



# Uykunun Farmakodinamik ve Farmakokinetik Etkileri

Prof. Dr. Hikmet Yılmaz<sup>1</sup>, Uzm. Dr. Yağmur İnalkaç Gemici<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Manisa

<sup>2</sup> Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Manisa

## GİRİŞ

Uyku-uyanıklık döngüsü nöroanatomik ve nörokimyasal sistemlerin etkileşimi ile ortaya çıkan karmaşık bir süreçtir. Bu bölümde uykuyu düzenleyen nörotransmitterlerden, bu transmitterlerin uyku-uyanıklık döngüsündeki rollerinden bahsedilecek; daha sonra da ilaçların uyku-uyanıklık döngüsü üzerine olan farmakokinetik, farmakodinamik etkileri değerlendirilecektir. Uyku-uyanıklık döngüsünde rol alan nöromedyatörlerin farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerinin anlaşılması uyku tıbbi ile uğraşan hekimlerin uyku bozukluklarının nörobiyolojisini daha iyi anlamalarını sağlayacak ve bu bozuklukların tedavisinde seçilecek farmakolojik ajanlar için yol gösterici olacaktır.

## UYKU-UYANIKLIK DÖNGÜSÜ

Nöro-bilim alanındaki gelişmeler, gelişmiş nöro-görüntüleme araçlarının ve nöro-belirteçlerin klinik rutine dâhil edilmeleri ve uyku ile ilgili cihazların geliştirilmesi; bugün uyku ile ilgili daha çok şey biliyor olmamızın yolunu açmıştır. Uykunun beyindeki ana kontrolü ön beyinde preoptik hipotalamus, bazal ön beyin ve lateral hipotalamustadır. 1990 ile 2000 yıllarında c-Fos immunohistokimyasal yöntemlerle oluşturulmuş devamlı uykuda ventrolateral preoptik alanda (VLPO) ve medyan preoptik çekirdekte (MnPO) uykuda aktif gama aminobütirik asit kullanan (GABAerjik) nöronların aktiviteleri gösterilmiştir. VLPO'nun seçici lezyonu sonucunda şiddetli şekilde azalmış hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) olmayan (non-REM, NREM) uykusunun ortaya çıktığı izlenmiştir (Weber ve ark., 2016). Uyanıklığın devam ettirilmesinin asendan retiküler aktive edici sistem (ARAS) tarafından sağlandığı gösterilmiştir.

Nörofizyolojik olarak uykunun büyük oranda ön hipotalamustaki lateral preoptik çekirdeklerden salınan gama aminobütirik asit (GABA) ilişkili engelleyici (inhibitör) devre ile sağlandığı; uyanıklığın ise birçok nörotransmitterle sağlanan (noradrenalin, asetilkolin, serotonin, histamin, dopamin) uyarıcı döngülerle kontrol edildiği söylenebilir.

Uykunun fizyolojisi ve anatomisi düşünüldüğünde, uyku-uyanıklık döngüsünü etkileyen ilaçların daha çok santral sinir sistemine etkili ilaçlar olduğu görülmektedir. Ancak sistemik etkili ilaçlar da uyku-uyanıklık döngüsü ya da sirkadiyen düzenleyici süreçleri etkileyerek sedasyon ya da insomniye neden olabilmektedirler (Cellini ve ark., 2018).

## Uyanıklık ve REM Uykusu Düzenleyicileri

Asetilkolin, dopamin, serotonin, histamin, hipokretin, noradrenalin ve glutamat gibi nörotransmitterler uyanıklığın devamını sağlamak için birlikte çalışırlar. Bu nöromedyatörlerin uyanıklığı sağlarken birbirleri ile nasıl bir etkileşim gösterdikleri, etki mekanizmaları bütün yönleri ile tam olarak açıklanamasa da; P madde-si, vazopresin, tiotropin salgılatıcı hormon ve kortikotropin salgı-

latıcı hormon gibi düzenleyici peptitlerin etkisiyle bu nörotransmitterlerin uyarıcı aktivitelerinin sürdürüldüğü bilinmektedir (Cellini ve ark., 2018). Uyku-uyanıklık döngüsü anlaşıldıkça farmakolojik ajanlar ile uyku-uyanıklık ilişkisi daha iyi anlaşılacaktır. Nörotransmitterlerin uyku-uyanıklık döngüsüne etkileri Şekil'1 de özetlenmiştir.

## Asetilkolin

Asetilkolinin (Ach) uyku-uyanıklık döngüsüne etkileri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. Ach pedinkülopontin (PPT) ve laterodorsal tegmental (LDT) çekirdeklerdeki kolinerjik nöronlardan çıkarak rostral yolak üzerinden medial ve intraluminal talamusa uzantılar gönderir. Talamusu engeller, bu inhibisyon dolaylı olarak talamusun korteks üzerindeki engelleyici etkisinin azalmasına yol açar. Inhibisyonun engellenmesi sayesinde kortikal aktivasyon artar ve uyanıklık organize edilmiş olur.
2. Ach bir yandan da glutaminerjik talamokortikal uzantılar ile kortikal ritmi kolaylaştırıcı fonksiyonu olan nikotinik ve muskarinik M1 reseptörlerini uyarır.
3. Bazal ön beyinden amigdalya kortekse ve hipokampusu yoğun kolinerjik uzantılar gönderilir ve uyanıklık süresince bu uzantılar aktif durumdadırlar. Ancak uyku ile bu uzantıların ateşlenmeleri azalır.
4. REM uykusunda LDT/PPT nöronlarında kolinerjik ateşlenmenin arttığının gösterilmesi Ach'in REM uykusunu kolaylaştırdığını desteklemektedir.
5. Ach ayrıca, beyin sapındaki retiküler formasyonda motor inhibisyonunda görevli glisinerjik medüller nöronları uyarak REM uykusundaki motor atoniyi sağlar (Luppi ve ark., 2019).

Muskarinik Ach reseptörleri olan Chrm1 ve Chrm2 inhibisyonu sonucu REM uykusunun azaldığının gösterilmesi; bu reseptörlerin de uyku-uyanıklık döngüsü üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir (Niwa ve ark., 2018; Yamada ve ark., 2020).

## Histamin (H)

Hipotalamusun mamiller cisminde bulunan histaminerjik nöronlar kortikal aktivasyonu uyarırlar. Bu nöronların ateşlenmeleri yavaş dalga uykusunda (NREM-3, N3) azalırken REM uykusunda tamamen ortadan kalkmaktadır. Histidin dekarboksilaz ile serbestleştirilmiş farelerde yapılan çalışmalarda elektroensefalografi (EEG) dalgalarının normal farelerden daha yavaş olduğu gözlenmiş ve bu farelerin uyanık kalmakta daha çok zorlandıkları izlenmiştir. Bu etkiler H1 ve H3 reseptörler için geçerliken, H2 reseptörlerin uyku-uyanıklık üzerine etkileri yok gibi görünmektedir (Luppi ve ark., 2019; Yu ve ark., 2018).