

Uzun ömrün sırrı: Vagus siniri

The secret of a longevity: The vagus nerve

Esra Nur Gökçe¹, Zehra Pınar Cengiz¹, Oytun Erbaş²

¹Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

İskemik kalp hastalığı dünyada en fazla ölüme neden olan hastalıktır ve parasempatik aktivite bu hastalıkta adeta bir kilit taşı vazifesi görmektedir. Ayrıca, vagus siniri antienflamatuvar bir etkiye sahiptir ve bu etki dikkate alındığında, her kronik hastalık için parasempatik aktivitenin aynı derecede önemli olduğu gerçeği ortaya çıkar. Vagal aktivitenin kontrolü ile birçok hastalığın önüne geçilebilir ve hatta kişinin ölümlüne neden olabilecek bir kalp krizi önlenir. Tüm bu nedenlerden ötürü vagus sinirini yaşam süresini uzatan bir sinir olarak nitelendirmek mümkündür. Bu derlemede, literatür verileri ışığında vagus sinirinin kardiyoprotektif etkisi tartışıldı.

Anahtar sözcükler: Enflamasyon; miyokard enfarktüsü; parasempatik sinir sistemi; vagus siniri.

ABSTRACT

Ischemic heart disease is the most common cause of death in the world and parasympathetic activity is a keystone in this disease. In addition, the vagus nerve has an anti-inflammatory effect, and considering of this effect, the fact that parasympathetic activity is equally important for each chronic disease emerges. Many diseases can be prevented by controlling of the vagal activity, and even a heart attack which can lead to the death of an individual can be prevented. For all these reasons, it is possible to describe the vagus nerve as a nerve that extends the lifespan. In this review, we discuss the cardioprotective effect of the vagus nerve.

Keywords: Inflammation; myocardial infarction; parasympathetic nervous system; vagus nerve.

Otonom sinir sistemi vücudun viseral işlevlerinin çoğunu denetleyen sinir sistemi bölümdür. Bu sistem arteriyel basınç, sindirim sisteminin hareketliliği ve salgılanması, mesane boşalması, terleme vücut sıcaklığı ve diğer birçok etkinliğin denetimine yardım eder ve bunlardan bazıları tümüyle, bazıları da kısmen otonom sinir sistemi tarafından denetlenir. Otonom sinir sistemi başlıca omurilik, beyin sapı ve hipotalamusta yer alan merkezler tarafından etkinleştirilir. Aynı zamanda serebral korteks bölümleri, özellikle limbik korteks, sinyalleri daha alt merkezlere iletebilir ve bu yolla otonom denetimini etkiler. Otonom sinir sistemi sıklıkla viseral refleksler yolu ile de etki gösterir. Bir başka

deyişle bir iç organdan bilinçdışı duyuşal sinir otonom gangliyona, beyin sapına veya hipotalamusa ulaşır ve sonra bilinçdışı refleks yanıtları olarak, iç organların etkinliğini denetlemek için doğrudan iç organlara geri döner. Efferent otonom sinyaller vücudun çeşitli organlarına sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi olarak adlandırılan iki temel bölüme aktarılır.^[1]

Parasempatik lifler merkezi sinir sistemini 3, 7, 9. ve 10. kranial sinirler, ikinci ve üçüncü sakral spinal sinirler, nadiren de birinci ve dördüncü sakral sinirler üzerinden terk ederler. Tüm parasempatik liflerin yaklaşık yüzde 75'i vagus siniri (VS)

Geliş tarihi: 15 Temmuz 2018 **Kabul tarihi:** 27 Ağustos 2018

İletişim adresi: Dr. Oytun Erbaş, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 34394 Şişli, İstanbul, Türkiye.
Tel: 0212 - 213 64 87 e-posta: oytunerbas2012@gmail.com

Atrf:

Gökçe EN, Pınar Cengiz Z. Uzun ömrün sırrı: Vagus siniri. FNG & Bilim Tıp Dergisi 2018;4(3):154-165.

(10. kraniyal sinir) içinde seyrederek vücudun tüm göğüs ve karın bölgelerine dağılır. Bundan dolayı bir fizyolog parasempatik sinir sisteminden söz ederken çoğu kez iki vagusu anımsar. Vagus sinirleri kalbe, akciğerlere, özofagusa, mideye, ince bağırsakların tümüne, kolonun proksimal yarısına, karaciğere, safra kesesine, pankreasa ve uterusun üst bölümlerine parasempatik sinirler yollar.^[1]

Nervus (n) Vagus, n. Glossopharyngeus ve n. Accessorius ile birlikte beyin sapını sulcus retroolivaris'den, kafa tabanını da foramen jugulare'den terk eder. Foramen (For.) jugulare'de gangliyon superius ve bunun hemen altında da gangliyon inferius bulunur. Gangliyon superius'dan ayrılan ramus (r.) meningeus, beyin zarlarının fossa cranii posterior'da kalan bölümünden duyu alır. Ayrıca n. vagusun tek deri siniri olan r. auricularis (Arnold siniri) kulak kepçesinin arka yüzü, dış kulak yolunun arka bölümü ve kulak zarının buraya komşu olan bölümünden duyu alır. Vagus siniri boyun ve göğüsten geçerek karın boşluğuna girer. Vagus siniri seyri boyunca görüntüsünü değiştiren tek sinirdir. Vagus siniri karın boşluğuna geçerken, özofagusun ön ve arka yüzünde truncus vagalis anterior ve truncus vagalis posterioru oluşturur. Karın boşluğuna geçen truncus vagalis anterior midenin ön yüzünde, truncus vagalis posterior ise arka yüzünde dağılır. Bundan ayrılan lifler hepatoduodenale içerisinde karaciğere, pankreasa, dalağa, böbrek üstü bezine, ince bağırsağa ve kalın bağırsakta flexure coli sinistrasına kadar olan bölümleri innerve eder. Kraniyal ve sakral parasempatiğin sınırı olan flexura coli sinistra'ya Cannon-Böhm noktası denilir. Vagus sinirinden boyunda ayrılan r. pharyngeus, n. glossopharyngeusun r. pharyngeusu ve sempatik liflerle birlikte plexus pharyngeusu oluşturur. Plexus pharyngeus, musculus (m.) constrictor pharyngis medius, m. constrictor pharyngis inferior, m. levator veli palatini, m. uvulae'ye motor, gangliyon pharyngeales'e parasempatik, pharynx mukozasına da duyu lifleri verir. Ayrıca r. lingualis, n. laryngeus superior ve r. cardiaca cervicales superiores ve inferiores, plexus cardiacus katılır (kan basıncını regüle eder). Vagus sinirinin göğüs bölümünden n. laryngeus recurrens ayrılır. Sol tarafta arcus aortun, sağ tarafta ise arteria (a.) subclavia'nın altından dolanarak arka yüzüne geçer ve larenkse doğru çıkar. M. cricothyroideus hariç tüm larenks kasları ile plica vocalis'in

şağısında kalan larenks mukozasını innerve eder. Yine bu bölümden ayrılan rr. cardiaca thoracica, plexus cardiacus katılır, rr. bronchiales de plexus pulmonalis katılarak bronşlardaki kasları ve bezleri innerve eder. Akciğerdeki gerilme n. vagusla alınır ve solunum refleksini düzenler. Sağ ve sol VS özofagusun ortalarında plexus esophageus oluştururlar. Daha aşağıda sağ vagus truncus vagalis anterioru, sol vagus ise truncus vagalis posterioru oluşturur. Her iki trunkus, özofagus ile birlikte diaphragmadaki hiatus oesophageus'dan geçerek karın boşluğuna girer. Trunkuslar midenin ön ve arka yüzlerinden geçer ve birçok plexus oluşturarak, karnın üst bölümündeki organlara gider.^[2]

Parasempatik uyarılmanın etkisi kısaca: göz pupilla ve siliyer kaslarında konstrüksiyon, kalp kasının kasılma kuvvetinde ve hızda azalma, bezlerde bol sekresyon uyarımı, koroner damarlarda dilatasyon, akciğer bronşlarında konstrüksiyon, bağırsak peristaltizminde ve tonusta artma, mesane detrüör kasında kasılma ve trigon kasta gevşeme şeklindedir.^[1] Esasen VS vücudumuza asetilkolin (ACh) salmakla sakinleşmesini söyler. Daha güçlü bir vagus yanıtı olan kişilerin stres, yaralanma veya hastalıktan sonra daha hızlı iyileşme olasılığı daha yüksektir.^[3,4]

Miyokardiyal iskemik olayların yaklaşık dörtte üçü otonom sinir sistemi tarafından tetiklenir. Bu olaylar, artmış sempatik aktivite ile tonik vagal aktivitenin neredeyse tamamen geri çekilmesinin bir kombinasyonudur. Erkek cinsiyet koroner kalp hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür. Kadınlar erkeklerden daha güçlü bir vagal aktiviteye sahiptir. Bu durum koroner kalp hastalıklarının neden kadınlarda daha az ve erkeklerde daha fazla görüldüğünü açıklamaktadır. Ayrıca hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet, fiziksel ve duygusal stres vagal aktiviteyi dolayısı ile parasempatik sinir sistemi etkinliğini azaltır ve bu faktörler koroner kalp hastalıklarına karşı risk faktörü olarak kabul edilir.^[5] Normal parasempatik aktiviteye sahip olan insanlarda, sempatik aktivitedeki artışın bir iskemi nedeni olmadığı, eğer parasempatik aktivitede önceden bir azalma olmazsa, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun kalp krizine yol açmadığı savunulmaktadır.^[6]

Günümüzde ilaçlar yoluyla parasempatik etki artırılmakta veya bastırılmaktadır.^[7,8] Bu ilaçlar yalnız tedavide kullanılmakla kalmayıp

yapılan araştırmalara da konu olmaktadır. Bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan pridostigminin kalp yetmezliği (KY)'ndeki veya postmiyokardiyal enfarktüs sonrası etkisi üzerine çalışmalar buna örnek gösterilebilir.^[9,10] Ayrıca VS üzerinden birçok tedavi yöntemi geliştirilmiştir. Vagal sinir stimülatörü (VSS) bunlardan biridir ve ilaca dirençli epilepsi tedavisinde alternatif tedavi olarak gösterilmiştir.^[11] Diğer potansiyel endikasyonları ise kronik ağrı, migren, beslenme bozuklukları, obezite, multipl skleroz ve Alzheimer hastalığı olarak sayılabilir.^[12] Vagus üzerinden yapılan tedavi yöntemlerinden bir diğeri ise vagotomidir. Vagotomi, VS'nin etkisini ortadan kaldırmak amacıyla dallarından birinin kesilmesidir.^[13] Vagotomi, duodenal ve gastrik peptik ülser hastalığının (PÜH) cerrahi tedavisinin temel bir bileşenidir. Vagotomi uzun yıllar PÜH'yi tedavi etmek ve önlemek için yaygın olarak uygulanmıştır. Antisekretuar ilaçların ve *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)'nin ülser patojenezindeki rolünün keşfedilmesiyle de cerrahi, ülser tedavisindeki tartışılmaz yerini kaybetmeye başlamıştır.^[14] Vagus siniri üzerinden yapılan çalışmalar ise halen devam etmektedir. Vagus sinirinin özellikle kalp, endotel disfonksiyonu ve enflamasyonlar üzerindeki etkisi dikkat çekmektedir.^[3,15-19]

PARASEMPATİK SİSTEME ETKİLİ İLAÇLAR

Kolinerjik Sistemde Etkili İlaçların Sınıflandırılması^[20]

I. Kolinerjik aktiviteyi artıran ilaçlar (Parasempatomimetikler)

A. Kolinerjik reseptör agonistleri

A1. Asetilkolin benzeri agonistler

B. Antiasetilkolin esteraz ilaçlar

B1. Kompetitif antagonistler

B2. Kısa etkili inhibitörler (karbamatlar/reversibl inhibitörler)

B3. Uzun etkili inhibitörler (organofosforlar/irreversibl inhibitörler)

II. Kolinerjik aktiviteyi baskılayan ilaçlar (Parasempatolitikler)

A. Muskarinik antagonistler

B. Nikotinik antagonistler

I. Parasempatomimetikler^[7]

Endikasyonları şöyledir:

- Gastrointestinal kanal ve mesane tonusunun artırılması (ameliyat sonrası ileus ve mesane atonisi)
- Glokom
- Bazı kas gevşetici ilaçların etkisinin sona erdirilmesi
- Atropin, trisiklik antidepresanlar ve antikolinergik ilaç zehirlenmeleri
- Myastenia Gravis tedavisi

A. Kolinerjik reseptör agonistleri:^[7,8,21]

- Asetilkolin, betanekol, metakolin, karbakol, pilokarpin, sevimelin.

Asetilkolin: Plazmadaki psödokolinesterazlarla; kolinerjik kavşak ve eritrositlerdeki asetilkolinesterazlarla inaktive edilirler. Etkileri çok kısadır bu nedenle ilaç olarak çok kullanılmazlar. Selektif değillerdir dolayısıyla periferdeki kolinerjik reseptörlü bütün yapıları etkilerler. Yalnızca intravenöz kullanımları vardır. Göz ameliyatlarında miyozisi çabuklaştırmak için %1'lik solüsyonu göze damlatılır.

Betanekol: Hem kimyasal hem de enzimatik hidrolize dayanıklıdır. Bu nedenle 60-90 dakika uzun yarı ömrü vardır. Asetilkolinesterazdan etkilenmezler. Güçlü muskarinik etki gösterirler, nikotinik etkileri zayıftır. Gastrointestinal kanal, mesane atonilerinde ve ameliyat sonrası distoni-lerde oral ve subkutan tatbik edilir.

Metakolin: Astımın teşhisinde inhalasyon yolu ile kullanılır. Suda çözünen bir ilaçtır. Oral yoldan absorpsiyonu yoktur ve kan-beyin bariyerini (KBB) geçemez. Ekstra metil grubu muskarinik reseptöre selektivitenin artmasına ve nikotinik reseptördeki aktivitesinin azaltmasına yol açmıştır. Metakolin, ACh'ye göre esteraz hidrolizine karşı üç kat daha dirençlidir.

Karbakol: (Miostat®) Kolinesterazlara dayanıklı, non-selektif kolinerjik bir bileşiktir. Dolayısıyla, hem nikotinik hem de muskarinik etkileri vardır. (Oral) tablet, subkutan tatbiki ve ayrıca oftalmik çözeltileri şeklinde gözde kullanımı vardır.

Pilokarpin: (Pilosed®, Pilomin®, Pilokarsol® göz damlası ve Pilogel Disc®) Miyotik etkisi nedeniyle oftalmolojide (Glokomda göz içi basıncı düşürmek amacıyla) %1-6'lık çözeltileri halinde kullanılır.

Skopolamin veya atropin zehirlenmelerinde antidot olarak da kullanılır.

Sevimelin: (Evoxac®) Muskarinik agonisttir ve alt reseptörlerden M3 reseptörü için oldukça selektiftir. Dış salgıları artırır. Sjögren's sendromu ile ilişkili ağız kuruluşunu tedavi eder.

B. Antiasetikolin esteraz ilaçlar^[7,8,22]

- *Kompetitif antagonistler*: Edrofonyum, ambenonyum
- *Reversibl inhibitörler*: Fizostigmin, neostigmin, piridostigmin, distigmin
- *İrreversibl inhibitörler*: Organofosfatlı bileşikler

Edrofonyum: (Enlon®) Özellikle myastenia gravis'in tedavisinde kullanılır. Etkisi 5-10 dakika gibi kısadır.

Ambenonyum: (Mytelase®) Bromür tuzu olarak özellikle myastenia gravis'in tedavisinde kullanılır.

Fizostigmin: (Antilirium®, fizostigmin salisilat, 1 mg/mL) Bağırsakların ve mesanenin motilitesini artırır. Antikolinergik etkileri olan atropin, fenotiyazinler ve trisiklik antidepresan ilaçların aşırı dozlarının tedavisinde de kullanılmaktadır. Kan beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sistemi (MSS)'yi uyarabilir. Ciddi yan etkileri vardır bu nedenle kullanımı sınırlıdır.

Neostigmin, Prostigmine: (Neostigmin® ampul, neostigmin, 0.5 mg/mL) KBB'yi geçmez, santral etkileri görülmez. Fizostigmine göre daha etkindir. Glokomda, adale, bağırsak ve mesane atonilerinde, myastenia graviste ve ayrıca kürar antagonist olarak kullanılır.

Piridostigmin: (Mestinon®) Piridostigmin bromür KBB'sini geçmez. Piridostigmin bromür, etkisinin nispeten daha yavaş başlamasına rağmen (genellikle 30-60 dakikada ortaya çıkar) neostigmininden daha uzun süreli etkiye sahiptir. Neostigmininden daha zayıf "muskarinik" etkiye sahip olduğundan, daha uzun süren etkinin bir avantaj olduğu myastenik hastalar tarafından daha iyi tolere edilir. Kısaca myastenia gravis, bağırsak atonileri, ameliyat sonrası kabızlık, periferik spazmlar, sinus taşikardileri, hemipleji, fasiyal paralizi ve poliomyelitte kullanılır.

Distigmin: (Ubretid®) Ameliyat sonrası atonilerde kullanılır.

II. Parasempatolitikler^[7]

- Atropin, skopolamin, oksifensiklimin, propantelin, Hyosin N-metilbromür

Endikasyonları şöyledir:

- Göz muayenelerinde midriyazis oluşturmak amacıyla
- Solunum yolu salgılarını azaltmak amacıyla (preanestezi medikasyon)
- Taşıt tutması
- Peptik ülser
- Gece işemelerinin (enürezis nokturna) önlenmesi
- Diyare ve karın krampları (spazm ve hiper-motilite durumları)
- Mantar ve kolinerjik ilaç zehirlenmeleri
- Diş hekimlerinde tükürük salgılarının azaltmak amacıyla kullanılırlar.

VAGAL SİNİR STİMÜLASYONU

Onay almış tek stimülasyon tekniği olan VSS ilk kez 1988 yılında bir hasta üzerinde denenmiştir. 1989 yılında Amerikan Epilepsi Derneği toplantısında olgu sunumu olarak bildirilen bu hastaya ait başarılı sonuçlar bir yıl sonra yayımlanarak bilim dünyası ile paylaşılmıştır.^[22] 1997 yılında günümüzde en çok kullanılan Vagus Siniri Stimülatörü modeli 'VNS Therapy Cyberonics® Inc. Houston TX USA', Amerika Birleşik Devletleri'nde, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) tarafından 12 yaşından büyük ilaca dirençli epilepsi hastalarında kullanılmak üzere onay almıştır.^[23] Temmuz 2005 tarihinde, FDA tarafından ilaca dirençli majör depresyonda da kullanımı kabul edilmiştir. Diğer potansiyel endikasyonları ise kronik ağrı, migren, beslenme bozuklukları, obezite, multipl skleroz ve Alzheimer hastalığı olarak sayılabilir.^[12]

Vagus siniri nükleus traktus solitarius (NTS) yolu ile talamus, amigdala ve ön-beyne medüller retiküler formasyon yolu ile diğer kortikal alanlara yoğun ve geniş projeksiyon gösterir. Bu talamo-kortikal iletim nöronları kortikal uyarılabilirliği modüle eder ve fokal nöbetin sekonder jeneralize olmasına ve primer jeneralize nöbetin dağılımını etkiler.^[24]

Nükleus traktus solitarius bağlantıları, vagus sinirine iki anatomik yoldan iletilir.^[25] Direkt yolda, vagal afferentlerin NTS ile direkt bağlantısı vardır. Nükleus traktus solitarius'un da; hipotalamus, amigdala, talamus, limbik ve ön-beyin ile bağlantısı olduğu düşünülmektedir. Vagus stimüle edildiğinde, bu yolun etkili olduğu varsayılmaktadır.^[26]

İndirekt yollar ise NTS'den, beyin sapı yolu ile serebral kortekse, serebelluma ve talamusa uzanan yollardır. C-fos proteinin boyanması ile bu yollar gösterilmiştir. Bu çalışmalarda bazı alanlarda C-fos proteini yayılımında artmalar görülür. Bu alanlar, brakium superior kollikulus, amigdala, rostrosplenial serebral korteks, lateral posterior nükleus ve ventromedial hipotalamik nükleustur.^[27]

Vagal sinir stimülasyonunun, MSS üzerinde inhibisyon etkisi oluşturduğu, bu etkisini glisin ve Gama-amino bütirik asit (GABA) düzeylerini, lokal ve global olarak artırarak yaptığı düşünülmektedir. Ayrıca glisinin artmasının, strikinin tarafından oluşturulan nöbetleri önlediği gösterilmiştir. Vagal sinir stimülasyonunun inhibitör nörotransmitterleri artırarak ve eksitator nörotransmitterleri azaltarak antiepileptik etki yaptığı düşünülmektedir.^[24,26,27]

Vagal sinir stimülasyonunun nöbetlere yol açabilecek preiktal dönemi engellediği ve nöbetlerin öncesinde beyin aktivitesinde gelişebilecek düzensizliği azalttığı da düşünülmektedir.^[24]

Vagal sinir stimülasyonu kullanımında komplikasyonlar, ameliyat komplikasyonları ve VSS etkilerinin komplikasyonları olarak ayrılabilir. *Ameliyat komplikasyonları*; karotis arter, juguler ven, VS yaralanmaları, klavikula yaralanması, özofagus yaralanması, pnömotoraks, peritrakeal hematoma, yara yeri enfeksiyonu; ilk VSS uyarımı esnasında aritmi, asistol, bradikardi sayılabilir. Ameliyat sonrası VSS aktive edildikten sonra öksürük, boğaz ağrısı, ses kısıklığı, nefes almada zorluk ve göğüs ağrısı sayılabilir.^[28]

Bradikardi VSS'nin potansiyel komplikasyonu olup 1000 olgudan 1'inde olur. Muhtemel mekanizmalar anatomik varyasyon sonucu sol VS'nin sinoatriyal nodu uyarması veya teknik problemden dolayı olan retrograd uyarmı olabilir.^[29]

Vagus sinirini bulurken yapılacak olan cerrahi travma nedeni ile hava yolu problemleri ve larengofarengeal disfonksiyon gelişebilir. Bunu

engellemek için dokuya saygılı diseksiyon, anatomik bilgi ve magnifikasyon (mikro cerrahi teknik) kullanılmalıdır. Karotis arter veya juguler vene yapılacak olan travma ile oluşabilecek peritrakeal hematoma acil cerrahi gerektiren bir komplikasyondur.^[30] Sol vagus sinir travması olursa tek taraflı vokal kord paralizisi olabilir. Bu travma sonrası uyandırmada hastada horlama ve dispne olabilir. Vokal kord disfonksiyonu olan hastalarda aspirasyon olabilir, vokal kordlar hava yolunun korunmasında önemli bir rol oynar. Bunu engellemek için dikkatli diseksiyon ve gerekirse mikroskop kullanılmalıdır. Bu komplikasyonu engellemenin bir başka yolu da helikal elektrotların ölçüsünün hastanın vagusuna göre seçilmesidir.^[29]

Ses ile ilgili yan etkilere (ses kalınlaşması, dispne ve öksürme) VSS takılan yetişkin ve çocuklarda sık rastlanır. Ses ile ilgili olan yan etkiler rekürren larengeal sinirin uyarılması ile kendini göstermektedir. Vagal sinir stimülasyonu takılan hastalardaki görülebilecek en ciddi yan etki hastada vokal kord paralizisi olmasıdır. Bu oran yaklaşık %1'dir. Ancak hastaların çoğu ses ile ilgili problemleri olmasına rağmen tedavinin nöbetleri azaltma etkisi nedeniyle tedaviye devam etmektedir.^[12]

Vagal sinir stimülasyonunun uyarı periyodunda tidal volümde ve solunum hızında herhangi bir değişiklik olmamıştır; bununla beraber hem yetişkinlerde hem de çocuklarda uyku esnasında solunum paterni potansiyel obstrüktif uyku apnesi (OSA) şeklinde değişmiştir. Obstrüktif uyku apnesinin sıklığı ilaca dirençli epilepside hastaların üçte birinde VSS öncesi yapılan tetkiklerde subklinik olarak ortaya çıkmıştır.^[28]

VAGOTOMİ

Vagus sinirinin etkisini ortadan kaldırmak amacıyla dallarından birinin kesilmesidir. Nervus vagusun ses çıkarmaya ilgili dalı "Nervus rekurrentus" adını almaktadır. Bu sinirin ya da nervus vagusun kesilmesi halinde hastada ses kısıklığı (disfoni) ve yutma güçlüğü (disfaji) ortaya çıkar.^[13]

Cerrahi olarak vagus sinirlerinin kesilmesiyle bağırsakların büyük bölümünün parasempatik inervasyonunun kaldırılması, ciddi ve uzun süreli mide ve bağırsak atonisine neden olabilir. Atoni, gastrointestinal sistemde normal ilerletici hareketin çoğunu engelleyerek ciddi ve uzun süreli kabızlığa yol açar. Bu da gastrointestinal sistemde normal koşullarda parasempatik tonusun

gerekliliğini göstermektedir. Bu tonus beyin tarafından azaltılabilir veya artırılabilir. Bu yolla, sindirim yollarının hareketliliği engellenebilir veya etkinleştirilebilir.^[13]

Vagotomi, PÜH'nin cerrahi tedavisinin temel bir bileşenydi. Vagotomi uzun yıllar PÜH'yi tedavi etmek ve önlemek için yaygın olarak uygulanmıştır. Antisekretuar ilaçların ve *H. pylori*'nin ülser patogenezindeki rolünün keşfedilmesiyle de cerrahi ve ülser tedavisindeki tartışılmaz yerini kaybetmeye başlamıştır.^[14]

Vagus midenin paritel hücrelerinin asit ve intrinsik faktör salgılamasını uyarır, midenin motilitesini düzenler. Vagus siniri kesildiğinde midenin asitliği azalır. Böylece peptik ülser iyileşir ve nüks etmez.^[31]

Duodenal ülserde %80 asit salgısı vagus yoluyla olduğundan, bu stimülatör etki ortadan kalkınca kür olur. Yalnız midenin motor innervasyonu da ortadan kalkacağından boşalmayı kolaylaştıran ameliyatlar da ilave edilir.^[31]

Duodenal ülserin cerrahi tedavisinde üç yol izlenmekte iken.

1. Vagal uyarı yolunu kesmek (vagotomi),
2. Gastrin yapan antral hücreleri çıkarmak (antrektomi),
3. Hem asit hem de gastrin yapan bölgeleri çıkarmak (subtotal gastrektomi)

Üçüncü maddede belirtilen subtotal gastrektomi, ileri derecede sakat bırakan vagotomi teknikleri tanındıktan sonra -yani postgastrektomi sendromu ağır seyreden bir ameliyat olduğu için- terk edilmiştir. Şimdi tarihsel anlamı dışında peptik ülser tedavisinde bir uygulama alanı yoktur. Vagotomi, vagusun karın boşluğuna girdiği subdiyafragmatik bölgede ön ve arka vagus trunkuslarının kesilmesi suretiyle (iki taraflı trunkal vagotomi) yapılabileceği gibi, sadece mideye giden tüm vagus dallarının kesilmesi (selektif vagotomi), ya da sadece parietal hücrelere giden vagus liflerinin kesilmesi (süper selektif vagotomi, proksimal gastrik vagotomi, parietal hücre vagotomisi) şeklinde olabilir. Hem vagus hem de gastrine bağlı asit sekresyonunu azaltmak için vagotomi + antrektomi (veya hemigastrektomi) ameliyatı uygulanabilir.^[32]

1945'te Dragstel ve Owens'in elektif duodenal ülser olgularında uygulanmaya başladığı vagotomidrenaj yöntemi aynı yıllarda ülser delinmelerinde de

kullanılmaya başlanmıştır. Vagotomiye ek olarak yapılan drenaj, ülser eksizyonu ile birlikte yapılan piloroplasti ya da stenoz bulunduğu zaman uygulanan gastro-jejunostomidir. Weinberg'in 1951 yılında tanımladığı piloroplasti halen en yaygın uygulanan yöntemdir. Duodenum ülseri delinmelerine uygulanan vagotomi-drenaj ameliyatında mortalitenin %2 ile %4, morbiditenin yaklaşık %15, hastanede kalış süresinin dokuz gün ve nüks ülser oranının ortalama %10 olduğu bildirilmiştir.^[14,33]

Vagotomi çeşitleri

Trunkal vagotomi: Sinir, hepatik ve çölyak dallarını vermeden kesilir. Yani bu dallarda devre dışı kalır.^[33] Vagus trunkuslarının karın boşluğuna girdiği hiatus oesophageus'ta tamamen kesilmesi (iki taraflı trunkal vagotomi), mide korpusundaki parietal hücrelerin asit yapmasını engellerken, midenin motilitesini ve pankreas, safrakesesi gibi birçok organın da çalışmasını bozar.^[14]

Selektif vagotomi: Vagus siniri gastroözofageal bileşke civarında iki dal verir; hepatik ve çölyak. Sinir bu dalların altından kesilir, yani karaciğere ve diğer karın içi organlara (safra kesesi ve yolları, pankreas, ince ve kalın bağırsak) giden dallar korunur. Burada pilorun innervasyonu bozulur. Bu yüzden midenin (pilorun) boşalmasını sağlayacak bir işlem (drenaj) eklenmelidir. Drenaj iki türlü sağlanır; piloroplasti (pilor kanalını genişletici bir işlemdir bu da başlıca üç çeşittir) ya da gastrojejunostomi.^[14]

Parietal hücre vagotomisi (süperselektif vagotomi, proksimal gastrik vagotomi): Bu işlemle midenin üçte ikilik üst kısmının sinirleri kesilir. Antrum, pilor ve diğer gastrointestinal organların sinirleri (innervasyonu) sağlam bırakılır. Bu yüzden midenin boşalmasında zorluk oluşmaz. Yani ilave bir işlem yapmaya gerek yoktur. Mide asidini %65-70 azaltır. Komplikasyon yapmamış ancak ilaç tedavisinin başarısız olduğu peptik ülserlerde uygulanır.^[14]

Yapılan çalışmalarda vagotominin bakteriyel translokasyona yol açtığı gösterilmiştir. Trunkal vagotomide proksimal gastrik vagotomiye kıyasla daha fazla translokasyon olduğu gözlenmiştir.^[14]

Peptik ülser tedavisinin semptomların geçmesi ve tekrarların önlenmesinde genellikle başarılı olmasına karşın, bazı nadir komplikasyonlar hastalar için rahatsızlık verici olabilir. Bunların en sık görülenlerinden biri de Dumping sendromudur.

Alınan gıda duodenuma erken boşaltılır, bu da bulantı, kusma, güçsüzlük ve karın ağrısına yol açar. Bu semptomlar, yemek yedikten kısa bir süre sonra ortaya çıkar.^[34] Vagotomi -drenaj ameliyatından sonra %4-10 oranında Dumping sendromu görülür ve bu hastalara cerrahi rekonstrüksiyon gerekir. Bunların yanında hastada diyare, kilo kaybı, epigastriumda doyunluk hissi, hipoglisemi, taşlı kolesistit görülebilir.^[32]

Vagotominin bir potansiyel yan etkisi ise B12 vitamini eksikliğidir. Vagotominin gastrik sekresyonunu azalttığı için, intrinsek faktör üretimi bozulabilir. B12 vitamini besinlerden verimli bir şekilde emmek için intrinsek faktör gereklidir ve belirli popülasyonlarda bu tür bir işlemde sonra vitaminlerin enjeksiyonları veya ağızdan yüksek dozları gerekebilir.^[34]

VAGUS VE PARASEMPATİK SİSTEM İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Vagus ve endotelial disfonksiyon

İskemi/reperfüzyon (I/R) hasarının oluşumu ve savunmasında endotel disfonksiyonu merkezi bir rol oynamaktadır. Lipit düşürücü ilaçlar olarak geliştirilen statinler, vagal aktiviteyi kısmen restore ederler ve pleiotropik etkiler gösterirler. Bi ve ark.^[15] yaptıkları çalışmada atorvastatinin (ATV), I/R hasarından sonra periferik dirence sahip arterlerde endotel disfonksiyonu üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçlamışlardır. Atorvastatin ile üç gün ön tedavisi yapılan sıçanların superior mesenterik arteri 60 dk boyunca tıkanmış ve 90 dk reperfüze edilmiş veya sıçanlar iskemiye maruz kalmadan anestezi edilmiştir. Atorvastatin ile tedavi edilen I/R grubunda, 5-hidroksitriptamin etkisiyle oluşan kasılmalar düzeltilmiş ve ACh etkisiyle oluşan zayıflamış endotel bağımlı gevşemeler normaleştirilmiştir. Restore edilmiş ve ACh'ye bağlı gelişen bu gevşeme N-nitro-L-arjinin metil ester tarafından ortadan kaldırılmıştır. Atorvastatin vasküler endotel hücrelerinin yapısal hasarını önler. Dahası ATV tedavisi sonrası mezenterik arterlerde fosfatidilinositol-3-kinaz, Akt ve endotelial nitrik oksit (NO) sentaz aktivitesini artırmıştır. Ek olarak, endotelial hücrelerin apoptozisinin I/R ile indüklenmiş artışı da ATV tarafından zayıflatılmıştır. Şaşırtıcı bir şekilde, ATV I/R'den sonra baroreflaks duyarlılığını ve serum ACh içeriğini de artırmıştır. Sonuç olarak, ATV'nin periferik arterlerdeki endotel koruyucu

etkisi, aktive edilmiş fosfatidilinositol-3-kinaz/Akt/endotelial NO sentez yolağı ve restore edilmiş vagal aktivitesi ile ilişkilidir.^[15]

Vagal aktivitenin kontrolü yalnız ilaçlarla olmadığı gibi VSS gibi yöntemlerle de yapılabilir.

Chapleau ve ark.^[16] parasempatik aktivitenin genellikle hipertansiyonda azalıp antiinflamatuvar mekanizmalara yol açtığını bildiğinden kronik VSS'nin inme eğilimli kendiliğinden hipertansif sıçanlarda kardiyovasküler hedef organ hasarını hafifletebileceğini varsaymışlardır. Sıçanlara VSS'ler implante edilmiş, yüksek tuzlu bir diyet başlatılmış ve uyarıcılar dört hafta için açılmış (VSS, n=10) veya dışlanmış (VSS olmayan -sham-, n=14). Arteriyel basınç her iki grupta da eşit olarak artmıştır. Dört hafta sonra endotelial fonksiyon, endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) stimülasyonu (pilocarpin) ve inhibisyonu (N (ω)-nitro-L-arginin metil ester) sonrasında long posterior siliyer arterde (LPCA) *in vivo* görüntüleme ile değerlendirilmiştir, VSS olmayanda önemli ölçüde düşüş gözlenmiş, ancak VSS'de korunmuştur. Ayrıca aort eNOS aktivasyonu VSS'de VSS olmayana kıyasla daha fazla olmuştur. Sadece üç hafta sonra, aort ultrasonografisinde VSS olmayanda aortik gerginlik ve esneklikte azalma ve nabız dalga hızında artma gösterilmiş, ancak VSS'de gösterilmemiştir. İnterlökin (IL)-6 serum konsantrasyonları, VSS'de VSS olmayana kıyasla daha yüksek olma eğilimi göstermiş ve LPCA'nın NO-bağımlı gevşemesi ile IL-6 ve IL-10 serum seviyeleri arasında ve aortik eNOS aktivasyonu ile IL-10 arasında pozitif ilişkiler bulunmuştur. Sonuç olarak, kronik VSS, hipertansiyona bağlı endotel disfonksiyonunu ve şiddetli hipertansiyonu olan hayvan modelinde aortik sertleşmeyi önlemiştir. Bu doğrultuda Chapleau ve ark.^[16] anti-inflamatuar mekanizmaların bu etkilere katkıda bulunabileceğini düşünmektedirler.

Vagus ve enflamasyon

Enflamasyon/iltihaplanma ne kadar yoğun, ağır ve hızlı ise yaşlılık sorunları o kadar erken gelişmekte, hızlı ve ağır seyretmektedir. Güncel bilgiler ışığında yaşlanma, genetik olarak programlanmış olmaktan çok, birçok içsel ve dışsal değişkenin birlikte etki ettiği rastlantısal (stokastik) bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Yaşlanmayı etkileyen içsel faktörler arasında çeşitli hücrel ve moleküler süreçler sayılabilir. Bunlar temel olarak, genom kararsızlığı, epigenetik farklılıklar

ve transkripsiyon düzeyinde değişimler, moleküler hasar, hücre yaşlanması ve ölümü, enflamasyon ve metabolik bozukluk gibi olgulardır. Yaralanma veya hastalıktan sonra belirli miktarda iltihap normaldir. Şiddetli enflamasyon, yaş ile ilgili pek çok hastalığın bir şeklidir ve kronik enflamasyondan kaynaklanan ömür boyu moleküler hasar birikimi, yaşlanma sürecine majör bir katkı yapmaktadır.^[35]

Vagus siniri metabolik homeostazın düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir ve efferent vagus sinir aracılı kolinerjik sinyal kontrolleri immün fonksiyonu ve enflamatuar refleks yoluyla proenflamatuar yanıtları kontrol eder.^[18]

Nöroşirurji uzmanı Kevin Tracey, VSS'nin enflamasyonu önemli ölçüde azaltabildiğini gösteren ilk kişiydi. Tracey ve ark.ları vagus sinir sistemi ve hastalığa karşı bir anti-iltihaplanma tepkisi arasında yeni bir moleküler bağ tespit etmişlerdir. Vagus sinirinin makrofajlarda eksprese edilen nikotinik ACh reseptörü $\alpha 7$ -alt birimi aracılığıyla bir anti-iltihaplanma etkisi gösterdiklerini ileri sürmüşlerdir. Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α)'nın makrofajlardan salınması, nikotinik uyarım ile inhibe edilir. Aksine, bu sonuçlar, VS'nin antiaritmojenik etkilerini muskarinik kolinerjik reseptörler aracılığıyla uyguladığını göstermektedir.

Vagus siniri elektronik implantlar yoluyla stimüle etmek için implantların oluşturulması romatoid artritte -bilinen bir tedaviye sahip olmayan ve sıklıkla toksik ilaçlar ile tedavi edilen- hemorajik şok ve diğer eşit derecede ciddi enflamatuar sendromlarda ciddi bir azalma ve hatta remisyon göstermiştir.^[3] Grubunda yayınlanmamış veriler, vagus sinir stimülasyonunun kemirgenlerde insülin direncini baskıladığını göstermektedir. Hepatik glukoz metabolizmasını ve kalp fonksiyonunu düzenleyen vagus sinir aktiviteleri obezitede bozulmaktadır, bu da hiper glisemi, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda efferent vagus sinir aktivitesinin artırılmasının yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Vagus sinir stimülasyonu, KY'li hastalarda kardiyak enflamasyonu baskılamak için bir yöntem olarak da incelenmektedir. Ayrıca bu yaklaşım, metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitus gibi obezite ile ilişkili bozukluklar olan hastalarda da çalışılabilir. Bu tür hastalarda seçici kolinerjik agonistler veya nöro-uyarıcı cihazlarla tedavi potansiyelini değerlendirmek için dikkatle tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Vagus siniri, patojen

invazyonu ve doku hasarı sırasında doğuştan gelen immün yanıtları ve enflamasyonu kontrol eden bir nöral refleks mekanizmasının (enflamatuar refleksin) büyük bir bileşenidir.^[18]

Vagus siniri, tüm organlarımızın etrafındaki casuslar gibi geniş bir lif ağı kullanır. Enflamatuar iltihaplanma için bir sinyal aldığı anda (sitokinlerin varlığı veya TNF olarak adlandırılan bir madde) beyni uyarır ve vücudun bağışıklık yanıtını düzenleyen anti-enflamatuar nörotransmitterleri ortaya çıkarır.^[3]

Vagus siniri aracılık eden enflamatuar refleks, aşırı enflamatuar yanıtlar ile karakterize edilen etiyojileri olan hastalıkların prelinik modellerinde terapötik olarak başarıyla kullanılmıştır. Enflamatuar refleksin efektör kolinerjik kolunun selektif aktivasyonu hem enflamasyon hem de metabolik düzensizlikleri azalttığı için yetersiz efferent VS'nin kolinerjik çıktısının obezitede gözlenen disfonksiyonel immün ve metabolik regülasyonda nedensel bir rolü olabilir. Enflamasyonun kolinerjik baskılanması, özellikle metabolik komplikasyonların hafifletilmesine katkıda bulunabilir, ancak metabolik yollar üzerindeki doğrudan kolinerjik etkiler, metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitus ile ilişkili semptomların hafifletilmesinde de rol oynayabilir. Bu karmaşık etkileşimler ve bu yönetmelikte merkezi ve çevresel mekanizmaların katkısı devam eden çalışmanın konularıdır. Ek olarak, kolinerjik sinyallerin obeziteye bağlı iltihaplanmayı kontrol ettiği ve insülin sinyalini modüle ettiği hücre içi mekanizmalar araştırılmaktadır. $\alpha 7nAChR$ agonistleri, merkezi olarak etki eden asetilkolinesteraz inhibitörleri ve VS'nin doğrudan elektriksel uyarımı, obezite, metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus ve obezite ile ilişkili diğer bozuklukların tedavisi için potansiyel terapötik stratejiler sunar. Obezite ile ilişkili hastalıkları olan hastalarda, terapötik fayda için nöral, endokrin ve immün fonksiyonları hedefleyen mevcut veya yeni terapötik yaklaşımlarla birlikte kolinerjik modalitelerin kullanımı da düşünülmelidir.^[18]

Vagus ve miyokard enfarktüsü (MI)

Otonom sinir sisteminin kalp üzerine olan etkisi vagal sinir tarafından salgılanan ACh ile sempatik sinirler tarafından salgılanan norepinefrin arasındaki etkileşimin cebirsel toplamı olarak özetlenebilir. Bu iki sistem arasındaki dengenin parasempatik aktivite ve ACh aleyhine bozulmasının miyokard iskemisi olan kişilerde prognozu olumsuz olarak etkilediği ve aritmilere bağlı ani

ölüm olasılığını artırdığı uzun zamandan beri dik-kati çeken bir konudur.^[36]

Miyokard enfarktüsü, hücrel elektriksel stabilitede bozulmalara ve ölümcül aritmilerin oluşumuna yol açar. Vagal sinir uyarımı, antifibrilatör etkisine katkıda bulunmak için önerilmiştir. Burada, akut MI sırasında vagal stimülasyonun antiaritmijenik özellikleri için yeni bir mekanizma önerildi.^[36]

Akut miyokard iskemisi, doku pH'sinde dramatik bir azalma, interstisyel potasyum seviyelerinde bir artış, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda artış ve nörohumoral değişikliklerle sonuçlanır ve bunların hepsi de hayatı tehdit eden kardiyak aritmilere yol açan elektriksel kararsızlığın gelişimine katkıda bulunur. Özellikle, ventriküler miyositlerin hücre-hücre elektrik ayrılması, akut ve kronik iskemik kalp hastalığı sırasında aritmojenezde önemli bir rol oynar.^[19]

Vagal sinir uyarımı, akut MI sırasında konneksin 43 kaybının önlenmesiyle birlikte antiaritmijenik etkiler gösterir ve böylece iske mi kaynaklı elektriksel instabiliteyi iyileştirmede kritik bir rol oynar.^[19]

Sempatik nöronlar normalde norepinefrin (NE) yaparlar, bu da kalp miyositlerinin kalp atış hızını ve kontraktilesini artırır. Miyokard enfarktüsünden sonra, kalbi innerve eden sempatik nöronların, kalp hızını yavaşlatan ve kontraktileteyi azaltan ACh yapmaya başladığı bulunmuştur. Birkaç kanıt, ACh kaynağının kalpte normal ACh kaynağı olan parasempatik sinirlerden ziyade sempatik sinirler olduğu doğrulanmıştır. Asetilkolinli veya ACh'siz *in vivo* kalplere global olarak uygulanması, ACh'nin kardiyak aksiyon potansiyeli süresinde NE ile uyarılan azalmayı kısmen tersine çevirdiğini ve miyosit kalsiyum geçişlerinde artış olduğunu göstermiştir. Bu, ACh ve NE'nin sempatik birlikte salımının yüksek kalp hızlarına adaptasyonu ve aritmi duyarlılığını artırabileceğini düşündürmektedir.^[37]

Vagus ve ateroskleroz

Koroner arter hastalığına (KAH) neden olan aterosklerozun patofizyolojisinin güncel anlayışı, enflamatuar mediatörlerin rolünü vurgulamaktadır. İmmün sistem ve merkezi sinir sistemleri arasındaki çift yönlü iletişim göz önüne alındığında, beynin KAH ilişkili enflamasyonu düzenleyip düzenleyemeyeceği önemli bir sorudur. Şimdiye

kadar, VS esas olarak parasempatik kardiyovasküler yanıtındaki rolü nedeniyle kardiyolojide dikkat çekmiştir. Bununla birlikte, VS, paraganglia'nın IL-1 için reseptörleri olduğundan beyni periferel enflamasyon hakkında bilgilendirebilir. Dahası efferent dalı, lokal bir anti-enflamatuar etkiye sahiptir. Bu etkileri, KAH'deki vagus sinir uyarımı çalışmalarında yapılan araştırmalarda dikkate alınmamıştır. Ayrıca, gevşeme dahil olmak üzere çeşitli davranışsal müdahaleler, vagal aktiviteyi etkileyerek KAH prognozunu etkileyebilir. Gidron ve ark.^[38] aterogenez için bir nöroimmünomodülasyon yaklaşımı önermişlerdir. Bu modelde, vagusun aktivasyonu (vagus sinir uyarımı, vagomimetik ilaçlar veya gevşeme yoluyla) kronik aterogenez sürecini yavaşlatan bir anti-enflamatuar yanıtını indükler, dolayısıyla vagusun beyni KAH ile ilişkili sitokinler hakkında bilgilendirdiğini bize göstermiştir.

Vagus ve kalp yetmezliği

Vagus sinir uyarımı, kronik KY için umut verici bir tedavi yaklaşımıdır. Dahası, VSS'nin antiaritmik etkilerine de katılmış olan kalsiyum döngüsü kardiyak uyarım-kasılma bağlantısının (ECC) önemli bir parçasıdır. Zhang ve ark.^[17] düşük düzeyli VSS'nin (LL-VSS) hücre içi kalsiyum taşıma mekanizmasının regülasyonu ile kalp fonksiyonlarını iyileştirebileceğini varsaymışlardır. Sol ön inen koroner arter (LAD) ligasyonu üzerinden deneysel bir KY modeli kurmuşlardır. Tedaviden sekiz hafta sonra VSS tedavisi alan KY'li sıçanlarda, LL-VSS'nin sol ventriküler enjeksiyon fraksiyonunu önemli ölçüde geliştirmiş ve miyokardiyal interstisyel fibrozisi azaltmıştır. Artmış plazma norepinefrin ve dopaminin kısmen azaldığı görülmüştür. Ek olarak LL-VSS'nin sarkoplazmik retikulumun mRNA ve protein değerlerini düzenlediği görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda LL-VSS ile düzelen kardiyak performans-taki düzelenin kalsiyum taşıma mekanizmasının disfonksiyonundaki düzelme ile bağlantılı olduğu ve bu durumda SERCA2a, Na(+)-Ca(2+) exchanger 1 (NCX1) ve fosfolamban'ın (PLB) KY için VSS'nin potansiyel bir moleküler mekanizmasını oluşturduğu düşünülmektedir.

Pridostigmin (PYR) ve kardiak hastalıklar

Yapılan bir çalışmada, ilk kez MI geçirmiş farelerde pridostigminin hemodinami ve kardiyak otonomik kontrol üzerindeki etkisi araştırılmıştır.^[39]

Fareler, PYR veya salin ile doldurulmuş mini pompaların implantasyonuna tabi tutulmuşlardır. PYR, kalp hızındaki artışı önlemiştir ancak arteriyel basıncı etkilememiştir. Dahası, PYR sempatik tonus artışını dört hafta boyunca önlemiştir. Parasempatik tonusla ilgili olarak, PYR sadece birinci haftadaki azalmayı bozmakla kalmayıp dördüncü haftada da etkisini artırmıştır. Miyokard enfarktüsü ejeksiyon fraksiyonunu azaltmış ve diyastolik ve sistolik volümü artırmıştır. Bu nedenle, periferik ACh miktarının PYR ile farmakolojik olarak artışı taşikardiyi önlemiş, farelerde MI sonrası parasempatik etkiyi artırmış ve sempatik tonu azaltmıştır.

Bir benzer çalışma ise Lu ve ark.na^[9] aittir. Yaptıkları çalışmada piridostigminin postmiyokardiyal enfarktüs sonrası kalpte hem transforming büyüme faktörü- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) hem de TGF- $\beta 1$ -aktive kinaz ekspresyonunu inhibe ettiğini bulmuşlardır. Böylece, piridostigminin kolajen birikimini azaltır, kalp fibrozisini zayıflatır ve TGF- $\beta 1$ /TGF- $\beta 1$ -aktive kinaz yolunun inhibisyonu ile miyokard enfarktüsünden sonra sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu iyileştirir.

Bir başka çalışmada ise Liu ve ark.^[40] kolines-teraz inhibitörlerinin vagal aktiviteyi artırdığını, lokal Ang II düzeyini azalttığını ve ACh'nin Ang II pro-fibrotik etkilerini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bulgular parasempatik sinir sisteminin kardiyak remodeling tedavisi için umut verici bir hedef olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Kalp yetmezliği kalpte yükselmiş sempatik aktivite ve azalmış parasempatik kontrol ile karakterizedir. Deneysel kanıtlar, parasempatik fonksiyondaki artışın KY'yi yavaşlatmak için terapötik bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir. Parasempatik nörotransmisyon, asetilkolines-teraz inhibisyonu ile geliştirilebilir. Lataro ve ark.^[10] bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan piridostigmin'in miyokard enfarktüsünü takiben KY'nin başlangıcında sempatovagal denge, kardiyak remodeling ve kardiyak fonksiyon üzerindeki uzun dönem etkilerini araştırmışlardır. Miyokard enfarktüsü yetişkin erkek Wistar sıçanlarında ortaya çıkarılmıştır. Dört haftalık piridostigmin uygulaması sonrasında, kardiyak sempatovagal dengesini değerlendirmek için ağızdan metilatropin ve propranolol kullanılmıştır. Metilatropin'in neden olduğu taşikardik yanıt vagal ton olarak kabul

edilirken, propranolol'un neden olduğu bradikardik yanıt sempatik ton olarak kabul edilmiştir. Kalp yetmezlikli sıçanlarında, piridostigmin bazal kalp hızını ve kalp hızının sempatik kontrolünü azaltmıştır. Piridostigmin hayatta kalan sol ventrikülün miyosit çapını ve kollajen yoğunluğunu azaltmıştır. Piridostigmin ayrıca sol ventriküldeki vasküler endotelial büyüme faktörü proteinini de artırmış ve bu da miyokardiyal anjiyogenezin olduğunu düşündürmüştür. Piridostigmin ile tedavi edilen KY olan sıçanların kalp atım volümünde, ejeksiyon fraksiyonunda, kardiyak outputta ve sol ventrikülün kontraktilesinde artış görülmüştür.

Sonuç

Efferent otonom sinyaller vücudun çeşitli organlarına sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi olarak adlandırılan iki temel bölüme aktarılır. Tüm parasempatik liflerin yaklaşık yüzde 75'i VS içinde seyrederek vücudun tüm göğüs ve karın bölgelerine dağılır. Bu nedenle parasempatik sistem denilince akla ilk vagus gelir. Vagal aktivite kolinerjik sistemde etkili ilaçlarla, VSS ile veya cerrahi ameliyatla -vagotomi- kontrol altına alınabilir. Vagus siniri vücudumuza ACh salmakla sakinleşmesini söyler. Beyindeki VS anksiyete ve depresyonu kontrol etmeye yardımcı olur. Daha güçlü bir vagus yanıtı olan kişilerin stres, yaralanma veya hastalıktan sonra hızlı iyileşme olasılığı daha yüksektir. Ayrıca vagusun beslenme davranışı ve metabolik homeostazın düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır. Bunlara ek olarak enflamasyon, yani yangısal süreçlerin düzenlenmesinde sorumludur. Beyne giden vagus sinyallerinin uyarılması anti-enflamatuar bir etkiye sahiptir. Bu da stres yanıtını ve enflamatuar sitokinlerin üretimini azaltır. Enflamasyon her kronik hastalıkta söz konusudur. Dolaşımdaki en önemli etkisi ise kalp atım hızını yavaşlatmasıdır. Ayrıca koroner damarlarda vazodilatasyon yapar. Miyokardiyal iskemik olayların yaklaşık dörtte üçü otonom sinir sistemi tarafından tetiklenir. Bu olaylar, artmış sempatik aktivite ile tonik vagal aktivitenin neredeyse tamamen geri çekilmesinin bir kombinasyonudur. Parasempatik aktivitede önceden bir azalma olmazsa, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun kalp krizine yol açmadığı savunulmaktadır.

Vagus ve parasempatik sistem üzerine birçok çalışma yapılmıştır, sonuçları şöyledir: Periferik

arterlerde endotel koruyucu etkiye sahip olan statinlerin etkisi restore edilmiş vagal aktivite ile ilişkilidir. Vagal sinir stimülatörü ile düzene sokulan vagal aktivitenin hipertansiyona bağlı endotel disfonksiyonunu ve aortik sertleşmeyi önlediği bulunmuştur. Vagusun aktivasyonu kronik aterogenezis sürecini yavaşlatan bir anti-enflamatuar yanıtını indükler. Düşük düzeyli VSS hücre içi kalsiyum taşıma mekanizmasının regülasyonu ile kalp fonksiyonlarını iyileştirir. Vagal sinir stimülatörü, akut MI sırasında fosforile Cx43 kaybının önlenmesiyle birlikte antiaritmijenik etkiler gösterir ve böylece iskemi kaynaklı elektriksel instabiliteyi iyileştirmede kritik bir rol oynar. Pridostigmin yalnızca taşikardiyi önlemez aynı zamanda farelerde MI sonrası parasempatik etkiyi artırdığı ve sempatik tonu azalttığı bilinmektedir. Pridostigmin postmiyokardiyal enfarktüs sonrası kollajen birikimini azaltır, kalp fibrozisini zayıflatır ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu iyileştirir. Bir başka çalışmada ise pridostigminin lokal Ang II düzeyini azalttığı ve ACh'nin Ang II pro-fibrotik etkilerini inhibe ettiği bulunmuştur.

Vagusun tüm bu etkileri göz önüne alındığında yaşam kalitesini artıran ve yaşam süresini uzatan bir sinir olduğunu söyleyebiliriz.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Çeviri editörü: Çavuşoğlu H. Tıbbi Fizyoloji. 12. Basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. s. 729-34.
- Paulsen F, Waschke J. Sobotta Atlas of Human Anatomy. Vol. 3: Head, Neck and Neuroanatomy. Çeviri editörü: Elhan A, Karahan ST. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası. 9. Basım. İstanbul: Beta Basım Yayın; 2015. s. 318.
- Rosenfeld J. 9 Fascinating Facts About the Vagus Nerve. Available from: <http://mentalfloss.com/article/65710/9-nervy-facts-about-vagus-nerve> [Access: July 2, 2015]
- Dalli J, Colas RA, Arnardottir H, Serhan CN. Vagal Regulation of Group 3 Innae Lymphoid Cells and the Immunosolvent PCTRI Controls Infection Resolution. *Immunity* 2017;46:92-105.
- Sroka K. On the genesis of myocardial ischemia. *Z Kardiol* 2004;93:768-83.
- Sroka K, Peimann CJ, Seevers H. Heart rate variability in myocardial ischemia during daily life. *J Electrocardiol* 1997;30:45-56.
- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 10. Baskı. Hacettepe Taş, 2002.
- Katzung BG, Basic & Clinical Pharmacology, 7th ed. New York: Appleton & Lange; 1998.
- Lu Y, Liu JJ, Bi XY, Yu XJ, Kong SS, Qin FF, et al. Pyridostigmine ameliorates cardiac remodeling induced by myocardial infarction via inhibition of the transforming growth factor- β 1/TGF- β 1-activated kinase pathway. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;63:412-20.
- Lataro RM, Silva CA, Fazan R Jr, Rossi MA, Prado CM, Godinho RO, et al. Increase in parasympathetic tone by pyridostigmine prevents ventricular dysfunction during the onset of heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;305:R908-16.
- Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. VNS for refractory status epilepticus. *Epilepsy Res* 2015;112:100-13.
- Ozdoğan S. İlaça dirençli erişkin epilepsi hastalarında vagus siniri stimülatörü kullanılması jeneralize-parsiyel nöbet sayıları ve medikal tedavi üzerine etkileri. [Uzmanlık Tezi], Ankara: Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.
- Hall JE. Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
- İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu 11-12 Ocak 2001, İstanbul, s. 119-31.
- Bi XY, He X, Zhao M, Yu XJ, Zang WJ. Role of endothelial nitric oxide synthase and vagal activity in the endothelial protection of atorvastatin in ischemia/reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;61:391-400.
- Chapleau MW, Rotella DL, Reho JJ, Rahmouni K, Stauss HM. Chronic vagal nerve stimulation prevents high-salt diet-induced endothelial dysfunction and aortic stiffening in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;311:H276-85.
- Zhang Y, Chen A, Song L, Li M, Luo Z, Zhang W, et al. Low-Level Vagus Nerve Stimulation Reverses Cardiac Dysfunction and Subcellular Calcium Handling in Rats With Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *Int Heart J* 2016;57:350-5.
- Christensen H. Fatal barbiturate poisoning in drug addicts. *Ugeskr Laeger* 1985;147:3240-3. [Abstract]
- Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Zhang D, Yamasaki F, Muramoto K, et al. Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein. *Circulation* 2005;112:164-70.

20. Watson DG, editor. *Pharmaceutical Chemistry*. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2011.
21. Türk İlaç Rehberi. Erişim adresi: <https://www.ilacrehberi.com> [Erişim tarihi: 18 Ağustos 2018]
22. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;31 Suppl 2:S40-3.
23. Cyberonics® Inc: VNS Therapy User Guide. Houston: 2017.
24. Uyar R. Genetik Absans modeli olan WAG/Rij sıçanlarında Nervus Vagus stimülasyonunun etkileri. [Uzmanlık Tezi], İstanbul: 1999.
25. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995;45:224-30.
26. Woodbury DM, Woodbury JW. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* 1990;31 Suppl 2:S7-19.
27. Takaya M, Terry WJ, Naritoku DK. Vagus nerve stimulation induces a sustained anticonvulsant effect. *Epilepsia* 1996;37:1111-6.
28. De Herdt V, Boon P, Ceulemans B, Hauman H, Lagae L, Legros B, et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a Belgian multicenter study. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:261-9.
29. Özdoğan S, Düzkalır AH, Sabuncuoğlu H, Gökçil Z, Erdoğan E. Vagal sinir stimülasyonu. *Türk Nöroşir Derg* 2014;24:147-52.
30. Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, Marcus J, Sellin J, Kang M, et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011;20:57-63.
31. Erbas O. Erişim adresi: <http://www.oytunerbas.com.tr/gastrointestinal-sistem-cerrahisi/13/>
32. Doğanay M, Kama NA, Göçmen E, Yazgan A, Aksoy M, Tekeli A ve ark. Vagotominin bakteriyel translokasyon üzerine etkileri (Deneysel Çalışma). *Türk J Gastroenterol* 1997;8:82-8
33. Cameron JL, editor. *Current Surgical Therapy*. 7th ed. St. Louis: Mosby; 2001.
34. Andreoli T, Carpenter C, Benetti J. Çeviri editörleri: Çalangu S, Sıva A, Tuzcu M. *Cecil Essential of Medicine*. 4. Edisyon. İstanbul: Çevik Matbaa; 1977. s. 296.
35. Başbüyük HH. Biyogerontolojide güncel gelişmeler: Yeni araştırma perspektifleri. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi* 2017;10:51-9.
36. Çengel A. Otonom sinir sistemi ve koroner arter hastalığı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27:119-23.
37. Olivas A, Gardner RT, Wang L, Ripplinger CM, Woodward WR, Habecker BA. Myocardial Infarction Causes Transient Cholinergic Transdifferentiation of Cardiac Sympathetic Nerves via gp130. *J Neurosci* 2016;36:479-88.
38. Gidron Y, Kupper N, Kwaijtaal M, Winter J, Denollet J. Vagus-brain communication in atherosclerosis-related inflammation: a neuroimmunomodulation perspective of CAD. *Atherosclerosis* 2007;195:e1-9.
39. Lu Y, Liu JJ, Bi XY, Yu XJ, Kong SS, Qin FF, et al. Pyridostigmine ameliorates cardiac remodeling induced by myocardial infarction via inhibition of the transforming growth factor- β 1/TGF- β 1-activated kinase pathway. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;63:412-20.
40. Liu JJ, Huang N, Lu Y, Zhao M, Yu XJ, Yang Y, et al. Improving vagal activity ameliorates cardiac fibrosis induced by angiotensin II: in vivo and in vitro. *Sci Rep* 2015;5:17108.