

SEROTONİN'İN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Doc. Dr. Hasan GACAR (*)

ÖZET :

Serotoninin normal vücuttaki fizyolojik fonksiyonlar hakkında değişik görüşler ileri sürülmektedir. Beyinde bulunuşu mental fonksiyonlarla yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Hayvanlarda eksperimental, lateral ventriküllere direk olarak, çok ince kanülle verildiğinde depresyon, sersemlik ve uyku meydana getiriyor. Şizofrenide beyin serotonin seviyeleri üzerinde çok çalışılmıştır. Araştırmacılar arasında fikir birliği yoktur.

Barsaklarda karşinoid tümör vakalarında görülen klinik semptomların serotonin etkisi ile ilgili olduğu bilinir. Serotonin gerek fizyolojik bakımdan gerekse patolojik bakımdan enterasan bir biyolojik amindir.

Barsak mukozasındaki kromaffin hücrelerde bulunuşu, barsakların motilitesi ile ilgisini göstermektedir.

Vücutta kanayan bölgede trombositlerden açığa çıkan serotonin küçük ve kapiller damarların vazokonstriksiyonuna sebep olur. Kuvvetli bir vazokonstrüktör olup hemostazda rolü olduğu da düşünülmektedir.

Son yıllarda Psikofarmakolojideki gelişmeler insanda bazı ilaçların psişik davranışlarla yakından ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bunlardan biriside Serotonindir. Serotonin vücutta otojen olarak sentez edilebilen biyogen aminlerden biridir. Santral sinir sisteminde, barsak muko-

zasında ve kanda trombositlerde diğer yerlerden daha çok bulunur. Santral sinir sisteminde dağılışı homojen olmayıp bazı bölgelerde daha konsatire olarak mevcuttur. Beyinde bulunuşu, mental fonksiyonlarla yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda pekçok sayıda sonderece kıymetli

(*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsü yöneticisi

eksperimental ve klinik araştırmalar yapılmıştır. Serotonin'in normal vücuttaki fizyolojik fonksiyonları ile patolojik bazı hallerdeki rolü tam açıklığa henüz kavuşturulamamıştır. Organizmadaki periferik farmakolojik etkilerinin çoğu yapılan çok sayıdaki araştırmalarla açıklığa kavuşturulabilmiştir. Bunlarda barsak motilitesi üzerinde olan etkileri ile çeşitli organların düz kaslarındaki etkileri bilinmektedir. Karsinoid tümör vakalarında ortaya çıkan patolojik semptomların pekçoğunun sorumlusunda Serotonindir. (2,6,7)

1937 yılında Erspamer ilk defa barsaktan serotoninini izole ederek bu çok enteresan maddeye Enteramin adını vermiştir. 1947 de Page kanda bulunan presör bir maddenin kan pıhtılaşmasında rolü olabileceğini şaret etmiştir. Gene, Page 1953 yılında serotoninin beyinde önemli miktarlarda bulunduğunu yaptığı araştırmalarda göstermiştir.

—Serotoninin Kimyası :

Serotonin (5HT) vücutta yaygın olarak bulunan triptofan dediğimiz amino asitten sentez edilir. Bu sentezde triptofan 5 hidroksilaz enzimi etki yapar. Triptofanın bu enzimin aracılığı ile dekarboksile olması sonunda serotonin teşekkül eder. (2)

Serotonin tabiatla, bitkilerde, hayvanlarda, insanlarda yaygın olarak bulunur. Bitkilerden ısırgan otu gibi yakıcı bazı yabancı otlarla, muz, ananas gibi bazı meyvelerde fazla miktarda bulunur. Akrebin sokmasıyla açığa çıkan zehirde de (Akrep zehrinde) fazla miktarda mevcuttur.

Serotoninin Metabolizması ; Ağız yolundan alınan serotonin gastro intestinal sistemde emilmez. şayet enjeksiyon yoluyla verilirse süratle dolaşıma katılır. Kan yoluyla bütün organizmaya dağılan serotonin kan-beyin barajını aşamaz. Vücutta 5 hidroksi triptamin, monoamino oksidaz (MAO) enzimi tarafından parçalanır. Bu parçalanma sonucu 5 hidroksi indol asetik aside dönüşür. Bu madde Serotoninin metabolik artığı olarak idrarla vücuttan atılır. Sağlıklı bir insanda günde idrarla 1—10 miligram, 5—HIAA vücuttan uzaklaştırılır. Terkibinde fazla miktarda serotonin bulunan meyve ve gıdaların yenmesiyle idrardaki serotonin artığı 5—HIAA çok yüksek seviyeleri bulur. Keza barsaklarda karsinoid tümörü bulunanlarda günlük idrarla atılan serotonin artığının miktarı çok yüksek seviyeleri bulabilir. (3,7)

Serotonin vücutta çeşitli dokularda değişik miktarlarda vardır. Mast hücrelerinin içinde histaminle birlikte 5—HT mevcuttur. Bazı hayvanlarda mast hücreleri içinde histaminden çok serotonin vardır. Santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunmasına rağmen ençok hipotalamus da bulunur. Buradaki konsantrasyonu bir mikrogram/gramdır. Bulunduğu yerlerde bağlı şekildedir. Mide barsak kanalında da diğer organlara nazaran fazla miktarda bulunur. Barsaklardaki enterokromafin hücrelerinde fazla miktarda bulunur. Barsaklardaki karsinoid tümörlerin hücreleri içinde de yüksek konsantrasyonda mevcuttur. Kan hücreleri içinde ençok trombositleride bulunur.

Serotoninin Farmakolojik Etkileri :

Farmakodinamik etkiler bakımından serotonin enterasan bir amindir.

Türlü hayvanlarda yapmış olduğu etki-lerin farklı olduğu kadar, aynı hayvan cinsinde yapılan deneylerin sonuçlarıda farklılıklar ortaya koymaktadır. Serotonin bu farklı etkilerini izah edebilmek bazan bir hayli güç olmaktadır. Genellikle drekt etkileri benzerlik göstermekle beraber canlıdaki türlü kontrol reflekslerini uyarması sonucunda elde edilen cevaplarda farklılıklar gösterebilmektedir.

Serotonin yapmış olduğu farmakodinamik etki neticede drekt etkisiyle refleks yollardan meydana gelen etkilerin ortalamasıdır. Serotonine karşı sık kullanıldığı takdirde taşifilaksi reaksiyonunda meydana gelir. Bu biolojik olayda alınan sonuca etki yapar. (2)

Serotonin deney hayvanına parental olarak verildiği zaman merkez sinir sisteminde çok bariz bir etki görülmez. Bunun sebebi dışarıdan verilen maddenin kan—beyin barajını geçmiyerek mental fonksiyonuna etkili olmayışıdır. Fakat tecrübe hayvanının direkt olarak beyinde lateral ventrikülleri içine serotonin verilecek olursa hayvanda dikkati çeken bir sersemlik ve hipnoz (uyku) hali görülür.. 5—HT otonom gangliyonlara giden arter içine verildiğinde gangliyonları uyarıcı şekilde etki gösterdiği tesbit edilir. Sensitif sinirleride etkiler. Enjekte edildiği yerde çok şiddetli ağrının meydana gelmesi bunu gösterir. Keza periferden gelen afferen sinirleride uyatabildiği gösterilmiştir. Damarlar üzerindeki etkisinde hayvan türlerine ait farklı neticeler elde edilir. Genel olarak damar düz kaslarını drekt etkiyle şiddetle kasar. Vücutta duyarlılık bakımından böbreklerin korteks damarları en hassas olanlarıdır. Plazenta damarlarıda serotonine

karşı çok duyarlıdır. Hayvanlarda bu nedenle düşüklükler görülebilir. İnsanda damar içine yavaş olarak verildiğinde iskelet kaslarının damarlarını genişlettiği görülür. Damar permeabilitesine olan etkisi değişik hayvan türlerine göre farklılık gösterir. Kemirici hayvanlarda küçük damarların permeabilitesini şiddetle artırır. İnsanlarda ve diğer hayvanlarda bu etki çok zayıftır. Serotonin kalp kası üzerindeki etkisi izole hayvan kalbinde güzel bir şekilde gösterilebilir. Bu etki drekt olarak kalp kasının kasılma şiddetini artırır ve dakikadaki kalp atım sayısında yükseltir. Koroner damarlardaki kemoreseptörleri uyarır, (Bezold—Jarishch refleks) Bu refleksin etkisiyle Adrenerjik sistem inhibe edildiği halde kolinerjik sistem uyarılır. Neticede kolinerjik sistem hakimiyeti ortaya çıkar. Serotonin arterler üzerindeki etkisi üç farklı şekilde birleşmesi tarzında görülür. Önce kan basıncında bir düşme, bunu takiben ikinci faz olan basınç yükselmesi şeklinde görülür. Son faz ise uzunca zaman devam edebilen kan basıncında düşme tarzındadır. Venler üzerindeki etkisi genellikle kasılma tarzındadır. (6)

Küçük venalardaki vazokonstriksiyon sonucu bariz bir siyanoz dikkati çeker. Serotonin refleks yolla solunumu uyardığı gösterilmiştir. Neticede solunumun dakikadaki sayısı ve derinliği artar. Solunum yolları düz kasları üzerine olan etkisi kasılma tarzındadır. Kuvvetli bir bronş kasılması görülür.

Organların düz kasları üzerine olan etkileri :

Barsak düz kası üzerine olan etkisi izole edilmiş bir kobay babsağında iyi bir şekilde demonstre edilebilir. Drekt bir etki ile barsak düz kasını şiddetle kasar.

Barsağın gerek longitudinal ve gerekse sirküler kaslarında direkt olarak kasılma meydana getirir. Bu nedenle peristaltik hareketler ile diğer barsak hareketlerinin de arttırır. Uterus, ureter, düz kasları üzerindeki etkisi de kasılma tarzındadır. Kedilerde üçüncü göz kapağını (Menbrana niktitans)'ı kontraksiyona uğrattır. Mide düz kası üzerinde etkisi de kasılmadır. Serotonin biyolojik tayin metodlarından birisi de farelerin mide kası üzerine olan biyolojik kasıcı etkisine dayanır. Midenin salgı bezleri üzerindeki etkisi, aşıt ifrazını inhibe ederken mukoz salgısını çoğaltır. Diğer dış salgı bezleri üzerindeki etkileri de hayvan türlerine has olarak değişiklikler gösterir. Böbrek üstü bezinin medüllerinden adrenalin ve noradrenalin salgılanmasını tenbih eder. (2,7)

Serotonin vücutta fizyolojik fonksiyonları :

Barsak mukozasında bulunan enterokromafin hücrelerinde çok miktarda mevcuttur. Hayvan tecrübelerinde izole barsak preparatlarında göstermiş olduğu direkt etkilere dayanarak gastroenterestinal sistemde serotonin mide barsak hareketlerini artırdığı kanatine varılmaktadır. Barsaklardaki peristaltik hareketlerin artmasına sebep olan bazı hastalık hallerinde kandaki serotonin seviyesinin yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Ayrıca mide rezeksiyonlarından sonra görülen dumping sendromunda sorumlu olan belkide serotonindir. San-

tral sinir sistemindeki bazı çekirdeklerde serotoninin fazla miktarda bulunuşu ve rezerpin gibi bazı sedatif ilaçların beyindeki serotonin seviyesini azaltması mental fonksiyonlarda 5-HT'nin çok önemli bir yerinin olabileceğini düşündürmektedir. Beyin fonksiyonlarına olan etkisi üzerinde sayısız araştırmalar yapılmışna rağmen bu gün için serotonininde beyinde diğer nörofarmakolojik maddeler gibi (Asetilkolin, norepinefrin, dopamin) gibi nörohümorale mediatör maddelerden biri olduğu anlaşılmaktadır. Serotonin periferik sinirlerde bazılarının uçlarında da mediatör gibi rol oynadığı sanılmaktadır. Bu sinirlere triptaminergik sinirler gözüyle bakılabilir. (2)

Serotoninin etkilerini antagonize eden ilaçlar :

Serotoninin periferdeki etkilerini antagonize edebilen belli başlı ilaçlar şunlardır.

- 1—Liserjik asit dietilamit(LSD),
- 2—Prometazine (Phenergan)
- 3—Cypro—Heptadin(Periactin)dir.

Serotoninin periferde yapmış olduğu çeşitli etkiler yukarıda isimleri bildirilen farklı kimyasal yapıdaki maddelerle antagonize edilebildiği görülmektedir. Serotonin sorumlu olduğu sanılan bazı hastalık hallerinde bu grup ilaçlar veya benzerleriyle tedavi edilebilmesi üzerindeki klinik çalışmalar halen devam etmektedir.

K A Y N A K L A R

- 1—Dipalma. J.R. Drills Pharmacology in medicine. 4 th. Edition. Serotonin. 446 — 484,1971.

- 2—Goodman.L.S— Gilman.A. : The Pharmacological basis of therapeutics. 4 th. Edition. Serotonine. 645—655. : 1970 .

- 3—Goth. A. Medical Pharmacology
4. th. Edition. Serotonine. 191—
194 .: 1968 .
- 4—Jaques. R., and Schacher. M., The
presence of histamine.5—hydroxy-
triptamine, and a potent slow con-
tracting substance in wapp venom.
Brit.J.Pharmacol.9:53.1954
- 5—Kaymakçalan. Ş.— Kayaalp. O. :
Tıbbi Farmakoloji. Serotonin. 331
— 234.: 1971.
- 6—Krantz. J.C. — Carr. C. J. : The
Pharmacologic pdrinciples of Me-
dical practice. 7 th. Edition. Ser-
otonin. 282 — 284.: 1969.
- 7—Mason. D.T., and Melmon. K.L.:
Abnormal forearm vascular res-
ponses in the carcinoid syndrome
J. Clin. Invest. 45: 1685. 1966.
- 8—Rowley. D.A. and Benditt. E.P.:
5—hydroxytriptamine and histami-
ne as mediators of the was cular
injury produced by agents which
damage mast cells in rats. J. Exper.
Med. 103: 399 . 1956 .
- 9—Sollman.T. Pharmacology. 8 th.
edition. Serotonine. 501—502,1964.