

İŞLENECEK BÖLÜMLER

OSS

KALP-DAMAR

KAN VE KANI ŞEKİLLENDİREN YAPILARI ETKİLEYEN İLAÇLAR

YEREL HORMONLAR

HORMONLAR

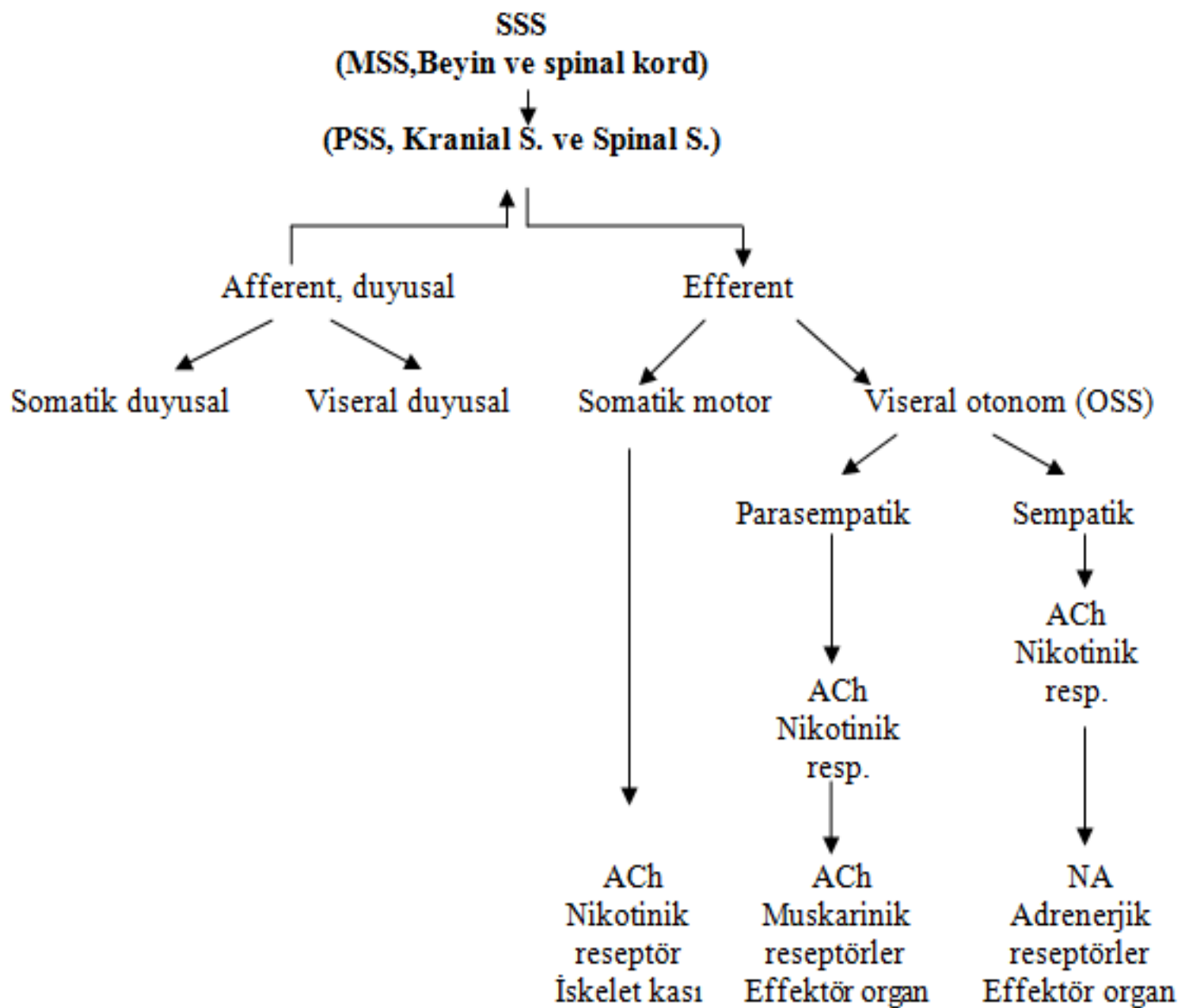
OTONOM SINIR SİSTEMİ

Canlılarda çevresel ve iç uyarılara verilen cevaplar MSS (beyin ve omurilik) ve periferik sinir sistemi aracılığıyla düzenlenir.

MSS, beyin ve omurilikten

Periferik SS, otonom ve somatik sinir sisteminin oluşmuştur

OSS, irademiz dışında endokrin sistemle birlikte vücut fonksiyonlarının (arteriyel basınç, gastrointestinal motilite, terleme, vücut ısısı vb) düzenli bir biçimde çalışmasını sağlar. OSS kalbi, kandanlarını, viseral düz kasları, bir çok ekzokrin bezi inerve eden nöronlar, ganglionlar ve sinir pleksuslarından oluşmuştur.



Şekil 1. Sinir sistemi nöron ve nöromediatörleri şeması

- Otonom cevaplar genellikle efferent impulslar, santral sinir sistemi ve bu iletimlere aracılık eden **nöromediyatörler (nörotransmitter)** vasıtasıyla gerçekleşir.
- OSS'nin en belirgin özelliklerinden biri iç organ fonksiyonlarını çok büyük bir hız ve şiddetle değiştirebilmesidir. Örg 3-5 sn'de kapıl hızını normalin iki katına, 10-15 sn'de arteriyel basıncı iki katına çıkarabilmekte veya 4-5 sn'de baygınlık yaratacak ölçüde indirebilmektedir.

- Organizmanın efferent sinirleri somatik ve otonom sinirlerden oluşur.
- Somatik sinir hücreleri merkezi sinir sisteminde yer alır ve omuriliği terk ettikten sonra hiçbir kesintiye uğramadan efektör organ olan çizgili kaslara ulaşır. Başka bir ifade ile vücut içinden ve dışından gelen uyarıları alan afferentler, özel duyu organları ve motor efferentleri kapsayan **somatik sinir sistemi dış koşulların algılanmasına ve bunların uygun vücut hareketlerine yönlendirilmesine hizmet eder.**
- Vücuda yayılmış içlerine baroreseptör, kemoreseptörler ve düz kas gerginlik reseptörlerinin de dahil olduğu geniş bir duyuşal reseptör ağından kalkan impulslar bu afferent lifler tarafından taşınır.
- **Otonom sinir sistemi ise (vejetatif) iç organlar, salgı bezleri gibi çizgisiz kasların oluşturduğu sistemlere dağılarak bunların irademiz dışında çalışmasını sağlar.**

- Bu sistemin **santral kısımları hipotalamusta, beyin sapında ve omurilikte bulunur.** Diğer bir ifade ile OSS buralarda bulunan merkezler tarafından kontrol edilir.
- Aynı zamanda serebral korteksin ve özellikle limbik sistemin bölümleri daha aşağıdaki merkezlere impulslar göndererek de otonomik kontrolü etkilerler. **Oluşan viseral refleksler (duyusal sinyaller) OSS'nin yukarıda vurgulanan merkezlerine (serebrospinal akşa) viseral efferent impulslar vagus, pelvik, splanik ve diğer otonom sinirler aracılığıyla taşınır.** Burada oluşan uygun cevaplar geriye iç organlara iletilerek bunların aktiviteleri kontrol edilir.

- ❁ Otonom sinir sisteminin iç organlar üzerindeki etkisi iki türdür; birincisi devamlı, ikincisi ise o anki fizyolojik gereksinmeye göre organı uyaran veya baskılayan etkidir.
- ❁ Otonom sinir sistemi genelde birbirine zıt çalışan sempatik (adrenerjik) ve parasempatik (kolinerjik) sinirlerden oluşur. Her iki sistemde SSS'den periferik giden (efferent) ve Periferden SSS'e gelen (afferent) sinirler bulunur. Sempatik sistemin nöromediatörü adrenalin (A) ve noradrenalin (NA), kolinerjik sisteminki ise asetilkolindir (ACh).

Sinaptik geçiř

Bir n6ronun aksonu ile diğer n6ronun ya g6vdesi veya dentritlerinin bir tanesinin karşılaşarak fonksiyonel irtibatın sağlandığı yere sinaps adı verilir. Sinaptik b6lgede presinaptik membran, postsinaptik membran ve sinaps aralığı bulunur. Sinaptik aralık 100-500 Angstrom genişliğindedir ve etrafı glia h6creleri ile iyi bir biçimde kesilmiştir. Post sinaptik b6lge ise sinirin efekt6r organlara değim halinde bulunduğu yerdir (iskelet kası, d6z kas salgı bezi gibi).

RESEPTÖR ÇEŞİTLERİ

KOLİNERJİK RESEPTÖRLER

NIKOTİNİK

MUSKARİNİK

M1

M2

M3

M4

M5

Nikotinik reseptörler; Otonomik ganglionlarda, nöromusküler kavşak sonrası çizgili kasta ve adrenal medullanın kromaffin hücrelerinde bulunur.

Muskarinik reseptörler; Beyinde, gastrointestinal sistemde, kalp kasında, salgı bezlerinde, trakeo-bronsial kanalda, damarlarda yaygın olarak bulunur.

Nörohumoral ileti

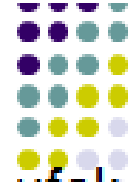
Sinapslarda ve nöroeffektör bölgelerde impuls iletimi nörotransmitterler aracılığı ile sağlanır. Tüm preganglioner; otonom sinir uçlarından, adrenal medulladaki preganglioner otonom sinir uçlarından, ter bezleri ve iskelet kaslarının vazodilatör kan damarlarını inerve eden tüm postganglioner sempatik sinir uçlarından nörotransmitter olarak asetilkolin salgılanır. İskelet kaslarındaki nöromusküler kavşakta da sinir uçlarından asetilkolin salgılanır. Otonom ganglionlarda, adrenal medullada ve iskelet kaslarında ortaya çıkan etkiler nikotinik etki olarak adlandırılır. Postganglioner sinir sonların salgılanan asetilkolin vb'nin etkisi ise muskarinik olarak adlandırılır.

- Birinci ve ikinci nöronlar arasındaki ganglionik sinapslarda kimyasal transmitter olarak asetilkolin iş görürken, sempatik ikinci nöronun kavşağında iletimi sağlayan nöromediatör norepinefrin (noradrenalin)'dir. Katekolaminler arasında santral nörotransmitter olarak görev yapanların en önemlileri **dopamin, norepinefrin ve epinefrindir**. Dopamin inhibitör bir nörotransmitter olarak görev yapar. Dopamin noksanlığında kolinerjik etkilerin baskın gelmesi sonucunda Parkinson hastalığı gelişir.
- Birer aminoasit olan **GABA ve glisin** santral sinir sisteminde inhibitör nörotransmitter olarak görev yapar.
- **Histamin, 5-hidroksitriptamin** gibi diğer biyojenik aminler ile **enkefalin ve endorfin** gibi nöropeptidlerin, **P maddesinin, Luteinizan hormonu salgılatan hormonun, somatostatinin** de nörotransmitter olarak görev yaptığı sanılmaktadır.

SEMPATİK SİNİR SİSTEMİ

- Sempatik sistem kaynağını medulla spinalisin 1. toraksından (T1) 4. lombere (L4) kadar olan bölgesinden alır. Bu bölgeden sempatik sinirler medulladan ön köklerle çıkar. Sonra onlardan ayrılarak bağlantı kurucu sempatik ganglionlara gider. Bu ganglionlardan vertebral ganglionlar (çöliyak, mezenterik, hipogastrik) karın boşluğunda bulunurlar.
- Ganglionlar innerve ettikleri organlardan uzaktır ve postganglioner lifler uzundur. Postganglioner nöronun uzantıları efektör organdeki tek bir hücre ile kavşak yapmaz, dallara ayrılır ve her dal geçişler yaparak çeşitli hücrelerle temasa geçer. Sinir aksonları bu kavşaklarda tespih tanesi gibi genişlemeler (varikozite) yapar. Böylece nöronun uyarılması efektör hücrelerin bütün olarak uyarılmasını sağlar.
- Adrenal bez medullası Clark sütunundan gelen preganglioner aksonlar tarafından innerve edilir.
- Bir endokrin yapı olan böbrek üstü bezi adrenalini ve noradrenalin depolanan kromaffin hücrelerden oluşur. Sempatik uyarılar sonucunda bu maddeler serbestleşir. **Ter bezlerine giden lifler asetilkolin aracılığıyla etki ederken, diğer tüm sempatik lifler katekolaminleri kullanırlar.** Adrenal medullayı innerve eden preganglioner nöronların uyarılması sinir uçlarından asetilkolin salınmasına neden olur. Asetilkolin kana epinefrin (adrenalin) salgılanmasını uyarır.

Adrenerjik kavşak



- Varikozitelerde norepinefrin membranlarla çevrili ufak veziküller içinde depo edilir (granüller 0.05-0.2 µm çapında). Aksoplazmada bir aminoasid olan L-tirozin 2 ara basamakla dopamine (dihidroksi fenilalanin) çevrilir. Dopamin veziküller içine alınarak burada dopamin β -hidroksilaz ile norepinefrine dönüştürülür. Sempatik sinir elektriksel olarak uyarıldığı zaman norepinefrinin de bulunduğu vezikül içeriği sinaptik aralığa bırakılır. Buradan kavşak sonrası (postsinaptik) yapılardaki uygun reseptörlerini (adrenerjik) etkiler. Presinaptik uçtaki α_2 -reseptörlerin etkilenmesi norepinefrin salınmasını baskılar. Norepinefrin adrenal medullada bir basamak daha ileri giderek metilasyonla epinefrine dönüşür. Sinir uçlarından salgılanan norepinefrin birkaç saniye gibi kısa bir süre etkin olur. Daha sonra aşağıda belirtilen yollardan biriyle etki sonlandırılır. Ancak, böbrek üstünden kana salınan norepinefrin ve epinefrin başta karaciğer olmak üzere bazı dokularda parçalanarak (COMT ile) etkisi sonlandırılır. Bu nedenle buradan gelenlerin etkisi 10-30 dk sürer.
-

Noradrenalin sentezi

- Fenilalanin



- DOPA



- Dopamin



- Norepinefrin (Noradrenalin)



- Epinefrin (Adrenalin)

Etkinin sonlandırılması

- Re-uptake: Bu yolla epinefrinin %50-80 kadarı uzaklaştırılır.
- Çevredeki dokulara diffüzyon: En büyük kısım bu şekilde parçalanır.
- MAO ve COMTE gibi enzimlerle parçalanma: Çok az bir kısım bu şekilde parçalanır

ADRENERJİK İLAÇLAR (SEMPATOMİMETİKLER)

- ✦ Sempatik sinir sistemi uyarılması esnasında ortaya çıkan etkilere benzer etkiler yapan ilaçlara sempatomimetikler adı verilir. Bunlar efektör organda etkilerini oluşturma şekline göre;

1. Doğrudan etkili Sempatomimetikler

Bunlar etkilerini doğrudan adrenerjik reseptörler üzerinden gösterirler. Bunların etkileri çoğu kez spesifik adrenerjik reseptör üzerindedir. Örneğin;

Metoksamin ve fenilefrin	→	alfa1 reseptör,
Klonidin	→	alfa2 reseptör,
İzoproterenol	→	beta reseptör,
Salbutamol sadece üzerinden etkiler.	→	beta2 reseptör,

2. **Dolaylı yoldan etkili olanlar (Sinir uçlarında norepinefrin saliverilmesine neden olanlar):** Nöroeffektör kavşaklarda NA konsantrasyonunu artıran maddelerdir. Bunlar etkilerini adrenerjik reseptörlere doğrudan değil ya sinir ucundan nöromediatörün saliverilmesini artırarak, ya da sinir ucundan nöromediatörün re-uptake'ini (kokain) veya MAO tarafından yıkılmasını önleyerek dolaylı yoldan etkilerini gösterirler. **Efedrin, tiramin ve amfetamin** bunlara örnektir. Amfetamin belirtilen üç yolla etkisini gösterir. Bu grup ilaçlar öfori, iştahın azalması, performansın artması ve kendini iyi hissetme hallerine neden olur. Ancak, ilacın etkisi geçtiğinde aşırı yorgunluğa neden olmaktadır. Bu da ilacın tekrar tekrar alınmasını gerektirir ve ilaç suistimalinin ortaya çıkmasına neden olur.

Yapılarına göre sempatomimetiklerin sınıflandırılması

✦ Katekolamin olanlar

Adrenalin, noradrenalin, dopamin, dopamin prokürsörü (L-dopa/levodopa) ve analogları, izoproterenol (izoprenalin), dobutamin, etilnoradrenalin

✦ Katekolamin olmayanlar

Çok sayıda ilaç; Örg: Efedrin, meteraminol, metoksamin, terbutalin, salbutamol, nilidrin, ritodrin, amfetamin vb.

Reseptörlere ilgiye göre karşılaştırma

	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
Noradrenalin	+++	+++	++ veya +++	+
Adrenalin	++++ veya +++	++++ veya +++	+++	++
İzoproterenol	0	0	++++	++++

- β_1 reseptörler



- kalp kası ve yağ dokusunda daha etkin iken

- β_2 reseptörler



- β_2 'ler bronş, uterus düz kasları, mide-bağırsak, kan damarları ve bezlerde daha etkindir