda bulunur.
- ❑ Santral sinir sisteminde asetilkolin salınımının düzenlenmesinde rol oynadığı sanılmaktadır.

## 5-HT<sub>7</sub> Reseptörleri

---

- ❑ Agonistleri LSD ve sumatriptandır.
- ❑ Antagonistleri methiotepin, klozapin, spiperon, SB258719'dur.
- ❑ Hipokampus, hipotalamus, talamus, gastrointestinal sistem, damar düz kası ve sempatik ganglionlarda bulunur.
- ❑ Düz kas gevşemesi, sirkadian ritmin devamından sorumludur.

## Serotoninin fizyolojik etkileri

---

- Enterokromoffin hücreler
- Trombositler
- Kardiyovasküler sistem
- Gastrointestinal sistem
- Santral sinir sistemi

## Enterokromoffin hücreler

---

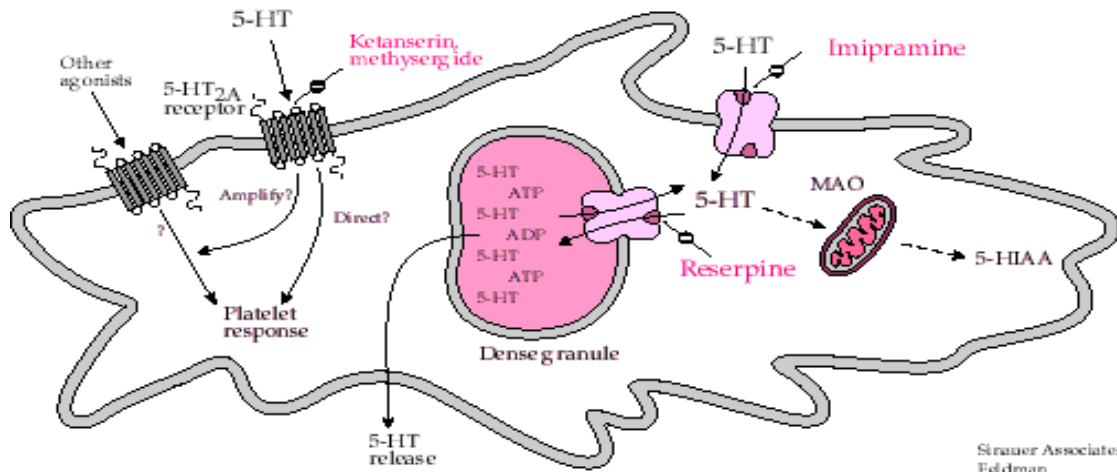
- Gastrointestinal sistemde en fazla duodenumda bulunurlar.
- Serotonini triptofandan sentezler ve P maddesi ve diğer bazı kininlerle depo ederler.
- Enterik bazal serotonin salınımı, mekanik gerilme ve efferent vagal uyarı ile artar.
- Karsinoid tümör bu hücrelerden kaynaklanır.

## Trombositler

- ❑ Serotonin alımı, depolanması, salınımında rol oynar. Sentezinde görevi yoktur.
- ❑ Trombosit içine alım, yüzeydeki Na<sup>+</sup> bağımlı transportla olur.
- ❑ Endotel hasarında, pıhtılaşmanın sağlanması için adhezyonu arttıracak maddeler ve serotonin salınımı olur.

43

## Trombositler ve serotonin



Sinauer Associates, Inc.  
Feldman  
Fundamentals of  
Neuropharmacology  
Fig. 9-10

Serotonin, imipramine duyarlı membran tansportu ile trombosit içine girer. ATP, ADP, ve Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> gibi iyonlarla granül içinde depolanır. Salınımla beraber, 5-HT<sub>2A</sub> reseptörü üzerinden agregasyon oluşur.

44

## Kardiyovasküler sistem

- ❑ Kalpte (+) inotrop ve (+) kronotrop etki oluşturur. Bu etkiye 5-HT<sub>4</sub> reseptörü aracılık eder.
- ❑ Damar düz kasında kasılma oluşturur.
- ❑ Çizgili kas damar yatağında ise gevşeme yapar.

## İV yolla verildiğinde görülen etkiler (Bezold- Jarisch Refleksi)

- 1) Başlangıçta, kan basıncında kısa süreli düşme ve bradikardi gözlenir. Vagusun uyarılması sonucu oluşan akson refleksine bağlıdır. 5-HT<sub>3</sub> reseptörü aracılık eder.
- 2) Daha sonra, damar düz kasında kasılmaya bağlı kan basıncında yükselme olur.
- 3) Son olarak, çizgili kas damar yatağında gevşemeye bağlı kan basıncında uzun süreli düşme gözlenir.

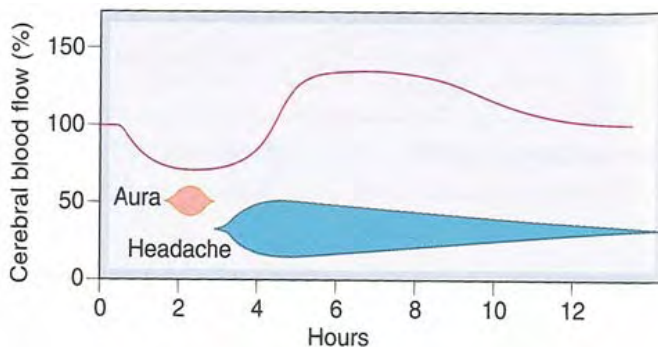
## Gastrointestinal sistem

- ❑ Mide ve bağırsakta şiddetli spazm ve peristaltik hareketlerde artma oluşturur.
- ❑ Diyareye neden olabilir.
- ❑ 5-HT<sub>4</sub> reseptör agonistleri (örn. metoklopramid), mide boşalmasını hızlandırmak için kullanılan prokinetik ajanlardır.
- ❑ Gastrik asit sekresyonunu azaltır.

47

## Santral sinir sistemi

- ❑ Uyku, motor aktivite, ısı regülasyonu, iştah, seksüel davranışlar, hormon salınımı, kusma gibi beyin fonksiyonlarında yer alır.
- ❑ Aljezik etkisi bulunur.
- ❑ Migren patogeneğinde rol oynar.



Cerebral blood flow changes during migraine.

48

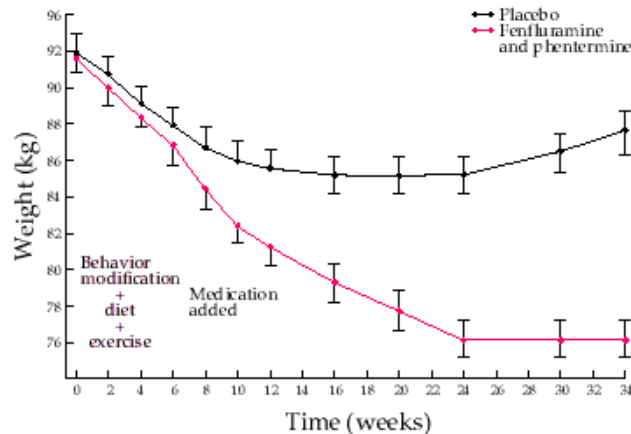
## İştah ve beslenme

- ❑ Medial hipotalamustaki doygunluk merkezi, uyarıcı nitelikte serotonerjik innervasyona sahiptir.
- ❑ Serotonin salınımını arttıran ve geri alımını inhibe eden fenfluramin ve izomeri deksfenfluramin, iştah kesici etki yapar.
- ❑ 5-HT<sub>1A</sub> alt tipi otoresseptör agonistleri, serotoninini azaltarak iştahı arttırıcı yönde etki yaparlar.

49

## Serotonin ve iştah

- ❑ Kilolu kadın ve erkeklerde yapılan çift kör bir çalışmada, 6 hafta boyunca bir gruba 60mg/gün fenfluramin ve 15 mg/gün fentermin verilmiş, diğer gruba ise plesebo verilmiştir.
- ❑ Sonuçta ilaç verilen grupta gözle görülür kilo kaybı olmuştur.



Sirauer Associates, Inc.  
Feldman  
Fundamentals of  
Neuropsychopharmacology  
Fig. 9-22

50

## Uyku fizyolojisi

---

- Serotonin tarafından kontrol edildiği tespit edilen ilk davranış şekli, uyku-uyanıklık döngüsüdür.
- Serotonin düzeyleri *p*-klorofenilalaninle azaltılırsa uykusuzluk oluşur. Bu durum 5-hidroksitriptofan ile geri döndürülebilir.
- Triptofan ve serotonin agonistleri ise uyku halini ve uyku süresini arttırlar.

## Analjezi

---

- Omurilik düzeyinde salınan serotoninin analjezik etkisine, 5-HT<sub>1B</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri aracılık eder.

## Serotoninin diğer etkileri

---

- Uterus, mesane, üretra: Kasılma oluşturur.
- Solunum sistemi: Solunumu uyarır. Bronş düz kasında kasılmaya yol açar.

## Serotoninin patolojik durumlarda aldığı roller

---

- Depresyon
- Şizofreni
- İlaç kötüye kullanımı
- Anksiete ve panik bozukluk
- Agresivite ve şiddet
- Ani bebek ölümü

## Depresyon I

---

- Majör depresyon olgularının bir kısmında, klinik durumun serotonerjik sistemde düşük aktiviteye bağlı olduğu öne sürölmüştür.
- BOS da ve ölüm sonrası incelenen beyin dokusunda 5-HIAA ve serotonin düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir.

## Depresyon II

---

- Serotonin prekürsörü triptofan ve selektif olarak serotonin geri alımını inhibe eden fluoksetin, paroksetin, sertralin ve trazodon gibi ilaçlar insanda antidepresan etkilidir.
- Miyoklonus tedavisi için kullanılan 5-hidroksitriptofan uygulanan bazı hastalarda doz aşıldığında öfori oluştuğu gözlemlenmiştir.

## Şizofreni

---

- Bu hastalıkta, mezokortikolimbik ve dopaminerjik sistemde aşırı etkinlik vardır.
- Tedavide kullanılan klozapin, risperidon gibi atipik nöroleptikler, dopamin inhibisyonunun yanında 5-HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptör inhibisyonu da yaparlar.

## İlaç kötüye kullanımı

---

- Amfetamin ve kokain gibi mezokortikolimbik sistemde dopaminerjik etkinliği arttırarak hiperaktivite ve keyif artışı yapan ilaçlar, serotonin salınımını da arttırırlar.

## Anksiete ve panik bozukluk

---

- Beyinde serotonin salınımını arttıran fenfluramin, duyarlı kişilerde anksiete oluşturabilir.
- Buspiron, gepiron ve benzeri 5-HT<sub>1A</sub> agonistleri, dorsal raphe limbik sistemde, somatodentritik otoresptörleri aktive ederek serotonerjik etkinliği azaltmaları nedeni ile anksiyolitik olarak kullanılırlar.

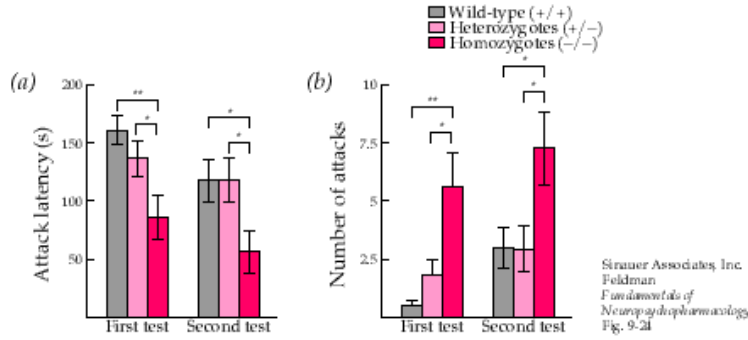
## Agresivite ve şiddet

---

- İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar, agresyon ve şiddet davranışlarının, beyin omurilik sıvısında 5-HIAA düzeylerinin düşük oluşu ile bağlantılı olduğunu göstermiştir.

## Serotonin ve agresyon

- 4 hafta bir arada tutulan erkek farelerin arasına yabancı bir erkek fare konularak ona karşı saldırganlıkları değerlendirilmiştir.
- Çalışmada üç çeşit hayvan kullanılmış: normal fareler, homozigot 5-HT<sub>1B</sub> geni silinen fareler ve heterozigot fareler.



61

## Ani bebek ölümü

- Yapılan çalışmalarda, uykuda aniden ölen yenidoğanların beyin dokusunda serotonerjik sistemin yeterli çalışmadığı saptanmıştır.
- Bu bebeklerde, kanda karbondioksit düzeyinin artışına yanıt olarak serotonerjik hücrelerin aktive olmadığı ve solunum sayısının ve derinliğinin yeterli düzeyde artmadığı düşünülmektedir.

62

## Karsinoid tümör

- ❑ Enterokromoffin hücrelerden, serotonin yanında VIP, P maddesi, enkefalinler, prostaglandin sentezi artmıştır.
- ❑ Hastalarda gastrointestinal sistemde krampları, diyare ve kan basıncında düşme krizleri olur. Diyareden serotonin sorumludur.
- ❑ Triptofan daha çok serotonin sentezinde kullanıldığı için, niasin miktarı düşer ve pellegra hastalığı görülebilir.
- ❑ Sağ kalp kapağında subendokardial fibrozis gelişebilir.

63

## Serotonin üzerinden etki eden ilaçlar

- ❑ Biyosentez ve metabolizma üzerine etki edenler.
- ❑ Salınımına etki edenler.
- ❑ Reseptör agonistleri.
- ❑ Reseptör antagonistleri.
- ❑ Geri alım inhibitörleri.

64

## Biyosentez ve metabolizmaya etki edenler

---

- *p*-klorfenilalanin: Serotonin sentezini arttırıcı etki gösterir.
- MAO inhibitörleri: Serotonin yıkımını baskılayıcı etki gösterirler.

## Serotonin salınımına etki eden ilaçlar

---

- Fenfluramin: Uzun etki süreli serotonin artması yapar. İştah azaltıcı etkisi sebebi ile kullanılmaktadır.
- 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA, XTC [ektasi]): İştah azaltıcı etkisi vardır. 1914 yılında bulunmuş, toksik etkileri yüzünden piyasaya sunulmamıştır. Suiistimal edilen ilaçlar arasındadır.

# Serotonin reseptör agonistleri

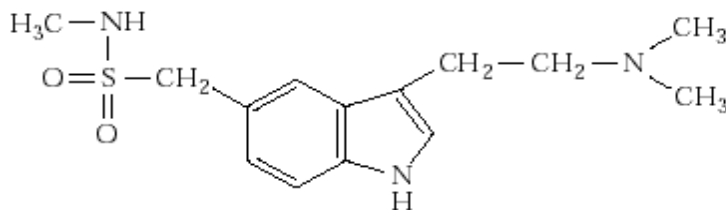
## Triptanlar I

- 5-HT<sub>1B</sub> ve 5-HT<sub>1D</sub> reseptörleri için selektif agonistlerdir.
- Akut migren ve zonklayıcı baş ağrısı ataklarında etkilidirler. Proflaktik etki göstermezler.

67

## Triptanlar II

- **Sumatriptan:** Oral alımdan 1-2 saat sonra, subkutan uygulamadan 12 dakika sonra en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü, yaklaşık 1-2 saattir.



Sumatriptan

Strasser Associates, Inc.  
Feldman  
Fundamentals of  
Neuropsychopharmacology  
Fig. CS 9-21

68

## Triptanlar III

- ❑ **Naratriptan:** Oral alımdan 2-3 saat sonra en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü, 6 saattir.
- ❑ **Zolmitriptan:** Oral alımdan 1,5-2 saat sonra plazma konsantrasyonu en yüksek düzeye çıkar. Yarılanma ömrü 2-3 saattir.
- ❑ **Eletriptan, frovatriptan , rizatriptan, almotriptan.**

69

## Triptanlar IV

- ❑ **Yan etkiler:** Seyrek kardiyak etkileri olabilir. Risk faktörü bulunan hastalarda, koroner arter iskemisi, geçici myokardial iskemi, aritmiler ve MI oluşabilir.
- ❑ **Enjeksiyon yerinde ağrı, nasal sprey kullanımında acı tad, oral alımda parestezi, anestezi, flushing, bulantı, terleme yapabilir.**
- ❑ **Kotrendikasyonlar:** İskemik kalp hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, MAO inhibitörü kullanımı, hepatik fonksiyon bozukluğu.

70

## Ergot ve ergot alkaloidleri I

- ❑ Non selektif farmakolojik ajanlardır. Adrenerjik ve dopaminarjik reseptörler, 5-HT<sub>1</sub> ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri ve daha birçok reseptör üzerinden etki ederler.
- ❑ 5-HT<sub>1</sub> ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri üzerindeki agonist etkileri akut migren tedavisinde kullanılır.
- ❑ Serotonin reseptör antogonisti metiserjit, ergotun bir derivesidir ve profilaktik migren tedavisinde kullanılır.

71

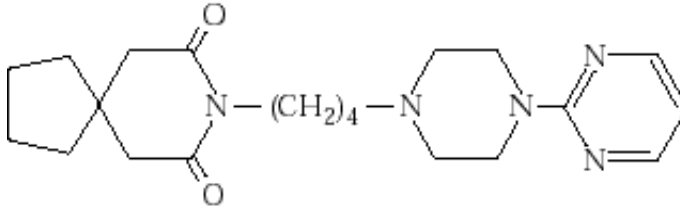
## Ergot ve ergot alkaloidleri II

- ❑ **Yan etkiler:** Oral kullanımda % 10 hastada santral sinir sistemi bulantı merkezine direkt etki ile bulantı, kusma, kas güçsüzlüğü ve kas ağrısı, bradikardi yada taşikardi yapabilir.
- ❑ **Kontrendikasyonlar:** Gebelik, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, hepatik ve renal yetmezlik.
- ❑ **LSD(Liserjik Asit Dietilamit):** Ergot türevidir. Nonselektif serotonin agonistidir. Halusinasyonlara sebep olur.

72

## Diğer serotonin reseptör agonistleri I

- **Buspiron:** Azapiron türevidir. 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin parsiyel agonistidir.
- Uzun süreli anksiyete tedavisinde kullanılır. Etkisi geç başlar.
- Kısmen karaciğerde metabolize edilir.
- Bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi yapabilir.
- **Gepiron, ipsapiron.**



**Buspiron**

Sinauer Associates, Inc.  
Feldman  
Fundamentals of  
Neuropsychopharmacology  
Fig. CS 9-8

73

## Diğer serotonin reseptör agonistleri II

- **M klorfenilpiperazin (Mcpp):** 5HT<sub>1B</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub> reseptörleri üzerinden etki eder. Aktif metaboliti **Trazodon** antidepresan olarak kullanılır.
- **Sisaprid:** Gastroözofageal reflü ve motilite bozukluklarında kullanılmış 5HT<sub>4</sub> agonistidir. Toksikitesi ve ani ölümlere yol açması nedeni ile piyasadan kaldırılmıştır.

74

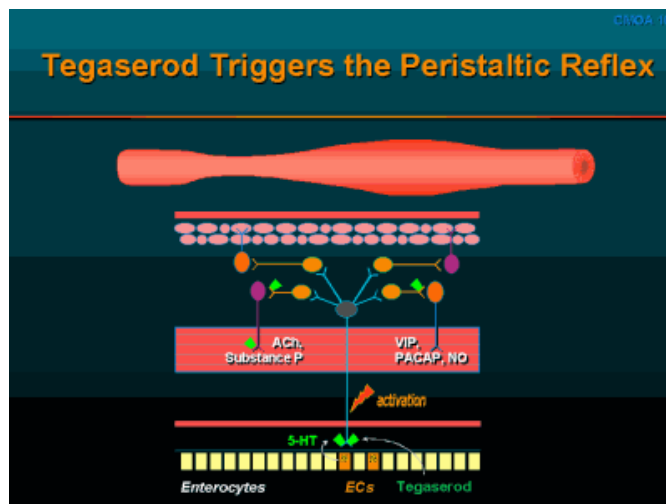
## Diğer serotonin reseptör agonistleri III

- ❑ **Metoklopramid:** 5-HT<sub>4</sub> reseptörleri aktive ederken 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri bloke eder.
- ❑ Bağırsak düz kas uyarılması ve bağırsak çeperinden asetilkolin salınımı ile motilite artışına neden olur.
- ❑ Güçlü antiemetik etkisi vardır.
- ❑ **Yan etkileri:** Uyuşukluk, ağız kuruluğu, ciltte döküntü, halsizlik, konstipasyon ve diyaredir.
- ❑ Epilepsili hastalarda nöbetleri uyardığı için kullanılmamalıdır.

75

## Diğer serotonin reseptör agonistleri IV

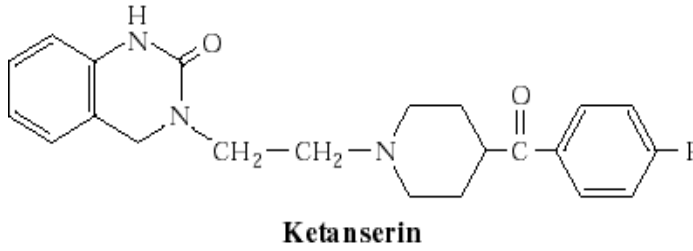
- ❑ **Tegaserod:** Yeni bir 5HT<sub>4</sub> parsiyel agonistidir. İrritabl bağırsak sendromunda kullanılır. Antidepresan etkisi yoktur.



76

## Serotonin reseptör antagonistleri I

- **Ketanserin:** 5HT<sub>2A</sub> reseptörünün güçlü blokeridir. 5HT<sub>2C</sub>'yi daha az oranda bloke eder. Bunun yanında  $\alpha$  adrenerjik reseptörlere ve H<sub>1</sub> reseptörlerine afinitesi yüksektir.



Strauer Associates, Inc.  
Feldman  
Fundamentals of  
Neuropsychopharmacology  
Fig. CS 9-25

77

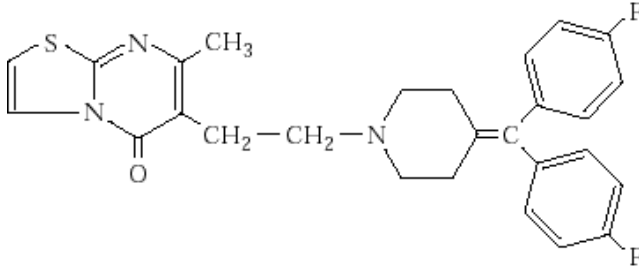
## Serotonin reseptör antagonistleri II

- Ketanserin,  $\alpha_1$  blokaj etkisi ile kan basıncını düşürür.
- Serotonin bağımlı trombosit agregasyonunu engeller.
- Oral biyoyararlanımı %50, plazma yarı ömrü 12-21 saattir.
- Hepatik yolla metabolize olur.

78

## Serotonin reseptör antagonistleri III

- **Ritanserin:** 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerine daha selektiftir.



Ritanserin

Sinauer Associates, Inc.  
Feldman  
Fundamentals of  
Neuropsychopharmacology  
Fig. CS 9-26 Ref #CS1926  
100% of size

## Serotonin reseptör antagonistleri IV

- **Metiserjit:** Ergot derivativesidir. 5-HT<sub>2A</sub> VE 5-HT<sub>2C</sub> reseptör blokajı yapar. Serotoninin düz kas üzerindeki etkilerini ve serotonine bağlı vazokonstriksiyonu inhibe eder.
- Migrende proflaktik olarak kullanılır. Koruyucu etki 1-2 günde gelişir.
- **Yan etkileri:** Hafif ve geçicidir. Genelde GIS bozuklukları (ishal, kramp, bulantı, kusma) yapar. Sinirlilik, uykusuzluk, halusinasyonlar oluşturabilir.
- Retroperitoneal, pulmoner, endokardial fibrosis, ciddi bir komplikasyondur.

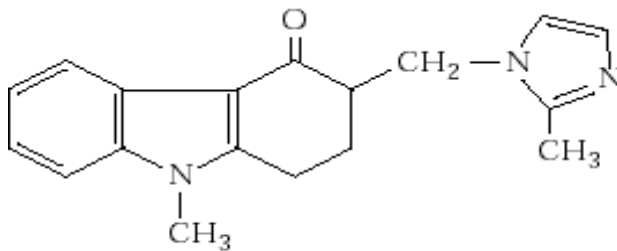
## Serotonin reseptör antagonistleri V

- ❑ **Siproheptadin:** H<sub>1</sub> ve 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonistidir.
- ❑ Migren profilaksisi ve allerjik reaksiyonlarda kaşıntının giderilmesinde kullanılır.
- ❑ Antimuskarinik etkisi ile sedasyon yapar.
- ❑ İştahı arttırır. Anoreksia nervoza tedavisinde yararlı bulunmuştur.
- ❑ Çocuklarda boy uzamasını arttırdığı görülmüştür.

81

## Serotonin reseptör antagonistleri VI

- ❑ **Ondansetron:** 5-HT<sub>3</sub> antagonistidir. Postoperatif, radyoterapi veya kemoterapi sonrası oluşan bulantı kusmanın tedavisinde kullanılır.



**Ondansetron**

Sinauer Associates, Inc.  
Feldman  
Fundamentals of  
Neuropsychopharmacology  
Pg. CS9-33

82

## Serotonin geri alım inhibitörleri

---

- ❑ **Fluoksetin:** En zayıf ve en az selektif geri alım inhibitörüdür. Metaboliti de aktiftir.
- ❑ **Paroksetin:** Kendi sınıfının en güçlüsüdür. Metaboliti inaktiftir.
- ❑ **Sertralin:** Serotonine enspesifik olan geri alım inhibitörüdür. Metaboliti aktiftir.
- ❑ **Fluvoksamin**

## Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri

---

- ❑ **Klomipramin(anafranil):** Obsesif kompulsif bozukluk için kullanılmaktadır.
- ❑ **Venlafaksin**

# Teşekkürler

---

Sunuyu [www.farmakoloji.org](http://www.farmakoloji.org)  
internet adresinden kopyalayabilirsiniz.