

ANESTEZİ VERİLMİŞ TAVŞANLARA İNTRASEREBROVENTRİKÜLER GABA VERİLMESİNİN HİPOKSİK SOLUNUM CEVABINA ETKİSİ

Nermin KARATURAN YELMEN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa, İSTANBUL

ÖZET

Akut devamlı hipokside ventilasyon önce artar ve sonra azalır. Ventilasyondaki bu azalma "roll off" olarak adlandırılır. Akut devamlı hipokside gözlenen bu bifazik solunumsal cevabın oluşumundan sorumlu mekanizmalar henüz açıklanamamıştır. Hipoksi şiddet ve süresine bağlı olarak beyin g-amino butirikasid (GABA) içeriğinde değişikliklere neden olur. Bu özelliği nedeniyle GABA, akut devamlı ve akut hipokside gözlenen solunumsal cevaplarda önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle çalışmamızda, akut hipokside solunumsal cevap üzerine GABA'nın etkisini ve periferik kemoreseptörlerin denervasyonundan sonra gözlenen akut hipoksik solunum depresyonu üzerine GABA'nın etkisini araştırdık. Bu şekilde GABA'nın akut devamlı hipokside gözlenen bifazik solunumsal cevabın hangi fazında etkili olduğunu göstermek istedik.

Deneylerimizde Na-pentobarbital ile (25 mg/kg iv) anestezide edilen tavşanlar kullanıldı. Deney hayvanlarına, stereotaksik yöntemle sol lateral serebral ventriküle yerleştirilen bir kanül aracılığıyla intraserebroventriküler (ICV) olarak g-amino butyric acid (12 µmol) verildi.

Bütün deney hayvanlarında hava ve 3 dakikalık hipoksik gaz karışımı (% 8 O₂-% 92 N₂) solunması sırasında integre frenik sinir aktivitesi (IPA), solunum frekansı (f), soluk hacmi (VT), solunum dakika hacmi (VE) ve sistemik arter basıncı (BP) kaydedildi ve ortalama sistemik arteriyel basınç (OAB) hesaplandı.

Normoksik gaz karışımı solunması sırasında, arteriyel kemoreseptörleri intakt ve denerve hayvanlara ICV GABA verilmesi, VT (P<0.01, P<0.05), VE (P<0.01, P<0.05), BP (P<0.01, p<0.01) ve IPA (P<0.01, P<0.05) azalmalara neden olurken ICV GABA verilmesi arteriyel kemoreseptörleri intakt hayvanlarda f (P<0.05) azaltırken, kedomenerve grupta f 'da , anlamlı bir değişim oluşturmadı. Arteriyel kemoreseptörleri intakt ve denerve tavşanlara ICV GABA ile birlikte hipoksik gaz karışımı solutulması integre frenik aktivitede ve solunumsal parametrelerinde artışlara neden oldu.

Bulgularımıza göre ICV GABA verilmesi normoksik koşullarda solunumsal depresyona neden olurken, hipoksik koşullarda gerek kemoreseptörleri sağlam gerek denerve grupta solunumsal ventilasyonu artırmaktadır. Bu durumda GABA hipoksik depresyondan sorumlu tutulamayacağı gibi hipoksik koşullarda nonspesifik eksitator bir etkiyle ventilasyon artışından sorumlu olabilir.

Anahtar kelimeler : GABA, hipoksi, solunum düzenlenmesi.

(Solunum 2003;5:73-80)

SUMMARY

The Effect of Intracerebroventricular GABA on the Hypoxic Ventilatory Response in Anesthetized Rabbits

Acute hypoxia produces an increase in ventilation; however, acute sustained hypoxia causes an early increase followed by a decrease in ventilation, called "roll off". The underlying mechanism of this biphasic response is unclear. Hypoxia causes changes in brain g-aminobutyric acid (GABA) content depending on its severity and duration. Therefore GABA may play an important role in the decrease in ventilation observed in acute sustained hypoxia. In this study we investigated the effects of GABA on the respiratory response during acute hypoxia and the acute hypoxic respiratory depression observed after peripheral chemoreceptor denervation. We used rabbits anesthetized with Na-pentobarbital (25 mg/ kg) intravenously. Intracerebroventricular (ICV) GABA (12 µmol) was given to the test animals by a catheter introduced into the left cerebral ventricle using the stereotaxic method. Integrated

phrenic nerve activities(IPA), respiratory frequencies (f), tidal volumes (VT), ventilation minute volumes(VE) and systemic arterial blood pressures (BP) of the test animals were recorded while they respired room air and hypoxic gas mixture (8% O₂, 92% N₂) for 3 minutes. ICV GABA caused a decrease in VT ($p<0.01$, $p<0.05$), BP ($p<0.01$, $p<0.01$) and IPA ($p<0.01$, $p<0.05$) in animals with intact or denervated arterial chemoreceptors during normoxic gas respiration. While it caused a decrease in f in animals with intact arterial chemoreceptors, no significant change in f was observed in those with denervated arterial chemoreceptors. ICV GABA administration with hypoxic gas mixture inhalation resulted in an increase in integrated phrenic nerve activity and respiratory parameters in animals with intact or denervated arterial chemoreceptors. These findings suggest that ICV GABA increases respiratory ventilation in animals with denervated or intact arterial chemoreceptors in hypoxic conditions while it induces respiratory depression in normoxic levels. Thus, GABA may be responsible for the increased ventilation under hypoxemic conditions through a nonspecific excitator effect but not for acute hypoxic ventilatory depression

Key words: GABA, hypoxia, control of breathing

(Solunum 2003;5:73-80)

GİRİŞ

g-amino butyric acid (GABA), beyinde bulunan önemli bir nöro transmitterdir. GABA, glutamattan, glutamat dekarboksilaz enzimi (GAD) aracılığıyla oluşur⁽¹⁾. GABA ve glutamat nöronal aktivite üzerine zıt etki gösterirler⁽²⁾. Beyin sapı ve kardiorespiratuvar nukleuslarda GABA reseptörlerinin olduğu gösterilmiştir⁽³⁾.

Normoksik koşullarda GABA ve GABA agonistlerinin santral olarak verilmesi solunum depresyonuna neden olur⁽³⁻⁶⁾. Solunum depresyonu, nöronal hiperpolarizasyona⁽⁷⁾, dorsal ve ventral grup solunumsal nöronlardaki aktivite kaybına bağlı olarak meydana gelir^(8,9). GABA-a reseptör antagonisti bicucullinin santral olarak verilmesi ventilasyonda artmaya neden olur^(10,11). Bu sonuçlar merkezi sinir sisteminde santral solunumsal aktiviteyle ilgili nöronal devrelerdeki sinapslardan GABA salınımı olduğunu ve spontan solunumsal aktivitenin düzenlenmesinde GABAerjik yolların varlığını göstermektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda beyin dokusunda hipoksinin şiddet ve süresine bağlı GABA artışları olduğu gösterilmiştir^(12,13). Diğer taraftan beyin GABA içeriği, şiddetli hipokside, ATP azalması ve beyinde mevcut öncü glutamat miktarı ile orantılı bir artış göstermektedir⁽¹⁴⁾. Akut hipokside ventilasyon artar, buna karşın akut devamlı hipoksiye solunumsal cevap bifaziktir. Solunumsal aktivite başlangıçta artar ve bunu solunumsal depresyon "roll off" takip eder^(15,16). Bifazik solunumsal cevabın oluşumundan, beyinde glutamat, GABA, dopamin, adenosin, serotonin gibi nörotransmitterlerin salınım ve döngülerindeki değişim sorumlu tutulmaktadır⁽¹⁷⁾. Ancak bu nörotransmitterlerden hangisinin veya hangilerinin bifazik solunumsal cevabın hangi fazında etkili olduğu

tam olarak bilinmemektedir. Özellikle GABA'nın bifazik cevabın "başlangıcından" mı? yoksa "roll off" tan mı? sorumlu olduğu konusu henüz tartışmalıdır. Bir taraftan GABA antagonistlerinin "roll off"u önlemesi⁽¹⁰⁾, diğer taraftan akut hipokside⁽¹²⁻¹⁴⁾ ve akut devamlı hipoksinin başlangıç hiperventilasyon fazında, ventral grup solunumsal nöronların bulunduğu ekstrasellüler sıvıda glutamat'la birlikte GABA artışı⁽¹⁷⁾ gözlenmesi konuyu daha ilginç hale getirmiştir. Biz bu çalışmamızda, konuya biraz daha açıklık getirmek amacıyla 1-Normoksik koşullarda arteriyel kemoreseptörleri sağlam ve denerve tavşanlara intraserebroventriküler (ICV) GABA verilmesinin spontan solunumsal aktiviteyi nasıl etkilediğini, 2-Hipoksik koşullarda arteriyel kemoreseptörleri sağlam ve denerve tavşanlara ICV GABA verilmesinin; akut hipoksiye solunumsal cevabı etkileyip etkilemediğini ve GABA'nın akut hipoksik depresyondan sorumlu olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda sodyum pentobarbital (25 mg/kg İV) ile anestezi verilen (ağırlıkları 2.5-3 kg) 20 albino tavşan kullanıldı.

Deney hayvanlarında, solunum parametrelerini kaydetmek için, boyun bölgesi açılarak trakeal kanül takıldı. Sistemik arteriyel kan basıncı kaydı ve arteriyel kan örnekleri almak için sağ femoral arter ve ilave anestetik madde vermek için sağ femoral ven kateterize edildi. Deneylere başlamadan önce deney hayvanlarına 500 u/kg heparin verildi.

Periferik kemoreseptörlerin denervasyonu: Karotid kemoreseptörlerinin denervasyonu için, bilateral olarak

arteria carotis communis'in bifürkasyon bölgeleri bulundu. N. caroticuslar kesildi. Kemodenerasyonu tamamlamak için carotis communis'in bifürkasyon bölgesine önce fenol, arkasından alkol sürüldü ve fizyolojik serum ile yıkandı. Aorta kemoreseptörlerinin denervasyonu için N. aorticus, orta servikal bölgeden bilateral olarak kesildi. Kemodenerasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği NaCN (40 µg/kg İV) verilerek test edildi.

ICV kanül takılması: Deney hayvanının kafatası sterotaksi aletine (Stoelting CO. stellar Cat. No: 51400) fikse edildi. Kafatası derisi gözler hizasından enseye kadar kesildi, üzerindeki periost sıyrıldı. Lamdanın 13.5 mm anterioründe ve orta hattın 2.5 mm solundaki noktadan dura zarar görmeyecek şekilde, kafatası dışı turu ile delindi. Takılacak olan kanülün sabitleştirilmesi için kafatasına (delinen noktanın yaklaşık 2 mm uzağına) bir vida takıldı. Sterotaksi aletine takılı olan kanülün ucu kafatasında delinen noktanın üzerine getirildi ve yüzeyden 9 mm aşağı inilerek kanül sol lateral ventrikül içine yerleştirildi. Kanül akrilik çimento (croform acrylic powder + soğuk likid) ile sabitleştirildi. Santral GABA (Sigma) verilmesi sol lateral ventriküle yerleştirilen ICV kanülden Hamilton enjektörü ile yapıldı. ICV GABA doz seçimi, daha önce GABA agonistleri⁽¹⁸⁾ ve antagonistleri⁽¹⁰⁾ ile yapılan çalışmalar gözönüne alınarak doz cevap eğrisiyle tespit edildi. 8-10-12-15 µmol'luk dozlar denendi ve uygun doz olarak 12 µmol seçildi.

N. frenicus'un izolasyonu: N. frenicus boyun bölgesi sağ tarafta stereomikroskop altında dikkatle izole edildi. Sinir boyun bölgesinin 1/3 alt kısmında 5. ve 6. servikal köklerden gelen dallarının birleştiği noktanın üzerinden kesildi. N. frenicus'un 5.kökten gelen kısmının kılıfı mikroskop altında sıyrıldı. Bu işlemden sonra sinir aksiyon potansiyellerinin kaydı için bipolar platin elektrod üzerine yerleştirildi. Sinirin deney süresince aktivitesini koruması için bu bölge nötral parafin içinde tutuldu.

Deney Prosedürü: Deney hayvanları 2 gruba ayrıldı. 1- Periferik kemoreseptörleri intakt (Kontrol 10 tavşan) grup. 2- Periferik kemoreseptörleri denerve (Kemodenerve 10 tavşan) grup.

Kontrol ve kemodenerve gruplardaki deney fazları: Hipoksi- 10 dakikalık hava solunumundan (normoksi) sonra 3 dakika hipoksik gaz karışımı (% 8 O₂ - % 92 N₂) solutuldu. Solunum parametreleri hipoksi öncesi değerlere dönüncye kadar hava solunumunda beklendi.

GABA- 10 dakikalık hava solunmasından sonra 0.1 mL hacimde 12 µmol GABA 60 sn.de ICV olarak verildi. Normoksik gaz karışımı bulunduğu sırada ICV GABA'nın etkileri araştırıldı.

Hipoksi ve GABA- Solunumsal parametreler ve sistemik arteryel kan basıncının GABA öncesi değerlere ulaşmasını (30 dk) izleyerek 10 dakikalık normoksi fazının ardından 0.1 mL hacimde 12 µmol GABA 60 sn.de ICV olarak verildikten sonra deney hayvanlarına hipoksik gaz karışımı (% 8 O₂ - % 92 N₂) solutuldu.

Kontrol ve kemodenerve tavşanlarda her deney fazı sırasında, tidal volum (VT), soluk frekansı (f/dak), sistemik arteryel kan basıncı ve Integre frenik sinir aktivitesi (IPA) poligrafta (Grass Model 7) kaydedildi. Kaydedilen parametrelerden, solunum dakika hacmi (VE) ve ortalama sistemik arteryel kan basıncı (OAB) hesaplandı. Tüm deney fazlarının sonunda arteryel kan örnekleri alındı ve PaO₂, PaCO₂ ve pH değerleri "Blood Gas Ciba Corning 860" kan gazı cihazında ölçüldü. Deney sırasında ICV kanülün bulunduğu yeri kontrol etmek amacı ile deney sonunda ICV kanülden 0.1 N HCl verildi. Solunum parametrelerindeki artışlar gözlemlendikten sonra kanülden metilen mavisi verilerek kranyotomi yapıldı. Serebrum orta hattın ikiye ayrıldı ve metilen mavisinin ventrikülde olduğu tespit edildi.

İstatistiksel Analiz: Kontrol ve kemodenerve gruplarda, normoksi, hipoksi, ICV GABA, ICV GABA + Hipoksi fazlarında f, VT, VE, IPA, PaO₂, PaCO₂ ve pH değişimleri Wilcoxon-Matched Pairs testi ile değerlendirildi. Kaydedilen parametrelerin gruplar arası (kontrol-kemodenerve) karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

BULGULAR

Kontrol grup deney hayvanlarına 3 dakika süre ile hipoksik (% 8 O₂ - % 92 N₂) gaz karışımı solutulduğu zaman, f, VT ve VE de anlamlı artışlar saptandı (p<0.05, p<0.01, p<0.01). Solunum merkezlerinin aktivasyon durumunu gösteren integre frenik sinir aktivitesi (IPA) hipokside anlamlı olarak arttı (p<0.01). Bu fazda ortalama sistemik arteryel kan basıncı (OAB) değerleri de belirgin olarak yükseldi (p<0.01) (Tablo I). 3 dakikalık hipoksi fazının sonunda alınan arteryel kan örneklerinde PaO₂, PaCO₂ ve pH değerlerinde hava solunumuna göre uygun değişimler saptandı (Tablo II). Kontrol grubu tavşanlara ICV GABA (0.1 mL 12 µmol) verilmesinden sonra ilk dakikalar içinde f, VT, VE ve IPA değerlerinde anlamlı azalmalar (p<0.05, p<0.01,

Tablo I: Belirtilen deney fazlarında periferik kemoreseptörleri intakt (kontrol) ve periferik kemoreseptörleri denerve (kemodenerve) tavşanların f, VT, VE, IPA ve OAB değerleri (ortalama±SE)

Deney Fazı	f (dak ⁻¹)	VT (mL)	VE (mL/dak)	IPA (mV)	OAB (mmHg)	
KONTROL	Hava	63.2±12.7	24.5±15.3	1501.5±900.7	0.36±0.07	94.7±9.0
	Hipoksi	68.2±14.3*	29.6±15.6**	1898.1±926.8**	0.64±0.15**	109.0±8.0**
	Hava	55.7±15.2	28.9±14.7	1647.6±984.9	0.38±0.09	98.4±8.0
	GABA+Hava	53.6±16.1*	19.9±6.4**	1090.0±518.5**	0.23±0.07**	69.0±11.9**
	Hava	59.9±14.8	21.9±10.0	1269.3±537.7	0.47±0.13	85.0±19.9
	GABA+Hipoksi	67.4±15.6*	24.5±10.1*	1402.2±360.8**	0.62±0.15**	100.2±15.0*
KEMODENERVE	Hava	60.3±9.9	18.2±6.1	1103.9±411.3	0.71±0.23	116.5±27.1
	Hipoksi	51.4±8.7**	14.2±6.0**	718.0±288.7**	0.35±0.05**	93.2±23.8**
	Hava	60.0±15.4	21.2±3.9	1263.0±362.0	0.57±0.12	124.2±17.5
	GABA+Hava	57.4±15.5	16.1±4.0*	944.0±383.0*	0.44±0.11*	96.8±22.3**
	Hava	47.2±13.7	17.0±3.4	810.4±307.4	0.46±0.04	111.5±23.0
	GABA+Hipoksi	48.3±12.8 ^{oo}	19.6±4.2**	947.9±324.7** ^{oo}	0.56±0.06**	75.4±15.2** ^{ooo}

Bir önceki hava fazına göre değişimlerin anlamlılığını göstermektedir (*p<0.05,**p<0.01).

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kemodenerve grupta meydana gelen değişimlerin anlamlılığını göstermektedir. (^op<0.05, ^{oo}p<0.01, ^{ooo}p<0.001). f: solunum frekansı, VT: soluk hacmi, VE: solunum dakika hacmi, IPA: frenik sinir integre aktivitesi, OAB: ortalama sistemik arteriyel basınç

Tablo II: Belirtilen deney fazlarında periferik kemoreseptörleri intakt (kontrol) ve periferik kemoreseptörleri denerve (kemodenerve) tavşanların PaO₂, PaCO₂ ve pH değerleri (ortalama±SE)

Deney Fazı	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	pH	
KONTROL	Hava	85.2±4.1	39.0±3.8	7.34±0.05
	Hipoksi	39.2±4.6***	32.5±4.2**	7.37±0.04**
	Hava	86.3±5.6	38±4.8	7.35±0.05
	GABA+Hava	65.8±4.3**	41.3±2.8**	7.32±0.01**
	Hava	88.3±5.2	38.7±3.2	7.35±0.03
	GABA+Hipoksi	40.2±3.6***	31.6±1.68***	7.38±0.04**
KEMODENERVE	Hava	79.6±2.8	39.8±1.8	7.31±0.03
	Hipoksi	40.9±5.4**	44.2±3.4**	7.28±0.01**
	Hava	81.3±3.4	41.2±3.2	7.30±0.01
	GABA+Hava	70.1±2.4	43.3±1.3*	7.29±0.02**
	Hava	80.6±3.5	40.2±4.1	7.31±0.01
	GABA+Hipoksi	41.2±1.7***	36.9±3.3**	7.34±0.01*

p<0.01, p<0.01) gözlemlendi (Tablo I)(Şekil 1). OAB değerleri benzer şekilde azaldı (p<0.01). PaO₂, PaCO₂ ve pH değerlerinde solunumsal baskılanmayı gösteren değişimler saptandı (Tablo II).

Aynı grup deney hayvanlarına ICV GABA (0.1 ml, 12 µmol) verilmesinden sonra hipoksik gaz karışımı solutulduğunda, f, VT ve VE gibi solunumsal parametrelerde anlamlı artışlar olduğu görüldü (p<0.01, p<0.05, p<0.01). Bu ilginç bulgu sırasında solunum merkezlerinin aktivasyonunu gösteren, IPA'nın da artması (p<0.01) bu bulgumuzu destekler nitelikteydi. Bu faz sırasında OAB değerlerinde de anlamlı artış saptandı (p<0.05).

Glomus ve Aorta kemoreseptörleri denerve edilen II. Gruptaki (kemodenerve) deney hayvanlarına 3 dakika süreli hipoksik (% 8 O₂ - % 92 N₂) gaz karışımı solutulduğunda; f, VT, VE gibi solunumsal parametrelerin azaldığı (p<0.01, p<0.01, p<0.01) görüldü. Bu faz sırasında IPA'nın da baskılanması (p<0.01) akut hipoksik depresyon oluştuğunu gösteriyordu. OAB değerinin de belirgin olarak azalması

($p < 0.01$) periferik kemoreseptörlerin yokluğunda kardiyovasküler mekanizmaların baskılandığını göstermektedir. Kemodenerve grup deney hayvanlarına ICV GABA (0.1 mL, 12 μ mol) verilmesi f'da anlamlı bir değişim oluşturmazken VT ve VE de azalmalara neden oldu ($p < 0.05$, $p < 0.05$) (Tablo I)(Şekil 2). IPA de görülen azalma ($p < 0.05$) solunumsal parametrelerdeki azalma ile uygundu. Bu grup deney hayvanlarında ICV GABA verilmesi, solunumsal parametrelerde olduğu gibi OAB değerlerinde de azalmaya ($p < 0.01$) neden oldu (Tablo I). Kemodenerve grupta bulunan tavşanlara ICV GABA (0.1 mL 12 μ mol) verilmesini takiben hipoksik gaz karışımı solutulduktan sonra f'da belirgin bir değişim gözlenmedi. Ancak VT, VE değerleri anlamlı olarak yükseldi ($p < 0.01$, $p < 0.01$). Bu fazda IPA anlamlı olarak arttı ($p < 0.01$). Bu fazda gerek IPA gerekse VT ve VE değerlerinin yüksek bulunması kemodenerve sonrası GABA ve hipoksi tek başlarına uygulandıklarında solunumsal depresyona neden olurken, birlikte (ICV GABA+Hipoksi) uygulandıklarında özellikle santral solunumsal aktiviteyi (IPA) artırarak VT ve VE de artmaya neden olması ve kemodenerve sonrası ICV GABA+Hipoksi fazında OAB değerlerinin anlamlı olarak azalması ($p < 0.01$) ilginçti (Tablo I).

TARTIŞMA

Akut hipoksi (1-4 dk.) ventilasyonu arttıran bir uyarıcıdır (18-20). Devamlı hipoksi ise süre ve şiddetine göre, önce ventilasyonda artmaya (4-5 dk), sonra ventilasyonda azalmaya, hatta solunumun hipoksik apnede durmasına neden olan bir inhibitör olabilir(16-20). Mevcut çalışmada akut hipokside (% 8 O₂ - % 92 N₂) vantilasyon artmaktadır (Tablo I). Hipoksi oksijen azlığına bağlı olarak periferik kemoreseptörleri uyarır (19). Hipokside periferik kemoreseptör afferentlerin sonlandıkları yerde, Nukleus traktus solitarius (NTS) uçlarından glutamat salınır ve eksitator bir nörotransmitter olan glutamat, santral solunumsal nöronlarda eksitator sinaptik etkileşimleri artırarak ventilasyonda artmaya neden olabilir(22-25). Glutamat antagonistleri hipokside gözlenen akut vantilasyon artışını önler(11). Diğer taraftan hipoksinin ilk dakikalarında gözlenen hiperventilasyon sırasında, ventral respiratuvar grup nöronların bulunduğu bölgede ekstrasellüler sıvıda, glutamat ve GABA konsantrasyonu aynı anda artmaktadır(17). Ayrıca hipokside in vitro olarak nöronlarda ATP azalması ile orantılı glutamat artışı ve başlangıç glutamat miktarı ile orantılı GABA artışları görülmektedir(14). Bu çalışmalar hipokside, merkezi sinir sisteminde belki de

aynı anda glutamat ve GABA artışları olabileceğini göstermektedir. Bu eksitator inhibitör nörotransmitter etkileşimi ise belki de solunum şebekesindeki nöronlarda hipoksi anındaki aşırı uyarılmaları önleyebilecektir. Deneylerimizde, normoksik koşullarda verdiğimiz ICV GABA, gerek solunumsal gerekse pressor aktiviteyi baskılamaktadır (Tablo I). Eksojen GABA kardiyorespiratuvar merkezlerde bulunan GABA-a ve GABA- β reseptörleriyle etkileşerek IPA ve OAB'de azalmaya neden olmuştur. GABA bu etkisini kardiyorespiratuvar nöronlara Cl⁻ geçişini arttırarak hiperpolarizasyona neden olarak meydana getirebilir (7,26). Normoksik koşullarda eksojen GABA veya GABA analogları ventilasyonu deprese ederken,(3-6) GABA antagonistleri bicuculline ve baclofene frenik aktivitede artışa neden olurlar(3,10,11). Bu çalışmalar, normoksida solunum faaliyetinin düzenlenmesi üzerine GABAerjik mekanizmaların tonik olarak etkili olduğunu göstermektedir. Bizim bulgularımız da, bu çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (Tablo I).

Normoksik koşullarda ventilasyonu inhibe eden bir nörotransmitter olan GABA'nın hipoksik koşullarda verilmesi (ICV GABA + Hipoksi), kardiyorespiratuvar hipoksik cevabı etkilememektedir (Tablo I). Hipoksinin uyarıcı etkisi, eksojen GABA'nın kardiyorespiratuvar nöronlardaki inhibitör etkisine rağmen ventilasyonda ve sistemik arteryel basınçta artışa neden olmaktadır. Hipoksi etkisiyle, beyinde artan glutamat veya başka eksitator maddeler, endojen ve eksojen GABA'nın etkisinin önüne geçebilir. Çünkü hipoksi, aynı zamanda nöronlarda uptake olaylarını ve enzim aktivitelerini bozabilir(26,27). Hipokside eksojen GABA artışı, endojen GABA artışını önleyebilir. Burada beyin GABA içeriğinin artması, GAD aktivitesini önleyerek glutamatın GABA'ya dönüşümünü engelleyebilir ve glutamat artışına neden olabilir. Bu durum, solunumsal nöronlarda glutamat-GABA dengesini devam ettirebileceği için GABA'ya rağmen hipokside glutamat veya başka eksitator nörotransmitterlerin artması kardiyorespiratuvar cevapları artırabilir. Solunum ritminin düzenlenmesinde eksitator ve inhibitör sinaptik bağlantılar birlikte görev alırlar(17). Bilindiği gibi resiprokal inhibitör sinapslar solunum şebekesinin özelliğidir. Bizim deneylerimizde olduğu gibi hipoksik uyarıyla birlikte GABA verilmesi, belki de inhibitör eksitator nörotransmitter dengesini sağlayacağı için hipoksik cevap bozulmamaktadır. Hipokside ventilasyonun arttığı fazda glutamat ve GABA artışları gözlenmesi(17) ve hipokside in vivo ve in vitro koşullarda nöronlarda GABA artışları(12-14) bu ilginç bulgumuzu desteklemektedir. Bu durumda glutamatın tek başına hipoksik cevaptaki artıştan, GABA'nın ise hipoksik

depresyondan sorumlu tutulması hipotezi geçerliliğini koruyamamaktadır⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Periferik kemoreseptörlerin yokluğunda hipoksi, kardiyorespiratuvar merkezleri deprese eder (Tablo II). Periferik kemoreseptörlerin eksikliğinde, hipoksida uyarılacak yapıların olmaması ve beynin oksijenasyon durumunun etkilenmesiyle santral inspiratuvar aktivite azalabilir⁽²⁰⁾.

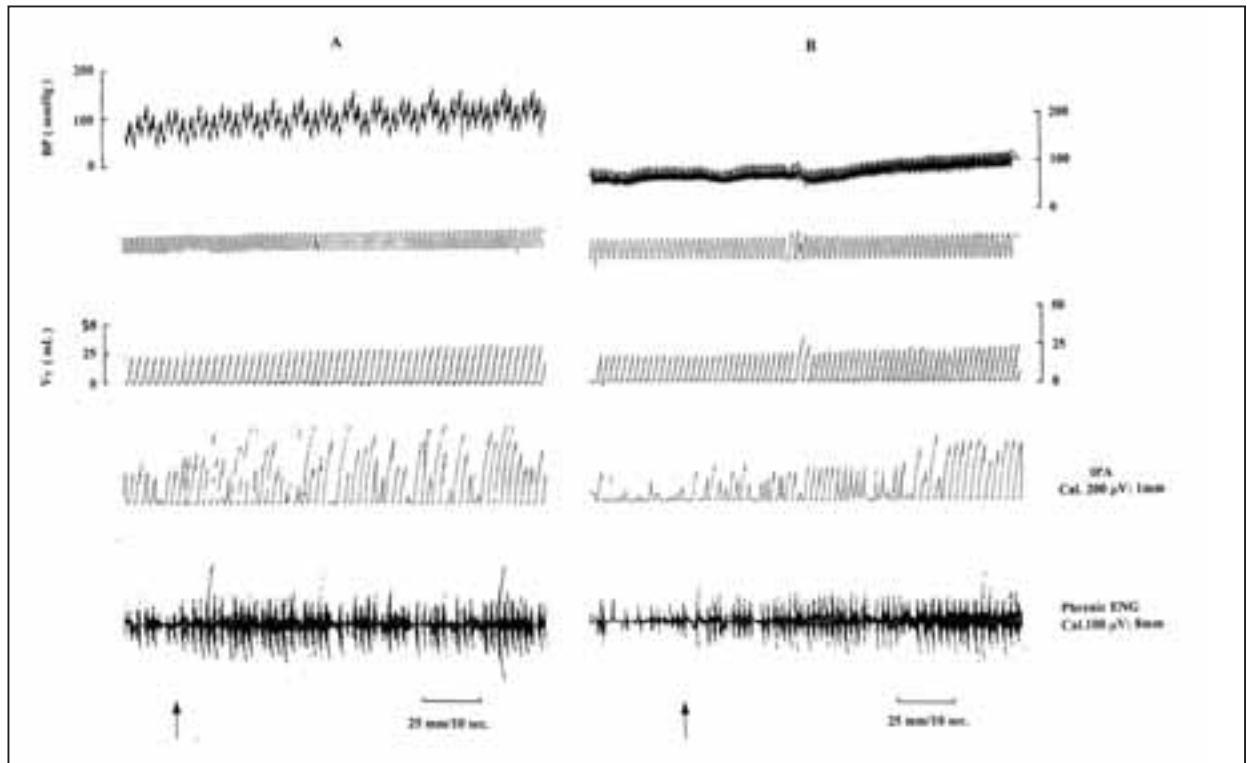
Kemodenervasyon sonrası ICV GABA'yla birlikte hipoksi uygulaması, pressor aktivite azalmalarına karşın solunumsal cevapları artırdı (Tablo II). Hipoksi, beyin GABA içeriği eksojen olarak artırıldığı zaman santral solunumsal aktiviteyi artırmaktadır. Periferik kemoreseptörlerin eksikliğinde, GABA'nın hipoksida nasıl olduğunu bilmediğimiz bir mekanizmayla veya etkiyle, özellikle VT artışına bağlı olarak ventilasyonu artırması, hipoksik koşullarda, periferik kemoreseptörlerden bağımsız GABA'nın tetiklediği merkezsel respiratuvar nöronal aktivite artışını göstermektedir. Bu fazda OAB'nin deprese olması kardiyovasküler düzenleme üzerine periferik kemoreseptörlerden giden impulsların önemini bir kez daha göstermektedir. Diğer taraftan kardiyovasküler mekanizmalar GABAerjik

mekanizmalardan respiratuvar mekanizmalara göre daha az etkilenmektedirler⁽¹¹⁾. Bu durumda, GABA hipoksida periferik kemoreseptörlerden bağımsız olarak da beyinde eksitator nörotransmitter veya nöromodulator salınımlarına neden olarak ventilasyonu arttırabilir.

Bulgularımıza göre GABA normoksik koşullarda gerek periferik kemoreseptörlerin varlığında, gerekse periferik kemoreseptörlerin eksikliğinde kardiyorespiratuvar merkezleri baskılamakta iken, hipoksik koşullarda tam olarak açıklayamadığımız mekanizmalarla belki de hem periferik kemoreseptörler aracılığıyla hem de direkt merkezsel etkiyle, nörotransmitterlerin geri emilimini ve enzim aktivitelerini etkileyerek glutamat veya başka eksitator nörotransmitter veya nöromodulatorler aracılığıyla ventilasyonda artmaya neden olmaktadır.

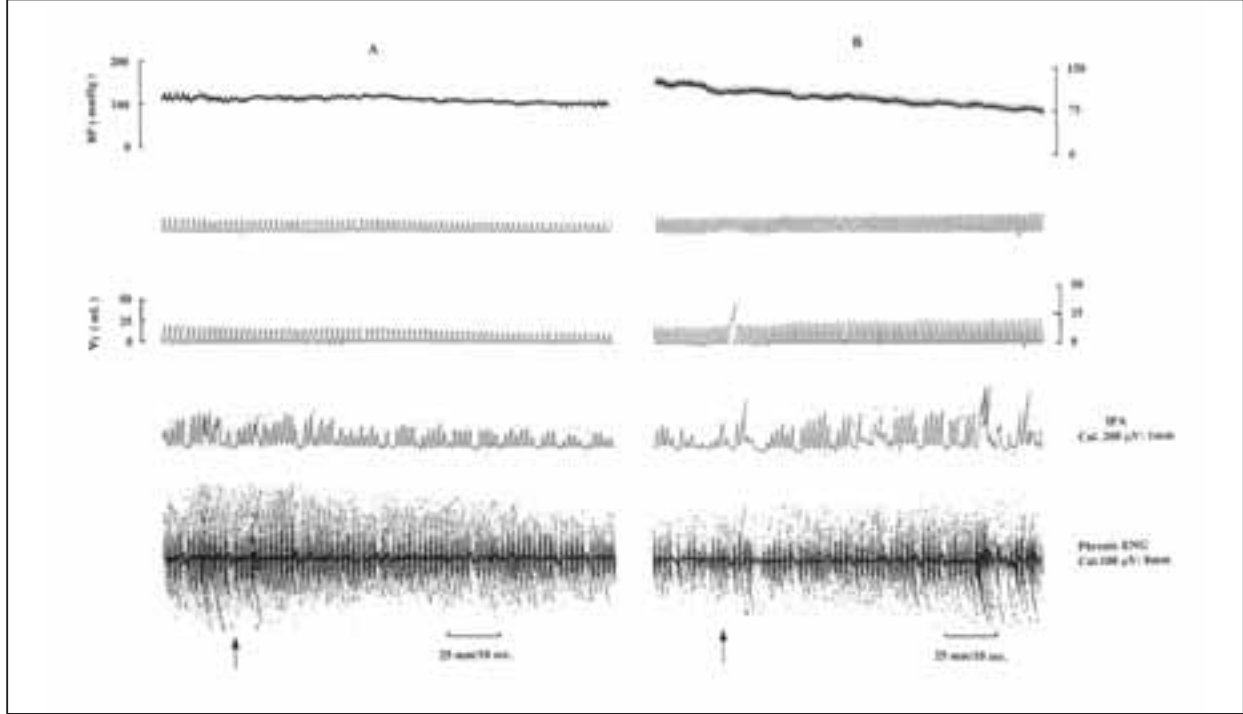
Sonuç olarak, normoksik koşullarda inhibitör özelliğine uygun olarak kardiyorespiratuvar cevapları baskılayan GABA, hipoksik koşullarda nonspesifik eksitator bir etkiyle ventilasyonu artırmaktadır. Bu nedenlerle bulgularımız genellikle hipoksik depresyondan sorumlu olduğu ileri sürülen GABA'nın hipoksik depresyondan sorumlu tutulamayacağını göstermektedir.

Şekil 1 : Periferik kemoreseptörleri intakt tavşanlarda (Kontrol Grup) sistemik hipoksiye (% 8 O₂-% 92 N₂) (A) ve ICV GABA (12 µmol) + Sistemik hipoksiye (B) cevaplar.



BP: Sistemik arteriyel basınç, **VT**: soluk hacmi, **IPA**: Frenik sinir integre aktivitesi.

Şekil 2 : Periferik kemoreseptörleri denerve edilen tavşanların (Kemedenerve Grup), sistemik hipoksiye (% 8 O₂-% 92 N₂) (A) ve İCV GABA (12 mol) + Sistemik hipoksiye (B) cevapları.



BP: Sistemik arteriyel basınç, **VT:** soluk hacmi, **IPA:** Frenik sinir integre aktivitesi.

KAYNAKLAR

1. Wu J Y. Purification, characterization and kinetic studies of GAD and GABA-T from mouse brain. In: Roberts E. Chase T. Tower D. eds. GABA in Nervous system function. New York, Raven, 1976:7-55.
2. Mueller RA, Lundberg DBA, Breese GR, ve ark. The neuropharmacology of respiratory control. *Pharmacol Rev* 1982;34:255-278.
3. Taveira-Da Silva AM, Hartley B, Hamosh P, ve ark. Respiratory depressant effect of GABA alpha and beta-receptor agonists in the cat. *J Appl Physiol* 1987;62:2264-2272.
4. Kneussl MP, Pappagianopoulos P, Hoop B, Kazemi H. Reversible depression of ventilation and cardiovascular function by ventriculocisternal perfusion with gamma-aminobutyric acid in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1024-1028.
5. Yamada KA, Hamosh P, Gillis RA. Respiratory depression produced by activation of GABA receptors in hindbrain of cat. *J Appl Physiol* 1981;5:1278-1286.
6. Yamada KA, Norman WP, Hamosh P, Gillis RA. Medullary ventral surface GABA receptors affect respiratory and cardiovascular function. *Brain Res* 1982;248:71-78.
7. Anderson P, Dingleline R, Gyerstad L, ve ark. Two different responses of hippocampal pyramidal cell to application of gamma-amino butyric acid. *J Physiol Lond* 1980;305:279-296.
8. Bennet JA, Mc William PN, Shephard SL. g-amino butyric acid-mediated inhibition of neurones in the nucleus tractus solitarius of the cat. *J Physiol Lond* 1987;392:417-430.
9. Champagnat J, Denavit-Saubie M, Moyanova S, Rondoun G. Involvement of amino acids in periodic inhibitions of bulbar respiratory neurones. *Brain Res* 1982;237:351-365.
10. Melton JE, Neubauer JA, Edelman NH. GABA antagonism reverses hypoxic respiratory depression in the cat. *J Appl Physiol* 1990;69:1296-1301.
11. Soto-Arape I, Burton MD, Kazemi H. Central amino acid neurotransmitters and the hypoxic ventilatory response. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1113-1120.
12. Iversen K, Hedner T, Lundberg P. GABA concentrations and turnover in neonatal rat brain during asphyxia and recovery. *Acta Physiol Scand* 1983;118:91-94.
13. Wood JD, Watson WJ, Drucker AJ. The effect of hypoxia on brain gamma-amino butyric acid levels. *J Neurochem* 1968;15:603-608.
14. Madl JE, Royer SM, ve ark. Glutamate dependence of GABA levels in neurons of hypoxic and hypoglycemic rat hippocampal slices. *Neurosci* 2000;96:657-664.
15. Bureau MA, Zinman R, Foulon P, Begin R. Diphasic ventilatory response to hypoxia in the newborn lamb. *J Appl Physiol* 1984;56:84-90.
16. Vizek M, Pickett CK, Weil JV. Biphasic ventilatory response