

DERLEME / REVIEW

OTONOM SINİR SİSTEMİ VE ANESTEZİ

AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM AND ANESTHESIA

Kemal Tolga SARAÇOĞLU¹, Ömer BAYGIN²

¹Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹ Bilim University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turkey

² Marmara University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turkey

ÖZET

Otonom sinir sistemi temel olarak spinal kord, beyin sapı ve hipotalamusta yer alan merkezler tarafından aktive edilir. Homeostazisin devam ettirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Efferent otonomik sinyaller vücudun çeşitli organlarına sempatik ve parasempatik sinir sistemi olarak adlandırılan 2 major alt ünite tarafından iletilir. Her iki sistemin aktif olarak çalışması sonucu doku aktivitesi artırılır yada inhibe edilir. Sonuçta doku fonksiyonlarının doğru biçimde regülasyonu korunur. Anestezi uygulamalarında kullanılan gerek volatil gerekse de intravenöz ajanlar sempatik ve parasempatik sistem üzerine farklı etkiler oluşturmaktadır. Bu derlemenin amacı otonom sinir sistemi fizyolojisi ile anestezi pratiğinde uygulanan ilaçların bu sistem üzerine etkilerini gözden geçirmektir.

ANAHTAR KELİMELE: Anestezi, Otonom Sinir Sistemi, Sempatik Sistem, Parasempatik Sistem

SUMMARY

The autonomic nervous system is principally activated by the centers located in spinal cord, brain stem and hypothalamus. It plays an important role in maintaining the homeostasis. Efferent autonomic signals are transmitted to various organs of the body by two major subunits called the sympathetic and parasympathetic nervous system. Tissue activity is increased or inhibited actively as a result of the functions of these two systems. Eventually the regulation of tissue functions is protected in a correct manner. Both volatile and intravenous agents, used in anesthesia practice, produce different effects on sympathetic and parasympathetic systems. In this study we aim to review the autonomic nervous system physiology and the effects of drugs applied in anesthesia on this system.

KEY WORDS: Anesthesia, Autonomic Nervous System, Sympathetic System, Parasympathetic System

GİRİŞ

Periferik sinir sistemi somatik sinir sistemi ve otonom sinir sisteminden (OSS) oluşur. Somatik sinir sistemi iskelet kaslarını innerve eden motor nöronlardan oluşmaktayken OSS düz kaslar, kardiyak kaslar, çeşitli endokrin ve egzokrin salgı bezlerinin kontrolünü sağlayan motor nöronlardan oluşur. Bu yolla homeostazisin devam ettirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Kan basıncı regülasyonu, termoregülasyon, besinlere verilen gastrointestinal cevap, mesanenin kontraksiyonu yada gözlerin odaklanması bu fonksiyonlara birer örnektir. Ayrıca bu sistemi etkileyen birçok ilaç çeşitli hastalıklara ait semptomların iyileşmesinde yada alevlenmesinde rol alır. OSS visseral, istemsiz ve vegetatif sinir sistemi olarak da adlandırılır. İstem dışı çalışma özelliği ile somatik sistemden ayrılır. Somatik sinir sisteminde tek motor nöron merkezi sinir sistemini hedef iskelet kasına

bağlar. OSS'de bağlantıyı pregangliyonik ve postgangliyonik olmak üzere iki nöron sağlar. Bu iki nöron arasındaki sinaps merkezi sinir sisteminin dışında bir otonomik gangliyonda gerçekleşir. Pregangliyonik nöronun aksonu gangliya girer ve postgangliyonik nöronun dendritleriyle sinaps oluşturur. Postgangliyonik nöronun aksonu gangliyondan çıkarak hedef organa doğru yol alır. Üç farklı çeşit otonomik gangliyon bulunmaktadır.

OSS'nin en dikkat çekici özelliklerinden biri visseral fonksiyonların değişimiyle sonuçlanan hızlı ve şiddetli yanıt oluşturabilmesidir. Örneğin 3 ila 5 sn içinde kalp atım hızını, 10-15 sn içinde de arteriyel kan basıncını normalin 2 katına çıkarabilir yada düşürebilir. Benzer şekilde saniyeler içinde istemsiz olarak mesanenin boşalmasını yada terlemeyi sağlayabilir. OSS temel olarak spinal kord, beyin sapı ve hipotalamusta yer alan mer-

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 10/06/2014

Kabul tarihi/Accepted: 19/11/2014

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Kemal Tolga Saraçoğlu, Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Florence Nightingale Hastanesi, Şişli, İstanbul

E-posta (E-mail): saracoglukt@gmail.com

kezler tarafından aktive edilir. Bunun yanısıra serebral korteksin bölümleri özellikle de limbik korteks aşağı merkezlere sinyalleri iletebilmekte ve bu yolla otonomik kontrolü etkileyebilmektedir. Ayrıca OSS sıklıkla visseral refleksler aracılığıyla da çalıştırılmaktadır. Visseral organlardan istemsiz duyuusal sinyaller otonomik ganglia, beyin sapı yada hipotalamusa girer ve ardından istemsiz refleks yanıtları direkt olarak visseral organa, aktivitelerini kontrol etmek amaçlı geri dönerler. Efferent otonomik sinyaller vücudun çeşitli organlarına sempatik ve parasempatik sinir sistemi olarak adlandırılan 2 major alt ünite tarafından iletilir. Her iki sistemin aktif olarak çalışması sonucu doku aktivitesi artırılır yada inhibe edilir. Sonuçta doku fonksiyonlarının doğru biçimde regülasyonu korunur.

Sempatik sinirler iskelet motor nöronlarından farklıdır. Spinal korddan uyarılan dokuya uzanan her sempatik yolak bir preganglionik ve bir de postganglionik olmak üzere iki nörondan oluşur. Aksine iskelet motor yolakda sadece tek bir nöron yer almaktadır. Parasempatik lifler santral sinir sistemini 3,7,9 ve 10. kafa çiftleri aracılığıyla terkeder. Parasempatik sinir liflerinin yaklaşık %75'i vagus sinirindedir (10. kranyal sinir). Sempatik sisteme ait pregangliyonik nöronları spinal kordun torasik ve lomber segmentlerinden (T1-L2) kaynaklanır. Bu pregangliyonik aksonların çoğu kısıdır ve sempatik gangliyon zincirlerinde yer alan postgangliyonik nöron-

larla sinaps yaparlar. Parasempatik sistemin pregangliyonik nöronları beyin sapının çeşitli çekirdeklerinden ve spinal kordun sakral bölümünden (S2-S4) kaynaklanır. Sempatik sistemle karşılaştırıldığında pregangliyonik nöronların aksonları oldukça uzundur ve terminal gangliyonlarda yer alan postgangliyonik nöronlarla sinaps yapar. Postgangliyonik nöronlar vertebral kolonun iki yanına sıralanmıştır (1).

Sempatik ve parasempatik sistem fonksiyonlarının temel özellikleri (Tablo I ve II)

Sempatik ve parasempatik sinir lifleri temel olarak iki sinaptik transmitterden birini salgılar; asetilkolin yada norepinefrin. Asetilkolin salgılayan lifler kolinerjik, norepinefrin salgılayanlar ise adrenerjik olarak adlandırılırlar. Gerek sempatik gerekse de parasempatik sinir sistemindeki tüm pregangliyonik nöronlar kolinerjiktir. Asetilkolin veya asetilkolin benzeri maddeler sinir gangliyonuna uygulandığında hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemini uyarmaktadır. Parasempatik sistemin hemen tüm postgangliyonik nöronları da kolinerjiktir. Diğer yandan postgangliyonik sempatik nöronlarınsa çoğu adrenerjiktir. Ancak ter bezleri, piloerektör kaslar ve bazı kan damarlarına giden postgangliyonik sempatik sinir lifleri kolinerjiktir. Bu nedenle parasempatik sistem terminal sinir uçlarının hemen tamamında asetilkolin sekrete edilirken hemen tüm sempatik sinir uçlarından da norepinefrin salgılanır. Bu nörotransmitterler çeşitli

Tablo I. Otonom sinir sisteminin genel organizasyonu (4)

Sempatik sistem	Parasempatik sistem
Spinal kord torasik ve lomber bölgeden köken alır	Spinal kord sacral bölge ve beyin sapından köken alır
Gangliyon paravertebral gangliyon zincirinde lokalizedir	Gangliyon hedef dokunun yakınında yada içerisinde yer alır
Kısa kolinerjik pregangliyonik lifler ve uzun adrenerjik postgangliyonik lifler	Uzun kolinerjik pregangliyonik lifler ve kısa kolinerjik postgangliyonik lifler
Postgangliyonik nöronların primer nörotransmitteri norepinefrindir	Postgangliyonik nöronların primer nörotransmitteri asetilkolindir
“Savaş yada kaç” acil durumunda ve egzersiz, sınavlar yada heyecan halinde baskındır	Sakin, dinlenme koşullarında (dinlen ve sindir durumu) baskındır

Tablo II. Otonom sinir sisteminin genel ve spesifik etkileri (4)

Sempatik sistem	Parasempatik sistem
“Savaş yada kaç” reaksiyonu	“Dinlen ve sindir” reaksiyonu
Artmış kalp atım hızı ve kontraktilesi	Azalmış kalp atım hızı
Bronşiyal dilatasyon	Bronşiyal kontraksiyon
Artmış kan basıncı (vazokonstriksiyon)	Kan basıncı üzerine zayıf etki
İskelet kasında artmış, cilt, böbrek ve gastrointestinal sistemde azalmış kan dolaşımı	Gastrointestinal stimülasyon: motilite ve sekresyon artışı
Sfinkterlerin blokajı	İdrar çıkışı ve defekasyon
Glikojenoliz ve lipoliz	Glikojen depolama
Midriazis	Miyozis ve lakrimasyon

organlarda sempatik yada parasempatik etkilerin oluşmasına sebep olurlar. Bu nedenle asetilkolin parasempatik transmitter, norepinefrin de sempatik transmitter olarak adlandırılır. Nörotransmitterler aksonda sentezlenir ve salınım için veziküllerde depolanırlar. Asetilkolin terminal sinir ucunda sentezlenir ve salgılanmak üzere veziküller içinde depolanır. Norepinefrin sentezi adrenerjik sinir lifinin terminal sinir ucunun aksoplazmasında başlar ve sekretuar veziküllerin içinde tamamlanır. Terminal sinir ucundan norepinefrin sekresyonunun ardından 3 yolla eliminasyon olur (2):

1. Sekrete edilen norepinefrinin %50-80'i aktif transport aracılığıyla geri alınır.

2. Sinir ucundan vücut sıvılarına diffüze olarak kana karışır.

3. Az bir kısmı da doku enzimleri tarafından parçalanır.

Norepinefrin dokuya sekrete edildiğinde yalnızca birkaç saniye aktif kalabilirken adrenal medulla tarafından kana sekrete edildiğinde dokuya diffüze olana kadar aktif kalabilmektedir. Bu süreç temel olarak karaciğerde katekol o metil transferaz enzimiyle yıkılıma kadar devam eder. Bu yüzden epinefrin ve norepinefrin kana salındığında 10 ila 30 saniye süreyle aktif kalır, ancak aktivitesi birkaç dakika içinde azalarak kaybolur.

Otonomik sinir terminal ucundan salındıktan sonra asetilkolin, norepinefrin yada epinefrinin efektör organı stimüle edebilmesi için efektör hücrelerdeki spesifik reseptörlerle bağlanabilmesi gerekmektedir. Transmitter reseptörle bağlandığında protein molekülü yapısında konformasyonel değişikliklere sebep olur. Böylece protein molekülü ilgili hücreyi membranındaki iyon kanallarının kapanması yada açılması yoluyla inhibe veya aktive eder.

Asetilkolin temel olarak 2 tür reseptörü aktive eder. Bunlar muskarinik ve nikotinik reseptörler olarak adlan-

dırılır. Muskarinik reseptörler parasempatik yada sempatik sinir sistemine ait postgangliyonik kolinerjik nöronlar tarafından stimüle edilen tüm efektör hücrelerin yüzeyinde bulunur. Nikotinik reseptörler ise sempatik ve parasempatik sistemin pre ve postgangliyonik nöronları arasındaki sinapslarda yer alan otonom gangliyonlarda bulunurlar. Nikotinik reseptörler ayrıca iskelet kasındaki nöromusküler kavşaklar gibi birçok otonom olmayan sinir sonunda da yer alır. Adrenerjik reseptörlerin de 2 majör alt tipi bulunmaktadır: alfa ve beta reseptörler (Tablo III). Beta reseptörler beta₁, beta₂, beta₃ olarak, alfa reseptörler de alfa1 ve alfa2 alt tiplerine ayrılırlar. Norepinefrin temel olarak alfa reseptörleri uyarır, daha az oranda beta reseptörleri de etkiler. Epinefrinse her iki tür reseptörü eşit olarak uyarır. Bu yüzden epinefrin ve norepinefrinin değişik hedef dokulardaki etkileri organlarda yer alan reseptör türleriyle belirlenmektedir.

Parasempatik ve sempatik sinir sistemi dışında non-kolinerjik-nonadrenerjik sinir sistemi olarak adlandırılan 3. bir sistem bulunmaktadır. Mide-barsak kanalının absorpsiyon, sekresyon ve motor işlevlerinin devamından sorumlu olan enterik sinir sistemidir. Diğerlerinden farklı lokal otonomi derecesidir. Bu nöron sistemi ve desteklediği hücreler gastrointestinal yolun duvarlarında lokalizedir. Mide sempatik ve parasempatik aktiviteden ciddi olarak etkilenir. Bununla birlikte sindirim aktivitesinin regülasyonu enterik sinir sistemi tarafından sağlanır. Böylece sindirim ve peristaltizm spinal kord kesilerinde veya spinal anestezi sırasında da devam eder.

Sempatik sistem “savaş yada kaç” yanıtını kontrol eder. Diğer bir deyişle bu sistem vücudu zorlu fiziksel aktiviteye karşı hazırlar. Parasempatik sistem “dinlen ve sindir” fonksiyonlarını regüle eder. Bir anlamda bu sistem sakince oturduğu yerde kitap okuyan birinin temel vücut fonksiyonlarını yerine getirmesini sağlar. Para-

Tablo III. Adrenerjik reseptörler ve fonksiyonları

Alfa reseptör	Beta reseptör
Vazokonstriksiyon	Vazodilatasyon (β_2)
İris dilatasyonu	Kardiyoakselerasyon (β_1)
İntestinal relaksasyon	Artmış myokardiyal güç (β_1)
İntestinal sfinkter kontraksiyonu	İntestinal relaksasyon (β_2)
	Uterin relaksasyon (α_2)
Pilomotor kontraksiyon	Bronkodilatasyon (β_2)
Mesane sfinkter kontraksiyonu	Kalorigenezis (β_2)
Nörotransmitter salınım inhibisyonu (α_2)	Glikojenoliz (β_2)
	Lipoliz (β_1)
	Mesane duvar relaksasyonu (β_2)
	Termogenezis (β_3)

sempatik sistem vücutta enerji üretilmesi ve bu enerjinin depolanmasını neden olan anabolik aktivitelerin hareket geçmesini sağlar. Bunun yanında diğer organların bazal bir aktivitede çalışmasından sorumludur. Savaş yada kaç durumu geliştiğinde sempatik sinir sistemi kardiyak kasları atım hızını artırmak için uyarır, kan damarlarında dilatasyona neden olarak kalp ve iskelet kaslarını besleyen damarların debisini artırır. Akciğer bronşiyollerinde dilatasyona sebep olarak oksijen alımını artırır. Adrenal medulla epinefrin ve norepinefrin salgılamak üzere uyarılır, böylece hücrelerin metabolik hızı artar. Ter bezlerini stimüle eder. Ek olarak sempatik sinir sistemi sindirim yada böbrek işlevleri gibi durgun vücut aktivitesini de azaltır (3).

OSS'nin efferent sinirsel aktivitesi büyük oranda otonomik refleksler aracılığıyla regüle edilir. Bu reflekslerin birçoğunda duyuşsal bilgi hipotalamus yada beyin sapı gibi belirli homeostatik merkezlere iletilir. Torasik ve abdominal organların duyuşsal verisi 10. kranial sinir olan vagus sinirinin afferent lifleri aracılığıyla beyin sapına iletilir. Diğer kranial sinirler de bu veri akışına katkıda bulunurlar. Hipotalamus ve beyin sapında kan basıncı, kalp atım hızı, vücut ısısı, gastrointestinal peristaltizm, susama ve acıkma, endokrin salgılar, plazma hacmi ve osmolaritesi gibi vücuttaki birçok önemli değişken regüle edilir. Spesifik olarak serebral korteks ve limbik sistem hipotalamus - beyin sapı yollarındaki emosyonel yanıtla ilişkili OSS aktivitesini etkilemektedir. Örneğin utandırıcı bir durum karşısında oluşan yüz kızarması frontal korteksten kaynaklanan bir yanıtın yüzdeki kan damarlarında vazodilatasyon oluşturmaya bağlı ortaya çıkmaktadır.

Spesifik organlarda sempatik ve parasempatik stimülasyonun etkileri (4)

Göz: OSS tarafından gözün iki fonksiyonu kontrol edilir. Bunlar pupillerin açılması ve lensin odaklanmasıdır. Sempatik stimülasyon irisin meridyonal liflerini kontrakte ederek pupillerin dilatasyonuna sebep olur. Parasempatik stimülasyon ise irisin dairesel kasını kontrakte ederek pupil konstrüksiyonuna sebep olur.

Salgı bezleri: Nazal, lakrimal, tükürük ve birçok gastrointestinal bezler parasempatik sinir sistemi tarafından uyarılırlar ve sekresyonların oluşmasına sebep olurlar. Sempatik stimülasyonun alimenter bez hücreleri üzerinde yüksek enzim ve mukus içerikli konsantre sekresyon oluşumuna yol açan direkt uyarıcı etkisi bulunmaktadır fakat aynı zamanda bezleri besleyen kan damarlarında vazokonstrüksiyona da yol açtığından bazen sekresyonlarını azaltabilir.

Kalp: Genel olarak sempatik uyarı kalp aktivitesinde artışa yol açar. Bu gerek kalp atım hızının gerekse de

kalp kontraksiyonunun artmasıyla gerçekleşir. Parasempatik stimülasyon kalp hızı ve kontraksiyon gücünde azalmayla sonuçlanır.

Sistemik kan damarları: Çoğu sistemik kan damarı sempatik stimülasyonla konstrüksiyona uğramaktadır. Parasempatik stimülasyonun belirli alanlarda damarları dilate etmesi dışında çoğu kan damarı üzerine hiçbir etkisi bulunmamaktadır. Arteriyel kan basıncını iki faktör oluşturmaktadır: kalbin kanı pompalama gücü ve kan damarları tarafından oluşturulan kan akımına karşı direnç. Sempatik stimülasyon her ikisini de artırır ve sonuçta arteriyel kan basıncında akut bir artış meydana gelir. Aksine vagal sinirler aracılığıyla oluşturulan parasempatik stimülasyon kalbin pompalama gücünü azaltır ancak periferik rezistans üzerine etkisi bulunmamaktadır. Arteriyel kan basıncı üzerine klasik etkisi genellikle önemsiz bir azalma şeklindedir. Bununla birlikte çok güçlü vagal parasempatik stimülasyon kalbi durdurma noktasına kadar getirebilir ve arteriyel kan basıncında geçici kayıplara yol açabilir.

Otonomik refleksler

Birçok visseral fonksiyon otonomik refleksler tarafından regüle edilmektedir.

Kardiyovasküler otonomik refleksler: Kardiyovasküler sisteme ait çeşitli refleksler arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızını kontrol etmeye yardımcı olmaktadır. Bunlardan biri baroreseptör refleksidir. Baroreseptör olarak adlandırılan gerim reseptörleri arkus aorta yada internal karotis arteri de içeren birtakım major arterlerin duvarında yer almaktadır. Bu yapılar yüksek basınç altında gerildiğinde beyin sapına sinyal gönderilir. Böylece kalp ve kan damarlarına olan sempatik uyarılar inhibe, parasempatiklerse eksite edilir. Arteriyel kan basıncı normal sınırlara geriler.

Gastrointestinal otonomik refleksler: Üst gastrointestinal sistemin büyük bölümü ile rektum işlevleri otonomik refleksler tarafından kontrol edilir.

Diğer otonomik refleksler: Mesane işlevleri, seksüel refleksler pankreatik sekresyonlar, safra kesesi sekresyonlarının regülasyonu, idrar çıkışı, kan glukoz konsantrasyonu, terleme kontrolü gibi pekçok diğer visseral fonksiyonlar düzenlenir.

Sempatik sinir sisteminin alarm yada stres yanıtı

1. Artmış arteriyel basınç
2. Aktif kaslara olan kan akımında artış, eş zamanlı gastrointestinal sistem yada böbrekler gibi hızlı motor aktivite gerektirmeyen organlarda azalmış kan akımı
3. Vücut genelinde artmış hücresel metabolizma
4. Artmış kan glukoz konsantrasyonu
5. Karaciğer ve kaslarda artmış glikoliz
6. Artmış kas gücü

7. Artmış mental aktivite

8. Artmış kan koagülasyon hızı

Tüm bu etkiler kişiyi mümkün olan en kısa süre içinde şiddetli fiziksel aktiviteye izin verecek duruma getirebilmeyi sağlar. Böylece vücut stres durumunda ekstra aktivasyon oluşturabilir. Buna sempatik stres yanıtı denir (5).

Otonom sinir sistemi ve anestezi

Otonom sinir sistemi anestezi sırasındaki kardiyovasküler stabilitenin idamesi için önemli bir nöral kontrol sistemidir. Kalp atım hızındaki atımdan atıma değişiklikler sinoatrial noda ait sempatik ve parasempatik aktivitedeki dalgalanmaları yansıtır. (6).

Anestezik ajanların nikotinik asetilkolin reseptörleri üzerine ana etkisi inhibitördür. Klinik dozlarda volatıl anestezikler ve ketaminin her ikisi de alfa4 beta2 ve alfa3 beta4 reseptörleri üzerine potent inhibitör etkilidir. Barbitürat, etomidat ve propofol gibi çeşitli intravenöz anestezik ajanların da nikotinik asetil kolin reseptörleri üzerine inhibitör etkileri bulunmaktadır. Ancak bu etkiler anestezide kullanılandan daha yüksek dozlarda ortaya çıkmaktadır. Alfa4 beta2 ve alfa3 beta4 gibi nöronal nikotinik asetilkolin reseptörleri atrakuryum tarafından da bloke edilir (7).

İntravenöz anestezikler

İntravenöz anesteziklerin periferik otonom sinir sistemi üzerine belirgin kalitatif ve kantitatif etkileri bulunmaktadır. Aynı zamanda anestezi otonom sinir sisteminin sempatik yada parasempatik bölümlerine ve kompensatuar mekanizmalarına ait aktiviteyi de değiştirebilmektedir. Tiyopental sodyum baroreseptör aktiviteyi azaltabilir.

Remifentanil ve deksmedetomidin kontrollü hipotansiyon sırasında kullanılan iki farklı intravenöz anestezik ajan olup remifentanil otonom sinir sistemi üzerine deksmedetomidinden genel olarak daha dengeli etkilere sahip görünmektedir. Nikardipin sempatik sinir sisteminin stimüle ettiğinden otonom sinir sisteminde oluşan değişikliklere karşı hassas olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (8).

Propofol otonom sinir sisteminin kardiyovasküler komponenti üzerine deprese edici bir etkiye sahiptir. Baroreseptör refleksinde bir azalmaya neden olabilir. Bununla birlikte özellikle genç hastalarda kompensatuar bir sempatik aktivite artışı da bildirilmiştir. Bu değişiklik yaşlı hastalarda ortaya konulamamıştır (9). Propofol sempatik akışı azaltırken santral bir vagotonik etki gösterir. Propofolun negatif kronotropik ve inotropik etkisinin muskarinik reseptörlerdeki aktivasyonla gerçekleşmediği söylenebilir. Ancak negatif dromotropik etkisinin M₂-muskarinik reseptör aracılığıyla meydana geldiği gösterilmiştir (10).

Midazolamin barbitüratla birlikte kullanıldığı hastalarda kardiyak sempatik ve parasempatik aktiviteyi baskıladığı, trakeal entübasyona sekonder gelişen serum katekolamin artışını inhibe ettiği bildirilmiştir. Barbitüratla baroreseptör refleksin sempatik komponenti vagal komponente göre daha fazla etkilendiği gösterilmiştir. Tiyopental kardiyak parasempatik aktiviteyi azaltırken sempatik aktiviteyi artırmaktadır (6). Köpeklerde hafif pentobarbital anestezisi önemli derecede yüksek katekolamin seviyesi ile ilişkili iken daha yüksek dozlarda kullanıldığında ise katekolamin konsantrasyonu maksimum seviyede baskılanmıştır. Pentobarbital indüksiyonu sırasında plazma norepinefrin düzeyi azalmaya meyilli iken daha sonraki dönemde artış gösterir (11). Bu artış renal sempatik sinir aktivitesine bağlı gibi görünmektedir (12).

Nöromusküler blokerler

Birçok nöromusküler bloker ajan kardiyak ve solunum sistemi üzerine ciddi yan etkilere sahiptir. Bunlar arasında M₂ muskarinik reseptör antagonizmasıyla oluşan taşikardi ve bronkokonstrüksiyon, düz kas M₃ reseptörlerindeki asetilkolinle etkileşim yada histamin salınımı yer almaktadır (13). M₁ muskarinik reseptörlerse parasempatik gangliyonda bulunurlar ve nörotransmisyonu kolaylaştırırlar (14,15). Bu reseptörlerin potansiyalize olması vagal yolla indüklenen bronkokonstrüksiyonla sonuçlanmaktadır. Diğer yandan antagonizması asetil kolin salınımını azaltmaktadır.

Bugün klinik kullanımda olan vekuronyum, sisatrakuryum, rokuronyum ve mivakuryumun önerilen doz aralıklarında kullanıldığında muskarinik reseptörlerle önemli bir etkileşimi bulunmamaktadır. Ancak aminosteroid yapıda olan vekuronyum ve rokuronyum gibi kas gevşeticiler daha yüksek dozlarda asetil kolinin etkilerini M₃ muskarinik reseptörlerinde potansiyalize ederler (13). Yüksek konsantrasyonlarda kullanılan rokuronyum (> 2 mg kg⁻¹) M₃ muskarinik reseptörler üzerine etkileri nedeniyle asetil kolinin havayolu üzerine etkilerini artırabilir. Gallamin, pankuronyum ve rapakuronyum gibi uzun etkili kas gevşeticiler ise klinik konsantrasyonlarda ciddi M₂ muskarinik blokaj etkisi göstermektedirler. Sisatrakuryum vagal sinir aktivasyonuna bağlı bradikardiyle ilişkili bulunmamıştır.

İnhalasyon anestezisi

İnhalasyon anestezisi şiddetli bir şekilde otonom sinir sisteminin fonksiyonlarını etkileyebilir. Sempatoadrenal aktivitede artma ve azalmaya bağlı olarak arteriolar rezistansdaki değişiklikler kan basıncındaki değişikliklere neden olmaktadır. İnhalasyon anestezikleri sempatik tonusu baskılayıp parasempatik sinir sisteminin üstünlüğünü sağlayarak negatif inotropik etkiye neden olurlar.

Çeşitli araştırmalarda inhalasyon anestezisinin plazma adrenalın ve noradrenalin düzeyinde farklı etkileri bildirilmiştir (16-18). Halotan anestezisinin ratlarda noradrenalin düzeyini düşürdüğü gösterildiği gibi başka çalışmalarda arttığı, değişmediği veya çok az bir azalma olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (19,20).

Halotan ve enfluranın baroreseptörlerde duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir. Belirli bir seviyedeki kan basıncında, anestezi ajanları baroreseptörlerdeki duyarlılık artışına bağlı olarak santral sinir sisteminde gerçekte olan kan basıncından daha yüksek bir kan basıncı olduğu hissi oluştururlar. Diğer taraftan kan basıncındaki azalma halojenli inhalasyon anestezisinin kardiyovasküler sistemdeki temel etkisine bağlıdır. Eğer hipotansif atak baroreseptördeki duyarlılığın üzerine geçerse baroreseptördeki uyarıların inhibisyonu sempatoadrenal sistemin refleks aktivasyonuna neden olur.

Halotan kedilerde pregangliyonik sempatik aktiviteyi azaltsa da, baroreseptör stimülasyonuna bağlı olarak oluşan pregangliyonik sempatik sinirlerdeki cevaba etkisi azdır. Enfluran ile elde edilen sonuç halotaninkine çok benzer şekildedir. İlginç olarak enfluran veya metoksiflurana nitroz oksit eklenmesi pregangliyonik sempatik deşarjda artmaya neden olur (21).

Klasik olarak, dietil eter ve siklopropan miyokardiyal depresan etkilerini önleyici sempatoadrenal aktivitede ve serum katekolamin düzeyinde bir artış meydana getirir. Bu etki medulla inhibisyon merkezindeki depresif etkilerinden dolayıdır ve sempatik pregangliyonik aktivitede bir artışa neden olurlar. Nitroz oksit de santral bir mekanizmayla sempatik aktiviteye neden olur.

Son zamanlarda, desfluran anestezisi süresince geçici sempatik hiperaktivite rapor edilmiştir (22). Bu fenomen, konsantrasyonundan daha çok ani konsantrasyondaki artışla açıklanmaktadır. Bu etki narkotiklerin veya klonidinin kullanımıyla hafifletilebilir. Bu fenomende medullar inhibitör merkezin depresyonu ve periferik vazodilatasyona refleks sempatik aktivite, havayolunun desfluranla irritasyonundan daha az rol oynar. Kararlı durumdaki izofluran hafif konsantrasyon bağımlı sempatik sinir aktivitesinin baskılanmasıyla ilişkilidir. Diğer yandan halotan ve sevofluran sempatik sinir sistemi aktivitesinde azalmayla ilişkilidir (23). İzofluran, desfluran ve sevofluran kalp hızının ve sempatik efferent sinir aktivitesinin refleks kontrolünün düşmesine neden olan benzer bir etkiye sahiptirler (24).

Hipertansiyon ve hipotansiyon tedavisinde kullanılan ajanlar

Perioperatif hipotansiyon tedavisinde kullanılan fenilefrin ve metoksamin saf alfa₁ agonist olarak görev

yapar. Net etki arterioller ve kapasitans venlerde vazokonstriksiyonla periferik vasküler rezistansın ve kan basıncının artırılmasıdır. Anafilaksi ve dirençli hipotansiyon tedavisinde yeri olan adrenalın yeterince yüksek dozlarda kullanıldığında alfa₁, alfa₂, beta₁, beta₂ ve beta₃ reseptörlerini stimüle eder. Adrenalinin beta₂ adrenoreseptörleri üzerine noradrenalininden daha fazla afinitesi bulunmaktadır. Şok tedavisinde geniş kullanım alanı bulan noradrenalin özellikle alfa₁ ve beta₃ adrenoreseptörleri üzerinde potentdir. Noradrenalin prekürsörü olan dopamin bradikardinin eşlik edebildiği kardiyojenik şok tedavisinde kullanılan bir ajandır. Yüksek dozlarda alfa₁ adrenoreseptörleri üzerine stimulan etkisi bulunmaktadır.

İsoproterenol hem beta₁ hem de beta₂ reseptörleri stimüle eder. Dobutamin kan basıncında ciddi değişikliklere yol açmadan miyokardiyal kontraktileti artırır. Beta₁ ve beta₂ reseptörlerin arteriolar ve venöz tonus stimülasyonu orta dozlarda kan basıncında sadece küçük değişiklikler beklenir.

Propranolol gerek beta₁ gerekse de beta₂ reseptörlerinde semptomatik aminlerin kompetitif inhibitörüdür. Kalp atım hızını, kontraktileti ve kan basıncını düşürür. Atriyoventriküler iletimi yavaşlatır. Bronşiler tonusu artırdığından astım ya da kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda kaçınılmalıdır.

Nöroaksiyel anestezi

Nöroaksiyel blokaj spinal sinir köklerinin otonomik transmisyonunu etkileyerek sempatik blokaj ile parasiyel bir parasempatik blokaj oluşturur. Nöroaksiyel blokaj boyunca anestezist duyuşal bloğu takip eden motor bloğu gözlemler. Ancak nöroaksiyel bloğun 10. kranial siniri etkilemediği bilinmelidir. Nöroaksiyel bloğun etkisi sempatik sistemle tam karşılanmamış bir parasempatik tonusta azalmaz. Nöroaksiyel blokaj kan basıncını, kalp hızını ve kardiyak kontraktileti azaltır. Bu etkiler opioidlerle de gösterilmiştir. Nöroaksiyel opioidler spinal kordun opioid reseptörleri üzerine etkilidir ve teorik olarak otonomik ve motor fiberleri etkilemedikleri gibi hipotansiyona da neden olmazlar. Bazı araştırmalarda geçici duyuşal etkileri olduğu ve hipotansiyona neden olduğu saptanmışsa da bu etkiler zayıf lokal anestezi etkilerine bağlanmıştır (25). Santral yolla etki eden lokal anestezikler afferent ve efferent sempatik yolları bloke ederek cerrahiye karşı oluşan stresin oluşturduğu hemodinamik yanıtı baskırlar (26). Torasik epidural anestezi kardiyak ve splanknik sempatik aktiviteyi azaltır ve böylece vital organ sistemlerinin perioperatif fonksiyonlarını etkiler (27).

KAYNAKLAR

1. Akyüz G, Akdeniz Leblebiciler M. Otonom Sinir Sistemi Anatomisi ve Değerlendirilmesi. Turk Fiz Tip Rehab Derg 2012; 58: 1-5.
2. Hall JE, Guyton AC. Textbook of medical physiology. in: The Autonomic Nervous System and the Adrenal Medulla. eds: Grulow R, Stingelin L. Volume 12. New York. W.B. Saunders. 2011; 729-736.
3. McCorry LK. Physiology of the Autonomic Nervous System. Am J Pharm Educ 2007; 71: 78.
4. Zimmermann M. Case studies in a physiology course on the autonomic nervous system: design, implementation, and evaluation. Adv Physiol Educ 2010; 34: 59-64.
5. Kvetnansky R, Lu X, Ziegler MG. Stress-triggered changes in peripheral catecholaminergic systems. Adv Pharmacol 2013; 68: 359-397.
6. Hanamoto H, Niwa H. Autonomic and cardiovascular effects of pentobarbital anesthesia during trigeminal stimulation in cats. Int J Oral Sci 2012; 4: 24-29.
7. Tassonyi E, Charpentier E, Muller D, Dumont L, Bertrand D. The role of nicotinic acetylcholine receptors in the mechanisms of anesthesia. Brain Res Bull 2002; 57: 133-150.
8. Shin S, Lee JW, Kim SH, Jung YS, Oh YJ. Heart rate variability dynamics during controlled hypotension with nicardipine, remifentanyl and dexmedetomidine. Acta Anaesthesiol Scand 2014; 58: 168-176.
9. El Beheiry H, Mak P. Effects of aging and propofol on the cardiovascular component of the autonomic nervous system. J Clin Anesth 2013; 25: 637-643.
10. Goodarzi M, Narasimhan RR. The effect of large-dose intrathecal opioids on the autonomic nervous system. Anesth Analg 2001; 93: 456-459.
11. Svorc P Jr, Bacová I, Svorc P, Buzga M. Autonomic nervous system under ketamine/xylazine and pentobarbital anaesthesia in a Wistar rat model: a chronobiological view. Prague Med Rep 2013; 114: 72-80.
12. Nagashima Y, Furukawa Y. Cardiac effects of propofol and its interaction with autonomic nervous system in isolated, cross-circulated canine atria. J Anesth 1999; 13: 34-39.
13. Jooste E, Zhang Y, Emala CW. Neuromuscular blocking agents' differential bronchoconstrictive potential in Guinea pig airways. Anesthesiology 2007; 106: 763-772.
14. Struckmann N, Schwering S, Wiegand S, et al. Role of muscarinic receptor subtypes in the constriction of peripheral airways: Studies on receptor-deficient mice. Mol Pharmacol 2003; 64: 1444-1451.
15. Lee AM, Jacoby DB, Fryer AD. Selective muscarinic receptor antagonists for airway diseases. Curr Opin Pharmacol 2001; 1: 223-229.
16. Naguib AN, Tobias JD, Hall MW, et al. The role of different anesthetic techniques in altering the stress response during cardiac surgery in children: a prospective, double-blinded, and randomized study. Pediatr Crit Care Med 2013; 14: 481-490.
17. Rowley TJ, Flood P. Isoflurane prevents nicotine-evoked norepinephrine release from the mouse spinal cord at low clinical concentrations. Anesth Analg 2008; 107: 885-889.
18. Georgiev SK, Wakai A, Kohno T, Yamakura T, Baba H. Actions of norepinephrine and isoflurane on inhibitory synaptic transmission in adult rat spinal cord substantia gelatinosa neurons. Anesth Analg 2006; 102: 124-128.
19. de Haan M, van Herck H, Tolboom JB, Beynen AC, Remie R. Endocrine stress response in jugular-vein cannulated rats upon multiple exposure to either diethyl-ether,halothane/O₂/N₂O or sham anaesthesia. Lab Anim 2002; 36: 105-114.
20. Kagawa K, Hayashi Y, Itoh I, et al. Identification of the central imidazoline receptor subtype involved in modulation of halothane-epinephrinearrhythmias in rats. Anesth Analg 2005; 101: 1689-1694.
21. Göthert M. Inhalation Anaesthesia Today and Tomorrow. Anaesthesiology and Intensive Care Medicine / Anaesthesiologie und Intensivmedizin.ed: Peter K, Jesch F. 1th ed. Newyork, Springer Company, 1982; 97-108.
22. Lee J, Jung CW. The target concentration of remifentanyl to suppress the hemodynamic response to endotracheal intubation during inhalational induction with desflurane. Korean J Anesthesiol 2011; 60: 12-18.
23. Park KW. Cardiovascular effects of inhalational anesthetics. Int Anesthesiol Clin 2002; 40: 1-14.
24. Ebert TJ. Anesthetic issues related to the autonomic nervous system, ASA Refresher Courses in Anesthesiology: 2001; 29: 113-122.
25. Goodarzi M, Narasimhan RR. The effect of large-dose intrathecal opioids on the autonomic nervous system. Anesth Analg 2001; 93: 456-459.
26. Wolf AR. Effects of regional analgesia on stress responses to pediatric surgery. Paediatr Anaesth 2012; 22: 19-24.
27. Freise H, Van Aken HK. Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. Br J Anaesth 2011; 107: 859-868.