

# Otonom Sinir Sistemi ve Koroner Arter Hastalığı

Prof. Dr. Atiye ÇENGEL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

*Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, oksijen gereksinimini artırarak ve koroner vasomotor tonusu etkileyerek miyokard iskemisine yol açar. Buna karşılık miyokard iskemisi de adrenerjik aktivitenin daha fazla artmasına neden olur. Böylece miyokard iskemisi ve adrenerjik aktivite arasındaki karşılıklı etkileşim kalpte katekolaminlere bağlı geri dönüşümsüz miyokard hasarına yol açarak sol ventrikülün yeniden şekillenmesine katkıda bulunur ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu artırır. Diğer taraftan kalpte adrenerjik aktivitenin vagal aktiviteye oranla artması malign aritmiler ve ani ölüm riskini de artırır.*

Koroner arter hastalığı (KAH) ve onun direkt sonucu olan miyokard iskemisi ile otonom sinir sistemi arasındaki ilişki karşılıklı ve iki yönlü bir etkileşim tarzındadır. Sempatik sinir sisteminin uyarılması miyokard iskemisine yol açabildiği gibi; miyokard iskemisi de nörohümorale aktivasyona yolaçmakta; kardiyak norepinefrin (NE) salınımını artırmakta ve dolaşımdaki katekolamin düzeyini yükseltmektedir (1).

## Sempatik Sinir Sistemi ile Aterogenez Arasındaki İlişki

Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi irdelerken öncelikle bu aktivasyonun aterosklerozu başlatıcı ya da ilerletici bir etkisi olup olmadığına değinmek gerekir. Bilindiği gibi aterosklerozu başlatmakla suçlanan bir çok faktör mevcuttur (Tablo 1).

Acaba sempatik sinir sisteminin uyarılması bu faktörleri etkileyebilir mi? Teorik olarak adrenerjik aktivite artışının kan basıncını ve koroner arter akımının hızını artırarak mekanik hasarı artırabileceği söylenebilir de yapılan otopsi çalışmalarında yüksek kan basıncı ile aterosklerozun yaygınlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu da sempatik aktivasyonun aterogenez için mekanik bir uyarıcı olduğu savını desteklememektedir (1).

Alındığı tarih: 8 Aralık 1998, revizyon 11 Ocak 1999  
Yazışma adresi: Prof. Dr. Atiye Çengel, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 06530, Beşevler/Ankara

Tablo 1. Aterosklerotik lezyon formasyonunu başlatan olaylar

1- Endokrin nedenler (Diabetes mellitus vb.)
2- Hiperlipidemi
3- Toksik nedenler (nikotin vb.)
4- Viral nedenler
5- Genetik faktörler (homosistinüri vb.)
6- İmmünolojik faktörler
7- Mekanik faktörler

Aterosklerozis başladıktan sonra da çok kompleks bir süreç halinde seyretmektedir. Bu süreç Tablo 2'de özetlenmeye çalışılmıştır. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonunun bu kompleks süreci en azından trombüs formasyonu aşamasında etkilediğini bilmekteyiz. Adrenerjik aktivite trombositlerin aktivasyonunu ve trombosit kökenli büyüme faktör sentezini artırarak aterosklerozun gelişim sürecine katkıda bulunmaktadır (1,2).

Tablo 2. Aterosklerotik süreç

1- Endotel fonksiyonunda bozulma
2- LDL ve diğer lipid akımında artma, okside LDL'nin artması
3- İnflamasyonun başlaması (monosit birikimi)
4- Yetersiz yara iyileşmesi
- düz kas hücresi proliferasyonu ve migrasyonu
- Trombüs formasyonu
- Fibröz matris oluşumu
- Terminal oklüzyon

## Adrenerjik aktivite artışı ve miyokard iskemisi

Koroner arterlerde aterosklerotik damar hastalığı geliştikten sonra sempatik sinir sistemi başlıca iki mekanizma ile miyokard hasarına yol açar. Bunlardan birincisi adrenerjik aktivitenin kalp hızı, kan basıncı ve miyokard kontraktilesi üzerine olan bilinen etkileri ile miyokardın oksijen gereksinimini artırmasıdır. İkinci mekanizma ise adrenerjik aktivitenin koroner vasomotor tonusu üzerine olan etkisidir. Koroner vasomotor tonusu pek çok parametreden etkilen-

mektedir (Tablo 3). Nöral etkiler ve sempatik stimülasyon vasomotor tonusu etkileyen çok sayıda faktörden sadece bir tanesidir. Özellikle büyük koroner arteriollerde vasomotor tonusun kontrolünde metabolik ve hümmoral faktörlerin daha ön planda olduğu gösterilmiştir (1).

**Tablo 3. Aterosklerotik vazomotor tonusu etkileyen parametreler**

1- Ca <sup>++</sup> ve K <sup>+</sup> kanalları
2- Miyojenik faktörler
3- Metabolik faktörleri (adenozin, PO <sub>2</sub> , PCO <sub>2</sub> , K <sup>+</sup> )
4- Hümmoral faktörler: i. endotel kökenli (NO, EDRF, prostaglandinler, endotelin) ii. düz kas hücresi kökenli (A-II ve inflamatuvar hücreler)
5- Nöral faktörler: Sempatik aktivite Parasempatik aktivite Nonadrenerjik, nonkolinerjik aktivite (ATP, 5-HT, Dopamin, Substance P, A-II)

Bilindiği gibi sempatik sinir sisteminin aktive olması sonucu sinir uçlarından açığa çıkan adrenerjik mediatörler doku ve damarlarda bulunan bir takım reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler (Tablo 4 ve 5). Koroner arterlerde sadece  $\alpha$  ve  $\beta_2$  reseptörlerinin olduğu ve hiç  $\beta_1$  reseptörünün olmadığı bilinmektedir. Sempatik sinir sisteminin aktive olması hem normal kişilerde, hem de koroner arter hastalığı olanlarda NE'nin  $\alpha_1$  reseptörleri uyarması sonucu koroner arterlerde vazokonstriksiyona yol açar. An-

**Tablo 4.**

Reseptör	Aktivite	Bulunduğu Yer
$\alpha_1$	Arteriyel vazokonstriksiyon	Arterioller
$\beta_1$	Positif inotrop ve kronotrop	Atriyumlar, ventriküller ve A-V nod
$\beta_2$	Periferik vazodilatasyon	Arterioller, arterler, venler ve bronşlioller

**Tablo 5. Sempatikomimetiklerin adrenerjik reseptör aktiviteleri**

	$\alpha_1$	$\beta_1$	$\beta_2$
NE	++++	++++	Etkisiz
E	+++	++++	+

NE: Norepinefrin, E: Epinefrin

cak normal kişilerde metabolik ihtiyacın artması kan akımını artırarak nitrik oksit (NO) ve prostasiklin salınımını artırır ve arterioller düzeyinde metabolik kontrol nöral kontrolden daha etkili olduğu için ortaya çıkan net etki vasodilatasyon olur. Koroner arter hastalığı olan kişilerde ise endotel fonksiyonları bozuk olduğundan endotel kökenli vasodilatör maddelerin (NO ve benzerleri) salgılanmasında beklenen artış gerçekleşemez ve sempatik sinir sisteminin uyarılması vazokonstriksiyona yolaçar. Koroner arterlerin nöral uyarıya vazokonstriksiyonla cevap vermesine yolaçan hastalığın mutlaka ciddi stenozlar olması gerekmez. Endotel disfonksiyonu yapan minimal lezyon veya plaklar da bu olaya neden olabilir (1,3,4).

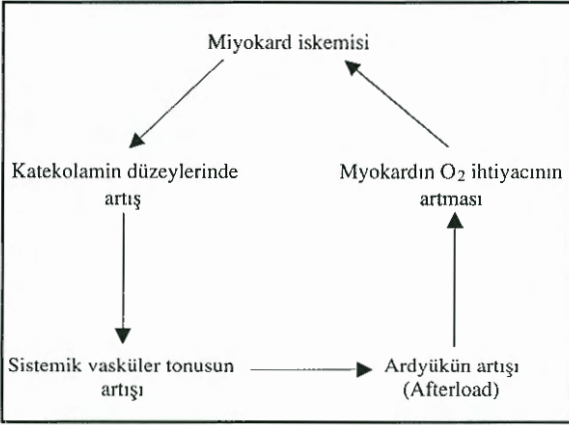
#### Miyokard iskemisinin adrenerjik aktiviteyi artırması

Miyokard iskemisinin erken dönemlerinde adenozin ve norepinefrinin (NE) kendi negatif feed-back etkisi ile kardiyak NE salınımı geçici olarak durur. Ancak uzun süren, ciddi iskemi durumlarında kalpde bütün atriyumlar, ileti sistemi ve ventriküller boyunca bulunan sempatik sinir uçlarından NE salınımı artar. Ayrıca sinir uçlarında bulunan ve görevi miyokarda bulunan fazla NE'i tutup sempatik sinir sistemi hücresi içine geri almak olan "uptake carrier-1" adlı taşıyıcı sistem de iskemide görevini yerine getiremez ve NE miyokarda geri salınır (ekzositoz). Bu dönemde kalbdeki  $\beta$  reseptör dansitesi de arttığı için kalp ciddi bir NE toksisitesi ile karşı karşıya kalır.

İskeminin başlangıcından itibaren 20-40 dakika içinde ekstrasellüler NE düzeyleri plazma düzeyinin 100-1000 katı artabilir. Bu dönemde  $\beta$  reseptör dansitesi de %25-30 artar. Bu dönemde kalp kendini korumak için  $\beta$ -reseptör kinaz (BARK) adı verilen ve reseptöre bağlanarak agonistin bağlanmasına engel olan bir enzimin aktivitesini artırır ( $\beta$  reseptör desensitizasyonu). Ancak yine de katekolaminlere bağlı irreversible miyokard hasarı tamamen önlenemez (1,3).

**Sonuç olarak,** miyokard iskemisi ve katekolamin düzeylerindeki artış karşılıklı olarak birbirlerini etkilemekte, bu arada katekolamin düzeylerindeki artış sistemik vasküler tonusu da artırarak, kalbin ard yükünü (afterload) artırmakta, bu da miyokardın oksijen ihtiyacını artırarak miyokard iskemisini daha da artıran bir kısır döngü yaratmaktadır (Şekil 1).





Şekil 1.

Diğer taraftan katekolamin düzeylerinin artışı ve miyokard iskemisi miyosit hasarına yol açarak ventriküler yeniden şekillenmeyi (remodelling) kolaylaştırmaktadır (Şekil 2).

Sempatik sinir sistemi koroner arter hastalığının başlangıcında ve gelişiminde önemli bir role sahip olduğuna göre acaba bu sistemin modülasyonu tedavide bazı kazançlar getirebilir mi?

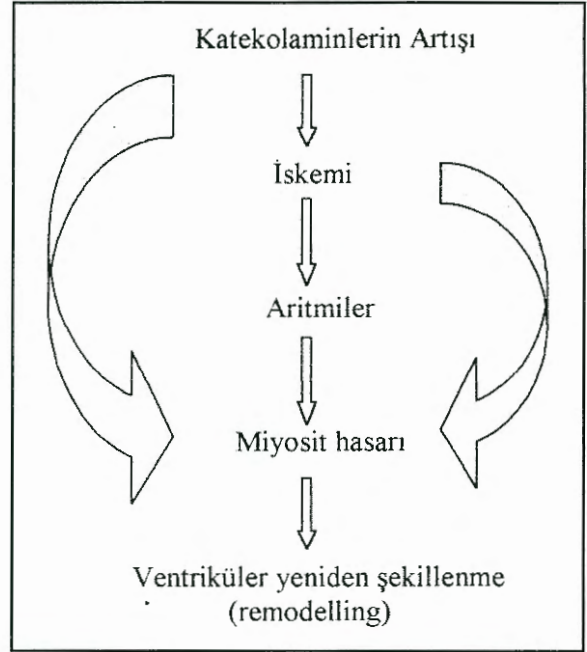
### Miyokard İskemisi Sırasında Sempatik Aktivasyonun Farmakolojik Modülasyonu

Bu amaçla kullanılan 4 grup ilaç mevcuttur:

- 1) Beta blokerler
- 2) Anjiotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörleri
- 3) AT<sub>1</sub> reseptör antagonistleri
- 4) Kalsiyum antagonistleri

#### Beta Blokerler

Akut iskemide beta blokerler çok yaygın olarak kullanılmıştır. Özellikle akut miyokard infarktüsünde morbidite ve mortalite üzerine olan olumlu etkileri artık tartışmasız olarak kabul edilmektedir (3). Ancak yine de bu grup ilaçların özellikle global sol ventrikül fonksiyonları ve toplam mortalite üzerine olan olumlu etkileri beklenildiği kadar iyi değildir (6). Bunun nedeni belki de  $\beta$  reseptörlerin bloke olması durumunda NE'nin  $\alpha$  reseptörler aracılığı ile koroner vasokonstriksiyonu artırması olabilir (1). Bu sakınca-yı ortadan kaldırmak için  $\alpha$  bloker özellikleri de olan Carvedilol benzeri ilaçların kullanılması veya  $\beta$  blo-



Şekil 2. Ventrikül remodeling'ine katekolaminlerin yol açtığı

kerlerin çok ufak dozlarda başlanarak tedricen artırılması gibi yöntemler önerilmektedir (1,7,8).

#### ACE İnhibitörleri

Anjiotensin-II (A-II) direkt etkisi ile süperoksit anyonların sentezini artırarak endotel kökenli NO salınımını inhibe eder (1,5).

ACE ise bradikininin inaktive ettiği için bradikininin stimüle ettiği endotel kökenli vasodilatörlerin salınımını engeller.

Bradikininin reseptör antagonisti (HOE 140) ile yapılan çalışmalarda koroner arter tonusunun düzenlenmesinde bradikininin çok önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (9). O halde sempatik aktivite artışının olduğu durumlarda koroner vazodilatasyonun sağlanabilmesi için bradikininini aktive eden ACE inhibitörlerinden yararlanılabilir (10,11).

Bu hipotezi doğrulamak için miyokard iskemisinde ACE inhibitörlerinin kullanıldığı çok sayıda çok merkezli çalışma planlanmıştır. Bunların büyük bir kısmı halen devam etmektedir (TREND, QUASAR, SECURE, PART-2, SCAT, EUROPA vb.).

Sonlanan çalışmalardan; TREND çalışmasında ACE inhibitörlerinden quinaprilin koroner arter hastalarında asetilkoline bağlı endotel fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (12).

### AT<sub>1</sub> Reseptör Antagonistleri

Bu grup ilaçların A-II'nin etkisini bloke etmenin yanısıra ACE inhibitörlerinden farklı bazı özelliklerinin de olabileceği iddia edilmektedir. Bradikininin etkisini gösterebilmesi için endotelin sağlam olmasının şart olduğu, endotel fonksiyonları bozuk olanlarda ise bradikininin pre-junctional NE salınımını artırdığı ve aritmilere yol açabileceği ileri sürülmektedir (13,14).

Bu nedenle bradikininin artırıcı etkisi olmayan AT<sub>1</sub> reseptör blokerlerinin iskemide özellikle aritmi ve aritmik ölümü azaltabileceği hipotezi ELITE-2 çalışmasında irdelenmektedir. Diğer taraftan AT<sub>1</sub> reseptör blokerlerinin ACE'den bağımsız olarak sentezlenen AII düzeylerini de azaltması ve AT<sub>2</sub> reseptörünün antiproliferatif etkisini daha ön plana çıkarması da bu ilaç grubunun ACE inhibitörlerine üstün olan özellikleri olarak ileri sürülmektedir (14).

ACE inhibitörleri ile AT<sub>1</sub> reseptör antagonistlerinin birlikte kullanılması da yine üzerinde durulan konulardan bir tanesidir (Val-Heft çalışması) (14).

### Ca<sup>++</sup> Antagonistleri

Uzun etkili non-dihidropridin grubu Ca<sup>++</sup> antagonistlerinin plazma NE düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Bunun dışında kalan bütün Ca<sup>++</sup> antagonistleri plazma NE düzeylerini artırmaktadır (15).

### **Ani Ölüm ve Otonom Sinir Sistemi**

Otonom sinir sisteminin kalp üzerine olan etkisi vagal sinir tarafından salgılanan asetilkolin ile sempatik sinirler tarafından salgılanan norepinefrin arasındaki etkileşimin cebirsel toplamı olarak özetlenebilir. Bu iki sistem arasındaki dengenin parasempatik aktivite ve asetilkolin aleyhine bozulmasının miyokard iskemisi olan kişilerde prognozu olumsuz olarak etkilediği ve aritmilere bağlı ani ölüm olasılığını artırdığı uzun zamandan beri dikkati çeken bir konudur (16).

Miyokard iskemisi olan kişilerde kalp hızı üzerinde vagal aktivitenin etkisinin sempatik aktiviteye oranla daha düşük olduğunu gösteren ve dolayısı ile prognozu olumsuz olarak etkilediği çeşitli çalışmalarda irdelenmiş olan başlıca 2 parametre mevcuttur. Bunlardan birincisi kalp hızı değişkenliği (heart rate va-

riability) olup tonik vagal aktiviteyi gösterir ve Holter'de saptanan normal RR aralıklarının standart sapması olarak ifade edilir (SDNN). Yapılan bir çalışmada miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda SDNN'nin 50 milisaniyenin altında olduğu vakalarda mortalite %34 saptanırken 50 milisaniye ve üzerinde olan vakalarda mortalite %12 bulunmuştur (17). Başka bir çalışmada bu sonuçlar doğrulanmıştır (18).

Kalp hızı değişkenliği miyokard infarktüsü sonrası prognozun belirlenmesinde önemli bir parametre olmakla beraber, miyokard infarktüsü geçirmemiş hastalarda fazla bir değer taşımamaktadır (19,20).

Buna karşılık barorefleks sensitivitesi (BRS) refleks vagal aktivitenin bir göstergesi olup düşük bulunması miyokard infarktüsü geçirmemiş hatta tamamen normal bireylerde bile bu bireylerin miyokard infarktüsü sonrası refleks vagal aktivitelerin ne olacağını önceden tahmin etmemizi sağlayabilmektedir. Başka bir deyişle kendi kişisel özellikleri nedeniyle barorefleks cevapları düşük olan kişiler bir miyokard infarktüsü geçirmeleri durumunda çok yüksek ani ölüm tehlikesi ile karşı karşıya kalabilmektedirler. Barorefleks sensitivitesi her 1mmHg'lık kan basıncı yükselmesi için RR intervalinde milisaniye olarak ölçülen uzamadır ve 3 milisaniye/mmHg.'nın altında olması belirgin barorefleks azalması olarak kabul edilmektedir (19).

Özet olarak miyokard iskemisi olan kişilerde vagal aktivitenin kalp hızı üzerine olan etkisinin sempatik aktiviteye oranla azalması kötü prognostik bir belirteç olarak kabul edilebilir.

### **KAYNAKLAR**

- 1. Remme WJ:** The sympathetic nervous system and ischaemic heart disease. Euro Heart 1998; 19 (Supp F): 62-71
- 2. Gravanis MB:** Histopathology of arteriosclerosis, Braunwald E, Brown VW. (eds). Atlas of Heart Diseases. Singapore, Mosby-Year book, 1996. P. 1.1
- 3. Alexander RW, Schlant RC, Fuster V:** Hurst's The Heart, New York, McGraw-Hill, 1998. P. 110, 757
- 4. Vanhoutte PM:** Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme. Euro Heart, 1998; 19 (supp J); 7-15
- 5. Remme WJ:** Effect of ACE inhibition on neurohormones. Euro Heart 1998; 19 (Supp J): 16-23
- 6. Gerch BJ, Cheseboro JH, Clements IP, Berger PB:** Acute myocardial infarction. Giuliani ER, Gerch BJ et al.

(eds). Mayo Clinic Practice of Cardiology. St. Louis, Mosby, 1997. P. 1276-77

**7. Brunvand H, Kvitting PM, Ryning SE, et al:** Carvedilol protects against lethal reperfusion injury through antiadrenergic mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: 409-417

**8. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group:** Randomised, placebo controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lanset* 1997; 349 (9049): 375-380

**9. Ferrari R, Bachetti T, Agnoletti L, Comini L et al:** Endothelial function and dysfunction in heart failure. *Euro Heart* 1998; 19 (Supp G): 41-47

**10. Gavras H, Gavras I:** Endothelial Function in Cardiovascular Disease, London, Science Press, 1996

**11. Pepine CJ:** Rationale for ACE inhibition as an anti ischemic therapy. *Euro Heart* 1998; 19 (Supp G): 34-40

**12. Mancini J, Henry GC, Macaya C, et al:** The TREND study. *Circulation* 1996; 94: 258-265

**13. Pitt B:** Symposium of Cardiovascular Risk Factors. University of Michigan Medical School, Dallas Texas, November 7th., 1998

**14. Struthers AD:** Angiotensin II reseptör antagonists for heart failure. *Heart* 1998; 80 5-6

**15. Grossman E, Messerli FH:** Effect of calcium antagonists on sympathetic activity. *Euro Heart* 1998; 19 (supp F): 27-31

**16. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL:** Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia. *Circulation* 1984; 69: 790-800

**17. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al:** Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262

**18. Malik M, Camm AJ:** Heart Rate Variability, New York, Futura Publishing Company, 1995

**19. Schwartz PJ:** The autonomic nervous system and sudden death. *Euro Heart* 1998; 19 (Supp F): 72-80

**20. Hull SS, Evans AR, Vanoli E, et al:** Heart rate variability before and after myocardial infarction in conscious dogs at high and low risk of sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 978-985