

\ III/ ışkın bir süredir kullanılmalarına ve bu komide lan çok sayıda araştırmaya karşın, anes-ic/iMı-rıı' "ereye ve nasıl etki yaptıkları henüz kesin olarak bh emektedir. Miller (39) genel anestezinin, klasik !)* armakolojinin çözülmemiş en büyük sorunlunu biri olduğunu belirtmektedir. Bu eksiklik, pratik «, gulamayı etkilemese de etki mekanizmasının bilim i hem daha selektif ilaçların bulunmasını hem de n cut ilaçların daha güvenilir bir biçimde kullanılm;> a sağlayacaktır. Öte yandan Ueda ve Kamaya (ı araştırma yöntemlerinin giderek daha çok temel limlere dayanması nedeniyle, anesteziyolojistlerin cstezi mekanizmasını açıklığa kavuşturmak koni mdaki heveslerinin azaldığını belirtmektedir.

Opiatların etki mekanizması ile ilgili çalışmalar, opiat reseptörleri ve endojen opiatların bulunmasına, lokal anestetiklerin de sodyum kanalları yolu ile etkili olduklarının gösterilmesine karşın, genel anestezi için böyle kesin veriler yoktur (29). Bunun nedenlerinin başında genel anestiziklerin bir yapısal özgünlük göstermemeleri gelmektedir (23). Ksenon, organik çözücüler, pirimidinler, steroidler, arabinozidler gibi yapısal hiçbir benzerlik göstermeyen maddeler genel anestezi oluşturabilmektedir. Ayrıca, genel anesteziyi ortadan kaldıran bir kimyasal antagonist te yoktur, öte yandan anestezikler, vücutta her yere taşınabilmekte ve bilinen her biyolojik doku ve makromolekülle etkileşebilmekte ve bu şekilde birçok farmakolojik etkiye yol açtıklarından, bunların hangisinin anestezi mekanizması ile ilgili olduğunu belirlemek güçtür. Öncelikle anestiziklerin en önemli ve birincil etkisi olan bilinç kaybını nasıl meydana getirdikleri bilinmemektedir. Fenomenin açıklanabilmesi için, bu ilaçların en azından dört seviyede etkilerinin aydınlığa kavuşturulması gerekmektedir (18). Bunların birincisi, anesteziklerin reseptörlerle moleküler düzeydeki etkileşimleri, ikincisi anestetiklere maruz kalma sonucu ortaya çıkan sellüler bozukluklar, üçüncüsü anesteziklerin sinapslar üzerindeki etkisi, dördüncüsü de bu

maddelerin santral sinir sisteminde etkili olduğu alanların belirlenmesidir.

Anesteziklerin etki mekanizması konusundaki temel bilgilerin çoğu, bu maddelerin etkinliklerine dayanmaktadır. Buradan etkinliğin ölçülmesi ve ifadesi konusu ortaya çıkmaktadır. MAC (minimum alveoler anestezi yoğunluğu) gerek deneysel gerekse klinik çalışmalarda en çok kullanılan bir ölçümdür. Bir MAC insan yada deney hayvanlarının yarısında bir atmosfer basıncında, ağırlı uyaranlara cevapsızlık oluşturan alveoler anestezi yoğunluğu olarak tanımlanmaktadır (12). Ancak klinik pratikte bunun belirlenmesi güç olup, daha çok inspire edilen anestezi yoğunluğu dikkate alınmaktadır. Hastaların yarısı için anestezize edici dozu ifade ettiğinden, MAC'm klinik yararının sınırlı olduğu düşünülmekteydi. Ancak daha sonraki çalışmalar, bu dozun sadece 0? 10-15 oranında arttırılması ile hastaların çoğunda anestezi sağlanabildiğini göstermiştir (9).

MAC'a ek olarak kullanılan diğer bir deneysel etkinlik ölçüsü de RR ED₅₀ (righting response, doğrulma yanıtı-KD₅₀) dir. Bu da deneklerin yarısında doğrulma refleksini ortadan kaldıran anestezi yoğunluğu olup, Deady ve ark (8), bu iki değerlendirmenin, yeni deneğin ağırlı uyarana cevap verebilme ve doğrulma yanıtının her zaman paralellik göstermediğini ileri sürmektedir.

Anestezi mekanizmasının açıklanması konusunda bazıları sadece tarihi önem taşıyanlar olmak üzere pekçok teori mevcuttur. Bu teorilerin çeşitli şekillerde sınıflandırılması yapılmakta olup. konunun karmaşıklığını vurgulamak üzere, bunlardan birkaçını belirttikten sonra, konuyu bu görüşlerin bir sentezi şeklinde sunmak istiyoruz.

Halsey (17)'e göre Anestezi Teorileri

1. Moleküler (Non-spesifik, Biyofizik) Teoriler

Korelasyon çalışmaları

* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabüim Dalı

Hidrat Teorisi
Lipit Teorisi
Yüksek Basınç ve Kritik Volüm Teorisi
Isı Çalışmaları
Moleküler Etkileşimler

2. Seliüler Teoriler

Sinir İletkenliği ve Transmisyon
Sinaptik Fizyoloji
Kalsiyum Geçirgenliği
Enerji Metabolizması

3. Nörofizyolojik Teoriler

Retiküler Aktive Edici Sistem
Spinal Kapı
Feri ferik Sinir Sistemi

Ueda ve Kamaya (46)'ya göre Anestezi Teorileri

1. Spesifik Teoriler

Reseptör Teorileri

2. Non-spesifik (Biyofizik) Teoriler

Hidrat, Protein, Lipit, Basınç, Membran Stabilizasyonu, Kritik Volüm ve Hipolermi Teorileri

("ollhis (6)'e göre Anestezi Teorileri

1. Klasik (Kıziko-Kimyasal) Teoriler

Lipoid Teori
Adsorbsiyon ve Hücre Geçirgenliği Teorisi
Kolloid Teori

2, Modern Moleküler Teoriler

Lipit ve Proteinlerle Etkileşim
Biyokimyasal Teoriler
Üksidasyonun İnhibisyonu Teorisi
Klek tro-Kimyasal Teori
Biyofizik Teoriler
Fiziksel Mekanizma
Hidrat Teorisi
Klek tro-Staük Model

Korelasyon Çalışmaları

Bu çalışmalar anestezi maddenin etkinliğinin, ilacın bazı fiziksel özelliklerine bağımlı olarak hücrenin bazı kısımları ile etkileşmesinden ortaya çıktığını ileri sürmektedir. Bu konuda anesteziğin kaynama noktası, buhar basıncı Van der Waals katsayısı gibi özellikleri üzerinde durulmuştur (6,18,11). Bunların başında buhar basıncı gelmektedir. Buna göre; bir anestezi maddenin buhar basıncı ne kadar fazla ise anestezi etkinliği de o kadar fazladır. Ancak Ferguson kuralı olarak ta bilinen bu görüş anestezi maddenin etki yerini belirlemediği gibi modern anestezi ile yanıtıcı sonuçlar vermektedir (17,29).

Ayrıca fizik özellikler, anestezi moleküllerinin kendi aralarındaki intermoleküler güçlerle ilgili olup, anestetiklerle etki yerleri arasındaki etkileşim hakkında fikir vermezler (18).

BİYOFİZİK (Non-spesifik, Moleküler) TEORİLER

Lipofilik membranlar etkileyen bütün maddeler; gazlar, hidrokarbonlar, halojenli hidrokarbonlar, etarler, halojenli eterler ve diğer organik çözücüler yeterli parsiyel basınçta verildiklerinde anestezi etki yapmaktadır (46). örneğin ksenon, nitrojen ve karbondioksitin anestezi oldukları gösterilmiştir. Ancak ksenon pahalılığı, nitrojen yüksek basınç altında verilme zorunluluğu ve karbondioksit neden olduğu PH değişiklikleri ve diğer yan etkileri nedeniyle klinik kullanıma uygun değildirler. Birçok organik çözücü de anestezi etkinliklerine karşın, vital organlara toksik etki yaptıklarından anestezi olarak kullanılmamaktadır.

Biyofizik teorilere göre, anestezi moleküllerinin biyolojik membranlarda, moleküler seviyede protein, lipit veya su ile etkileşerek genel anestezi meydana getirmektedir. Anestezi moleküllerinin bu yapıların üçünü birlikte etkilediği ve bugünkü bilgilerimizle herhangi bir fazın daha çok etkilendiğini kesin olarak söylemenin mümkün olmadığı ileri sürülmektedir (29,46). Ancak anestezi moleküllerinin bu fazlardan birini daha fazla etkilediği görüşü ile birçok teori ileri sürülmüş olup bunlara kısaca değinilecektir.

Hidrofilik Teoriler (Hidrat Teorileri)

Anestezi etkinlikle fiziksel özellik arasındaki ilişkiye dayanan en önemli teori, hidrat (klatrat, iceberg) teorisi olup, Miller (28) ve Pauling (35) tarafından birbirlerinden bağımsız olarak ileri sürülmüştür. Buna göre anestezi, anestezi moleküllerinin beyin hidrofilik alanları ile hidratlar oluşturması yeteneklerine bağlıdır. Burada anestezi ilaç molekülü ve çevresinde belirli bir düzene göre dizilen su molekülleri hidrat monokristaller (klatratlar) oluşturmaktadır. Bu kristallerin nasıl anestezi meydana getirdikleri açıklığa kavuşmamışsa da hidratların hücre membranı çevresinde ve porlarda oluştuğu ve bunun membran stabilizasyonu ile sinir dokusunun iletkenliğini azalttığı ileri sürülmüştür (28,35). Başlangıçta az sayıda anestezi madde için gösterilen anestezi madde-hidrat formasyonu ilişkisi daha sonra bulunan anestezi moleküllerinin için gösterilmemiştir. (11). Günümüzde biyolojik önemleri varsa da, anestezinin doğrudan hidrat formasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (17,29).

Hidrofobik Teoriler (Lipit Teorileri)

Hücre membranının esasta iki tabakalı lipit (lipid bilayer)'ten oluşması ve anestezi etkininin de hücre membranına yönelik olduğunun düşünülmesi, aneste-

zik-lipit etkileşiminin en çok araştırılan konu olmasına neden olmuştur (46). Yapısal farklılıklarına karşın, anesteziğin ortak bir fizik özelliği mevcut olup, bu bu ilk kez Overton (1901) ve Meyer (1906) tarafından farkedilmiştir. Overton-Meyer kuralına göre bütün genel anesteziğin yağda erimekte ve yağda erilik dereceleri anesteziğin etkinliklerini göstermektedir. Bu konuda daha sonraki çalışmalar da bu hipotezi desteklemiş olup, belki de anesteziğin bilinen en iyi ilişkisi anesteziğin etkinlikle yağda erilik arasındaki ilişki. Hatta bu konuda Saidman ve ark (38) tarafından ileri sürülen formüle göre; $MAC \times Yağda\ erilik = K$ sabit sayısıdır. Buna göre yağda erilik ne kadar fazla ise anesteziğin etkinliği o kadar yüksek, yani MAC o kadar düşüktür. Anesteziğin etkinliği konusundaki araştırmalar anesteziğin etkinliğini, sinir membranını oluşturan makromoleküllerin lipit veya internal hidrofobik bölgelerinde geliştiğini düşündürmemektedir (18). Lipit yapısındaki değişiklikler membran proteinlerinin fonksiyonunu değiştirmektedir (29). Ancak alkaloidler ve brom, magnezyum gibi bazı iyonlar bu teoriye uymadığı gibi, anesteziğin ilaçlarla ilgili birçok yağ çözücünün, santral sinir sistemi üzerinde depresan etkisi yoktur. Yine bazı anesteziğin vücutta lipitlerden başka maddelerle reaksiyona girdiği belirtilmektedir (6).

Protein Teorisi

Anestezi mekanizmaları konusunda görüş ayrılıklarına karşın, üzerinde anlaşılan bir konu, anestezi oluşumunda son basamağın protein özelliklerinde meydana gelen değişiklik olduğudur (17). Lipit teorileri dahi, anesteziğin etkisi ile, membranın lipit özelliğinde meydana gelen değişikliğin direkt olarak anesteziye neden olmayıp, bu değişikliğin membranın lipit matriksinde gömülü proteinlerin fonksiyonunu etkilediğini ileri sürmektedir. Anesteziğin proteinlerle etkileşerek, spesifik yapısal ve fonksiyonel değişiklikler yaptıkları kabul edilmekte ise de, anesteziğin etkileştikleri bilinen miyogloblin (40), hemoglobin (3) ve lusiferaz (45) gibi örneklerin, anesteziğin farmakolojik etkileri ile ilgileri gösterilememiştir.

Anesteziğin Basınçla Kaldırılması ve Kritik Volüm Teorisi

Yüksek hidrostatik basınçla anestezi arasındaki etkileşim, fiziksel anestezi teorileri konusunda önemli bir aşama olup, genel anestezi halinin basınçla ortadan kaldırılması ilk kez 1942'de Johnson, Eyring ve ark. tarafından ışıklı bakterilerde gösterilmiştir (26). Bu araştırmacılar birçok anestezi maddenin bu bakterilerde ışık kuvvetini azalttığını ve 100-150 atmosferlik bir hidrostatik basıncın ışık şiddetini normale döndürdüğünü göstermişlerdir. Daha sonra birçok deney hayvanında anesteziğin basınçla kaldırılması (reversal) fenomeni gösterilmiştir (19,25,30). Örneğin basınç odacığında halotanla anestetize edilen bir fare,

ortam basıncı heliumla 50 atmosfere çıkarıldığında, halotan ve oksijenin parsiyel basıncın değişmemesine karşın uyanmaktadır. Bu fenomen "Kritik Volüm Hipotezi" ile açıklanmakta olup, anestezi maddenin hücre membranına absorpsiyonu ile hidrofobik bir alanın volümü belli bir kritik değer üzerine çıkmakta ve bunun sonucu anestezi meydana gelmektedir. Membranın sıkışabilir olması bu teorisin esasını oluşturmakta ve bu nedenle ortam basıncının artması membranın volümünü eski haline getirerek anestezi durumunu ortadan kaldırmaktadır (25,26,46). Yani membranın ekspansiyonu ve kontrakte olması ile anestezi hali oluşmakta ve ortadan kalkmaktadır. Bütün inhalasyon anesteziği ve IV anesteziği için bu durumun geçerli olduğu gösterilmiştir (19,46). İnsan eritrositlerinde, genel anesteziğin cerrahi yoğunluklarının % 0.4, lokal anesteziğin sinir bloğu yapacak yoğunluklarının ise % 2 oranında membran ekspansiyonu yaptıkları gösterilmiştir (39). Anestezi ile basınç arasındaki ilişki, ueda ve Kamaya (46) tarafından kesin bir ifade ile şu şekilde belirtilmektedir: "Bütün inhalasyon anesteziğinin meydana getirdiği anestezi hali, basınçla ortadan kalkar, basınçla ortadan kalkmayan anestezi değildir". Diğer bir deyimle volüm artışı olmaksızın anestezi oluşmaktadır.

Membran ekspansiyonu ve kritik volüm hipotezlerine farklı görüşlerdeki çalışmacıların da katkısı olmuştur. Overton ve Meyer'e göre, membranın lipit kısmında eriyen anesteziğin moleküllerinin sayısı, Mullins'e göre ise bu moleküllerin volümü kritik bir değere ulaştığında anestezi meydana gelmekte ve anestezi derinliği bu değerlere göre değişmektedir (26,46). Anesteziğin basınçla kaldırılması kesin olarak gösterilmişse de, bunun mekanizması tam açıklığa kavuşmadığı gibi, anesteziğin etkinlikle basınç arasında belirgin bir ilişki de gösterilememiştir (18,20). Anesteziğin ortadan kalkışı ile basınç arasındaki ilişkinin lineer olmayışı da anesteziğin basınçla etkilerinin farklı olduğunu düşündürmektedir (42).

Isı Araştırmaları

Vücut ısısının anestezi gereksinimi üzerine etkisi hem teorik, hem pratik açıdan önemlidir. Bu önem üç faktörden ileri gelmektedir. Birincisi, ısı etkisi ile kardiyak out-put ve bölgesel kan akımında meydana gelen değişikliklerin anestezi indüksiyonu ve uyanmayı etkilemesi, ikincisi ısı etkisi ile anestezi maddenin etki yerindeki efektif yoğunluğunun değişmesi, üçüncüsü de ısının anestezi maddenin etki yerinde değişikliğe yol açabilmesidir (17). Klinik ve deneysel olarak MAC ısı düşmesi ile azalmaktadır (36). Bu, ısının, anestezi ajanının yağda eriliğinde yaptığı değişiklikten ileri gelmektedir. Hipotermi sırasında sinir impulslarının iletimini sınırlayan bazı metabolik olaylar da ortaya çıkmaktadır (17). Ueda ve Kamaya (46), ısının bütün reaksiyonların kinetiğini etkilediğini belirtmektedir. Örneğin enzim aktivitesi düşük

ıslarda önemli ölçüde deprese olmaktadır. Bu yazarlar hipotermik anestezinin, sistemin tamamında meydana gelen reaksiyon kinetiğindeki yavaşlamaya bağlı olabileceğini ileri sürmektedir.

SELLÜLER ANESTEZİ MEKANİZMALARI

Anesteziklerin, klinik yoğunluklarda, impuls iletimini etkilemeksizin, sempatik gangliyonlar aracılığı ile sinaptik tranamasyonu deprese ettikleri gösterilmiştir (24). Ancak sinaptik blokaj, bütün sinapslarda aynı mekanizma ile gelişmektedir (10). Geçerli mekanizmalar arasında şunlar sayılmaktadır:

1. Sinapslara giden ince terminal liflerde sinir impulslarının iletim hızının azalması.
2. Presinaptik terminalden mediatör şahmının azalması.
3. Post-sinaptik proteindeki reseptörlerin duyarlılığının azalması.
4. Post-sinaptik membranın uyarılma eşiğinin yükselmesi ile aksiyon potansiyeli oluşumunun güçleşmesi.
5. İnhibitör sinaptik transmisyon oranının arttırılması.

Bu yolların hangisinin hangi anestezik ajan için geçerli olduğu açıklığa kavuşmamıştır. Üzerinde görüş birliğine varılan nokta, anesteziklerin sinaptik transmisyonu bloke ettiğidir. Ancak bunun da nasıl olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

Kalsiyum İyonları ve Kalsiyum Geçirgenliği

Son zamanlarda, lokal anestezide olduğu gibi genel anestezide de kalsiyum iyonlarının rolü üzerinde durulmaktadır. Kalsiyumun sinir impulslarının iletiminde aksonal, pre ve post-sinaptik bölgelerde etkili olduğu ileri sürülmektedir. Aksonal iyon porlarının açıklığının bir indirekt mekanizma ile kalsiyum tarafından kontrol edilmesi olasılığı vardır. Hücrenin içinde veya dışında olsun, kalsiyum düzeyinde küçük değişiklikler, transmembran potansiyeli etkileyebilmektedir. Bu potansiyel de membrandan iyon geçişini kontrol eden faktörlerden biri olduğundan, kalsiyum düzeyinde küçük değişiklikler, transmembran potansiyeli etkileyebilmektedir. Bu potansiyel de membrandan iyon geçişini kontrol eden faktörlerden biri olduğundan, kalsiyum düzeyi burada duyarlı bir kontrol sağlamaktadır. Presinaptik bölgede kalsiyum mediatör şahmını etkilediği düşünülmekte, ancak kalsiyumla mediatör arasındaki neden-etki ilişkisi kesin olarak bilinmemektedir. Post-sinaptik bölgede ise kalsiyum iyon yoğunluğunda artış, potasyumun dışarı çıkmasına, bu da membran stabilizasyonuna neden olmaktadır. Ancak bu değişikliklerin nasıl olduğu ve nöronlarda kalsiyum düzeyinin nasıl kontrol edildiği açıklığa kavuşmamıştır. Anestezikler

belki de kalsiyum geçirgenliğini değiştirmekte ve değişik membranların duyarlılığının farklı oluşu nedeniyle selektif anestezik etki ortaya çıkmaktadır. Kalsiyumun önemi, santral sinir sistemindeki etkisine ek olarak, özellikle kardiovasküler sistemde olmak üzere, anestezinin bazı yan etkilerinin nedeni olmasındadır (1,16).

Enerji Metabolizması ve Oksidasyonun İnhibisyonu Teoris

Warburg değişik tip narkotiklerin reversibl ve yoğunluğa bağımlı olmak üzere aminoasit ve benzeri maddelerin oksidasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Daha sonra dokuların oksijen kullanımının da narkotikler etkisi ile azaldığına ilişkin deliller bulunmuştur. 1932'de Ouestel narkotiklerin reversibl olarak beyin oksijen tüketimini inhibe ettiklerini göstermiştir. Bunun narkotiklerin doku enzim zincirleri ile etkileşmesinden ileri geldiğini ve bu etkileşmeden özellikle glukoz, pirüvik ve laktik asit oksidasyonunun etkilendiğini göstermiştir (6). Hakim ve Moss (15) ta eter anestezisi altında glukoz oksidasyonunun önemli şekilde azaldığını bildirmektedir. Sağlıklı kişilerde komplikasyonsuz bir anestezik uygulaması sırasında, oksijen tüketimi bazal seviyenin %15 altında bulunmuştur (32). Ancak bu olaylarda spesifik bir enzimin etkilendiğine ilişkin bir delil bulunamamıştır.

Daha sonraları başka çalışmacılar da oksidasyonun anestezikler tarafından doza bağımlı olarak inhibe edildiğini göstermiştir. Anesteziklerin santral sinir sisteminde enerji sistemini etkileyerek, ATP yıkımını azalttığı, böylece kullanılabilir enerji miktarını azaltarak bilinç kaybı yaptığı da ileri sürülmüştür (6). Ancak anesteziklerin beyindeki ATP miktarı üzerindeki etkisi konusunda kesin deliller yoktur. Bunun biyokimyasal yöntemlerle saptanması da güçtür. Bu alanda nükleer manyetik rezonans (31) ve topikal manyetik rezonans (14) yöntemlerinin olumlu sonuçlar vermesi beklenmektedir.

Hücre Geçirgenliği ve Adsorbsiyon Teoris

Traube (1904) narkotik etkinlikle, suyun yüzey geriliminin azaltılması yeteneğinin paralellik gösterdiğini ileri sürmüştür. Daha sonra bazı narkotiklerin hücre zarına adsorbe olduğu ve bunun hücre permeabilitesini azalttığı belirtilmiştir. Bu görüşlere göre, membran geçirgenliğini ve elektrik polarizasyon gücünü azaltan herşey hücre üzerinde inhibe edici etki yapmaktadır. Böylece narkotikler hücre membran geçirgenliğini azaltırken, stimulanlar aksi etki yapmaktadır. Ancak bu etki bütün ilaçlar için geçerli olmadığı gibi, diğer anesteziklerle de gösterilememiştir.

Kolloid Teori (6)

Bernard (1875) narkozun hücre kolloidlerinde reversibl bir koagülasyon sonucu veya onunla birlikte

meydana geldiğine inanmakta idi. Daha sonra koagülasyon yerine jelatinizasyon terimi kullanılmıştır. Bu teoriye göre; narkotikler önce muhtemelen protoplazmik kolloidlerin stabilitesini azaltmakta, olay perméabilite azalması ve jelatin teşekkülü ile devam etmektedir. Bu noktada anestezi meydana çıkmaktadır. Ajanın miktarı, belli değerleri aştığında da irreversibl jelasyon veya koagülasyonla selektif yarı-geçirgenlik kaybolmakta, yani ölüm meydana gelmektedir. Düzeltme ise, hücre protoplazmasının peptizasyonu ile karakterizedir. Ancak bu teorinin de kanıtlanmamış ve her anestezi için geçerli olmayan yönleri mevcuttur.

NÖROFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

Anesteziklerin bölgesel kan akımı ve partiyon katsayılarına göre sinir sistemine dağıldığı ve sinir sisteminin birçok yerinde fonksiyon değişikliğine neden olduğu bilinmekte ise de, bunun mekanizması oldukça karmaşık ve belirsizdir. Genel olarak, anesteziklerin motor kontrol, sensorial fonksiyon ve bilinç üzerinde, bu fonksiyonları kesintiye uğratici etkileri vardır (2). Bu etki ile sensoriomotor modülasyon sistemi eksitasyondan inhibisyona çevrilmekte, periferden beyne iletilen mesajlar, başta talamik bölgede olmak üzere bloke olmakta, fusiomotor sistem üzerinde benzer bir etki ile de motor kontrol kaybolmaktadır. Bilinç kaybı konusunda ise; anesteziklerin uyanıklığı sağlayan sistemi inhibe, uyku halini sağlayan sistemi ise stimüle ettiği ileri sürülmektedir.

Sinir sisteminde anesteziklerce etkilenen spesifik bölgelerin başında assendan retiküler formasyon gelmektedir (17). Bu hücrelerin serebral korteks üzerine uyarıcı etkisi olduğu ve bu etkinin anesteziklerce bloke edilmesinin bilinç kaybına neden olduğu düşünülmektedir. Barbitüratlar ve inhalasyon ajanlarının kortikal eksitabiliteyi retiküler formasyon yolu ile azalttığı gösterilmiştir. Bu şekilde retiküler formasyon yolu ile azalttığı gösterilmiştir. Bu şekilde retiküler formasyon depresyonu, nörolojik anestezi mekanizmasının temelini oluşturmuştur. Ancak son yıllarda bunun, olayı çok basite indirgemek olacağı ileri sürülmektedir. Çünkü henüz retiküler ve kortikal aktivitenin bilinçlilikte oynadığı rol kesinleşmemiştir (7). Yine geleneksel görüşlerin aksine retiküler stimülasyon bazı kortikal nöronlarda inhibisyona yol açmaktadır. Korteksten retiküler formasyona uzanan lifler de uyanıklık reaksiyonunda rol oynamakta ve bunların da anestezilerden etkilendiği bilinmektedir.

Kapı Kontrol Teorisi

Melzack ve Wall (27), arka boynuzda impulsan periferden santral hücrelere iletimini düzenleyen bir "spinal kapı"nın varlığını ileri sürmüşlerdir. Buna göre; arka boynuzda mevcut substantia gelatinosa (SG) hücreleri, transmisyon (T) hücreleri üzerinde fren işlevi görmektedir ve SG hücrelerini uyaran kalın

lifler bu frenleyici etkiyi arttırmakta, yani spinal kapıyı kapatmaktadır. Aksine, ağırlı uyarıları taşıyan ince lifler SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmakta, yani kapıyı açmaktadır. Bu pozitif ve negatif feed-back mekanizmalarına ilaveten, sistemin genel bir kontrolü de vardır. Wall (48) penobarbiton sodyumun, ince afferent liflerin T hücrelerini uyarıcı etkisini, presinaptik olarak engelleyip, kalın liflerin inhibitor etkisinin hakim olmasına, yani spinal kapının kapanmasına neden olduğunu belirtmektedir. Sinapslardaki bu farklı etkinin, değişik sinapsların bu ilaca duyarlılıklarının farklı oluşundan ileri geldiği düşünülmektedir.

Periferik Sinir Sistemine gelince; sensorial ya da motor olsun, periferik nöronların genel anestezi altında iken normal çalıştıkları kabul edilmektedir. Kedilerde azot protoksit ve halotanım cilt reseptörlerini veya impulsan spinal korda iletimini etkilemediği gösterilmiştir. Yine eter ve halotanla anestezize edilmiş kişilerde direkt sinir stimülasyonunun kas kasılmasına neden olduğu ve efferent yolların da normal fonksiyon gördüğü bilinmektedir (17).

Bütün bu görüşlere ve çalışmalara karşın, henüz "bilinçlilik bölgesi" kesin olarak belirlenmediğinden, anesteziklerin etki yerleri konusunda, bu bakımdan en önemli bölgelerin korteks ve retiküler aktive edici sistem olduğu dışında birşey söylemek güçtür.

SPESİFİK TEORİLER (RESEPTÖR TEORİLERİ)

Nörofizyolojik ve nörofarmakolojik görüşleri yansıtan bu teorilere göre, anestezik maddelerin bağlandığı spesifik reseptörler mevcuttur. Bu konuda opiat ve asetilkolin reseptörleri ile diğer bazı reseptörler üzerinde durulmaktadır.

Opiat Reseptörleri

Endojen opioidler ve opiat reseptörlerinin keşfi, anesteziklerin de opioid salımı, bağlanması veya her ikisini sağlayarak etki gösterebileceğini düşündürmüştür (4,22). Ancak günümüzde opiat reseptörlerinin anestezi mekanizmasında doğrudan rolü olmadığı görüşü ağırlık kazanmaktadır (21,33,43).

Asetilkolin Reseptörleri

Genel olarak anesteziklerin sinaptik transmisyonu inhibe ettikleri kabul edildiğinden, bu etkinin asetilkolin salımı veya yıkımı ile ilgili olduğunu göstermek üzere birçok çalışma yapılmıştır (46). Ancak bu çalışmalardan beklenmedik sonuçlar alınmıştır, örneğin; klinik yoğunluklarda anesteziklerin beklenen aksine asetilkolin salımını arttırdığı gösterilmiştir (16). Ueda ve Kamaya (46) asetilkolin reseptörünün, anestezik etkileşimlerin incelenmesi için bir protein

modeli oluşturabileceğini, ancak anesteziğin etkinin spesifik yeri olamayacağını belirtmektedir.

Opiat ve asetilkolin reseptörleri dışında, bazı enzim sistemleri (46), anestezi-bağlayan proteinler veya anesteziğe bağlı proteinlerin bağlandığı özel bölgeler (29,40,47) olduğu ileri sürülmüşse de bu konuda doyurucu sonuçlar alınmamıştır.

AKUPUNKTUR ANESTEZİSİ

Akupunktura yönelik ilgi, hem klinik hem de araştırma açısından önemli olup, akupunkturun etki mekanizmasının anlaşılması, genel anestezi mekanizmasının da açıklığa kavuşmasına katkıda bulunabilir. Bu fenomenin açıklanması için birçok görüş ileri sürülmüştür. Akupunkturun etkili olduğu kabul edilmekte ise de, bu etkinin ancak belirli hasta grubunda ve spesifik koşullarda mümkün olduğu belirtilmektedir. Değişik toplumlarda ağrı eşliğini etkileyen kültürel ve kişisel farklılıklar vardır. Fenomen, ansiyenin giderilmesi, telkin ve dikkatin dağıtılmasının bir kombinasyonu olabilir. Akupunktur uygulanan bazı batılı bilim adamları, iğnelerin batırılması ve hareket ettirilmesinin neden olduğu ağrının başlıbaşına, dikkat odağını değiştiren bir etken olduğunu ileri sürmüşlerdir (17). Klasik Çin teorisi, sinir, dolaşım ve lenfatik sistemle hiçbir bağlantısı olmayan bir kanal ya da meridyenler ağına dayanmaktadır. Bu meridyenlerden iki karşıt kavram olan Yin ve Yang tarafından kontrol edilen biyolojik enerji akmaktadır. Bu felsefi yaklaşımın, olayı açıklaması güç olmakla birlikte, vücutta, uyarıldıklarında analjezi meydana getiren spesifik bölgeler olduğu görüşünü ortaya çıkarmaktadır, indüksiyon süresinin 15-30 dakika gibi uzun olması bazı humoral faktörlerin varlığını da düşündürmektedir. Bu düşünce, yakın zamanlarda, önce enkefalin, daha sonra endorfinlerin belirlenmesi ile daha da güçlenmiştir. Nitekim son zamanlarda yapılan çalışmalarda akupunktur ile endorfinler arasında doğrudan bir etkileşim olduğu gösterilmiş ve akupunkturun hipofizden endorfin salımı ile ağrıya yanıtı modüle ettiği ileri sürülmüştür (13,34). Diğer ve gittikçe güçlenen bir görüş de kapı kontrol teorisidir. Akupunkturun da kalın lifler boyunca taşınan uyarıları arttırarak, ince liflerce iletilen ağrı uyarılarını spinal seviyede bloke ettiği ileri sürülmektedir (5).

LOKAL ANESTEZİKLERİN ETKİ MEKANİZMASI

Lokal anesteziğin sinir uyarılarının hem oluşumu hem de iletimini etkilemektedir. Başlıca etki yerleri hücre zarı olup, geçici olarak sodyum iyonlarının hücre içine girişini önleyerek impuls iletimini bloke ederler (37,44). Ancak bunun mekanizması kesin olarak bilinmemekte ve bu konuda üç görüş ileri sürülmektedir (1). Bunlara göre lokal anesteziğin:

a) Membranın hidrokarbon bölgesine penetre olarak, onu genişletmekte ve sodyum kanallarının tıkanmasına neden olmaktadır,

b) Pozitif yüklü şekilde membran yüzeyini etkileyerek, yüzey potansiyelini arttırıp, sodyum kanallarının voltaj kaydedici sistemini etkilemektedir,

c) Membran üzerindeki sodyum kanallarında mevcut spesifik reseptörlerle birleşmektedir. Bu şekilde anesteziğin moleküllü sodyum kanalları ile bir kompleks oluşturarak iyonların geçişi önlenmektedir. Bu görüşlerin hangisinin geçerli olduğu henüz kesinliğe kavuşmamıştır.

SONUÇ

Genel anesteziğin etki mekanizmasının aydınlatılmasına ilişkin çalışmaların sonuçları ve bu konuda mevcut bilgiler aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

1. Anesteziğin, hidrofobik yapıdaki bir yada daha fazla etki yerinde genişlemeye yol açmakta ve yüksek hidrostatik basınçla bu genişlemeyi anestezi hali ortadan kaldırmaktadır.

2. Sinir membranının hem lipit, hem de protein bölgesinde hidrofobik bölgeler vardır. Proteinler, doğrudan bu membranların fonksiyonunu kontrol ederken, çevrelerindeki lipitlerin fizik özellikleri de protein aktivitesini etkilemektedir. Anesteziğin lipitler, hem proteinler, hem de bunların bileşimleri ile etkileşmektedir.

3. Genel anesteziğin etkilenen nöron fonksiyonu, impulsların sinir hücreleri arasındaki sinaptik transmisyonudur. Anesteziğin, kompleks ve integre bir olay olan sinaptik transmisyonun post-sinaptik komponentini daha çok etkilemektedir.

4. Genel anesteziğe en duyarlı sinapslar, beyin kökü retiküler formasyonu ve onun talamik uzantılarında yer alanlardır.

Bu sonuçlara karşın anestezi mekanizmasında bilinmeyen pekçok konu vardır. Bu başlıca iki nedenden ileri gelmektedir. Birincisi, etki yerinin yani membran komponentleri ve santral sinir sisteminin çok kompleks oluşu, diğeri de anesteziğin her yere gidebilmesi ve bilinen her biyolojik doku ve makromolekülle etkileşebilmesidir. Bütün bu güçlükler karşın, yapılan çalışmalar klinik uygulamayı olumlu yönde etkilemiştir. Örneğin, anesteziğin etkinlik kavramı ortaya çıkmış ve anesteziğin additiv etkileri saptanmıştır. Yine bu çalışmalar alternatif anestezi ve analjezi yöntemlerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Örneğin, endorfin ve enkefalinler üzerindeki çalışmalar, analjeziye yeni bir yaklaşım olan intratekal narkotik enjeksiyonuna yol açmıştır.

Anestezi mekanizmasının aydınlatılması, daha güvenilir ve selektif ilaçların bulunmasını sağlayacak, morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır. İdeal bir anesteziğin nasıl olması konusunda bir görüş birliği yok-

tur. Ancak, birbirinden bağımsız olarak bilinç kaybı, kas gevşemesi ve aneljezi sağlamalı, solunum ve dolaşım üzerinde istenmeyen etkileri olmamalıdır. Bu

belki de ulaşılması güç bir klinik amaçtır, ancak bu konudaki araştırma ve çabaların başarılı olacağı kanısı ve umudundayız.

KAYNAKLAR

- Allison AC. Functions and Structure of Cell Components in Relation to Action of Anaesthetics in "General Anaesthesia" 4th ed. V 1, Gray TC, NunnJF, liltling JE (eds), Butter worths, London, 1980. pp 8, 18.
- Angel A. Effect of Anaesthetics on Nervous Pathways in "General Anaesthesia" 4th ed. V 1, Gray TC, NunnJF, UttingjE (eds), Butterworths, London, 1980, p 135.
- Barker RW, Brown FF, Drake R et al. Nuclear magnetic resonance studies of anaesthetic interactions with haemoglobin. *Br J Anaesth*, 47:25, 1975.
- Berkovvitz BA, Finck AO, Ngai SII. Nitrous oxide analgesia: reversal by naloxone and development of tolerance. *J Pharmacol Exp Ther*, 203:539, 1977.
- Chu LSW, Yeh SDJ, Wood DD. Acupuncture Manual. A Western Approach. Marcel Dekker Inc., NewYork and Basel, 1979, p 158.
- Collins VJ. Theories of Narcosis in "Principles of Anesthesiology" 2nd ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1978, p 12814293.
- Darbinyan FM, Colvchinsky VB, Plohotkina SI. Effects of anesthetics on reticular and cortical activity. *Anesthesiology*, 34:219, 1971.
- Deady JE, Koblin DD, Eger EI II et al. Anesthetic potencies and the unitary theory of narcosis. *Anesth Analg* 60:380, 1981.
- De Jong RII, Eger EI II. MAC expanded: A D₅₀ and AD₉₉ values of common inhalation anesthetics in man. *Anesthesiology*, 42:384, 1975.
- De Jong RII, Robles R, Corbin RW and Nace RA. Effect of inhalational anaesthetics on monosynaptic and poly polysynaptic transmission in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther*, 162: 326, 1968.
- Eger EI, Lundgren C, Miller SL and Stevens WC. Anesthetic potencies of sulfur hexafluoride, carbon tetrafluoride, chloroform and ethrane in dogs: corelation with hydrate and lipid theories of anesthetic action. *Anesthesiology*, 26: 129, 1969.
- Eger EI, Saidman IJ, Brandstater B. Minimum alveolar concentration: a standard of anaesthetic potency. *Anesthesiology*, 26: 756, 1965.
- Goldstein A. Opioid peptides (endorphins) in pituitary and brain. *Science* 193:1081, 1976.
- Gordon RE, Ilanley PE, Shaw D et al. Legalization of metabolites in animals using ³¹P topical magnetic resonance. *Nature*, 287:736, 1980.
- Ilakim AM, Moss G. The effect of ether anesthesia on cerebral glucose metabolism-the pentose phosphate pathway. *Anesthesiology*. 40:261, 1974.
- Halliday DJX, Little IJJ, Paton WDM. The effects of inert gases and other general anaesthetics on the release of acetylcholine from the guinea pig ileum, *lir J Pharmacol*, 67:229, 1979.
- Ilalsey MJ. Anaesthesia Rounds No 14, Modern Mechanisms of Anaesthesia. Pharmaceuticals Division of ICI Ltd, England, 1979, pp 1-30.
- Ilalsey MJ. Physicochemical Properties of Inhalational Anaesthetics in General Anaesthesia" 4 th ed. V 1. Gray TC, Nunn JF, liltling JE (eds), Butterworths, London, 1980, p 58, 62.
- Ilalsey MJ, Wardley-Smith B. Pressure reversal of narcosis produced by anaesthetics, narcotics and tranquilizers. *Nature*, 257:81 1, 1975.
- Ilalsey MJ, Wardley-Smith B. Green CJ. The pressure reversal of general anaesthesia-a multi-site expansion hypothesis. *Br J Anaesth*, 50:1091, 1978.
- Harper Mi l, Winter PM, Johnson HII, Eger EI II. Naloxone has no effect on nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 49:3, 1978,
- Ilavlicek V, LaBella FS, Pinsky C. Childiaeva R. Bctendorphin induces general anesthesia by an interaction with opiate receptors. *Can Anaesth Soc J*, 22:535, 1980.
- Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 1, Garanti Basımevi, Ankara, 1978, sayfa 780.
- Larrabee MG, Postenrah JM. Selective aciton of anesthetics on synapses and axons in mammalian ganglia. *J Neurophysiol*, 15:91, 1952.
- Lever MJ, Miller KAV, Paton WDM, Smith Eli. Pressure reversal of anaesthesia. *Nature*, 23 1:368, 197 1.
- Matubayasi N, Ueda I. Is membrane expansion relevant to anesthesia? Mean execs volume. *Anesthesiology* 59: 541, 1983.
- Melzack R, Wall PJ. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150:97 1, 1965.
- Miller SL. A theory o gaseous anesthetics. *PICK Natl Acad Sci*, 47:15 15, 1961.
- Miller KW. The nature of the site of general anesthesia. *Inter Rev Neurobiol*, 27:1, 1985.
- Miller KW, Paton WDM, Smith RA, Smith Eli. The pressure reversal of general anesthesia and the critical volume hypothesis. *Mol Pharmacol*, 9:13 1, 1973.
- Nislukawa 11, Fujii 4", Yamaçla S et al. ³¹P nuclear magnetic resonance study on perfused brain she es nl guinea pig. *J liochem* 87:663, 1980.
- Nunn JF, Matthews RE. Caseous exchange during halothane anaesthesia: The steady respiratory state. *lit J Anaesth* 31:330, 1959.
- Pace NL, Wong KG. Failure of naloxone and naltrexone to antagonize halothanc anesthesia in dogs. *Anesth Analg*, 58:36, 1979.

34. Pomeranz BII, Chia D. Naloxone blockage of acupuncture analgesia: Endorphin implicated. *Life Sci*, 19:1757, 1976.
35. Pauling L. A molecular theory of general anesthesia. *Science*, 134:15, 1961.
36. Regan MJ, Eger EI II. The effects of hypothermia in dogs on anesthetizing and apneic doses of inhalational agents. *Anesthesiology* 28:689, 1967.
37. Ritchie JM, Greene NM. Local Anesthetics, Chapter 15 in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*" 6 th ed., Gilman AG, Goodman LS, Oilman A (eds), Macmillan Pub Co Inc, Newyork, 1980, p 301.
38. Saidman LJ, Eger EI II, Munson ES et al. Minimum alveolar concentration of methoxyflurane, halothane, ether and cyclopropane in man: correlation with theories of anesthesia. *Anesthesiology*, 28: 994, 1967.
39. Seeman P. The membrane actions of anesthetics and tranquilizers. *Pharmacol Rev*, 24:583, 1972.
40. Shoenborn BP, Watson HC, Kendrew JC. Binding of xenon to sperm whale myoglobin. *Nature*, 207:28, 1965.
41. Smith TC, Cooperman LII, wollman H. History and Principles of Anesthesiology in *"The Pharmacological Basis of Therapeutics"* 6 th ed, Gilman AG, Goodman LS, Gilman A (eds), Macmillan Pub Co Inc, 1980, Newyork, p 271.
42. Smith RA, Smith PM, Nonlinear antagonism of anesthesia in mice by pressure. *Anesth Analg* 58:19, 1979.
43. Smith RA, Wilson M, Miller KW. Naloxone has no effect on nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 49:6, 1978.
44. Taylor RG. Effect of procaine on electrical properties of squid axon membrane. *Am J Physiol*, 196:1071, 1959.
45. Ueda I, Kamaya II. Knetic and thermodynamic aspects of the mechanism of general anesthesia in a model system of firefly luminescence in vitro. *Anesthesiology*, 38: 425, 1973.
46. Ueda I, Kamaya II. Molecular mechanisma of anesthesia. *Anesth Analg* 63:929, 1984.
47. Young AP, Oshiki JR, Sigman DS. Allosteric effects of volatile anesthetics on the membrane-bound acetylcholine receptor protein II. *Mol Pharmacol* 20:506, 1981.
48. Wall PD. The mechanisms of general anesthesia. *Anesthesiology*, 28:46, 1967.