

HİPOKSİK DEPRESYONDAN SORUMLU NÖROTRANSMİTERLER

Gülderen ŞAHİN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Normoksi ve hipokside solunum ritmi ve modülasyonunun oluşumunda çeşitli nörotransmitter ve nöromodülatörler gereklidir. Adenozin, dopamin, serotonin ve opioidler gibi nöromodülatörlerin ve / veya inhibitör nörotransmitterlerin (GABA) lokal birikmesi veya salınması akut uzun süreli hipokside gözlenen hipoksik depresyondan sorumlu olabilir.

Anahtar kelimeler: adenozin, dopamin, hipoksik depresyon, serotonin

SUMMARY

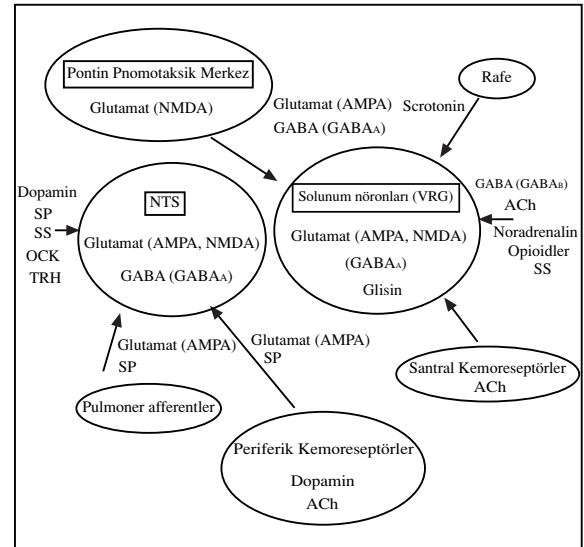
Neurotransmitters Responsible from Hypoxic Depression

Many neurotransmitters and neuromodulators are involved in respiratory rhythm and pattern generation during normoxia and hypoxia. The release or local accumulation of inhibitory neurotransmitters (GABA) and/or neuromodulators, such as adenosine, dopamine, serotonin and opioids may be responsible for the hypoxic depression during sustained hypoxia.

Key words: adenosine, dopamine, hypoxic depression, serotonin

GİRİŞ

Solunum ritminin modülasyonu, transmisyonu ve oluşumunda nörotransmitterler çok önemli rol oynarlar (Şekil I)⁽¹⁾. Solunum nöral deşarjının serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik, muskarinik ve nikotinik kolinerjik modülasyonları ve ekstraselüler sıvıda birikmeleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır^(1,2). Yeni yapılan çalışmalar solunum hastalıklarının bazı tiplerinin, solunumun santral kontrolünde yer alan nöromodülasyonların, koordine edilmiş etkilerindeki değişimlerden kaynaklandığını göstermektedir^(1,2). Biz ilk olarak 1995 yılında, solunumun santral ve periferik modülasyonu üzerine, kolinerjik ve noradrenerjik nörotransmitterlerin etkilerini araştırdık⁽³⁾. Daha sonra, kapsaisin, veratrin, bradikinin, histamin gibi nöroaktif maddelerin etkilerini inceledik⁽⁴⁾.



Şekil I : Solunum merkezleri ve diğer modülatör yapılar arasındaki solunum ritminin kontrolü ile ilgili nörotransmitterler ve nöromodülatörler.⁽¹⁾'den değiştirilerek alınmıştır.

Özellikle son senelerde yapılan çalışmalarda, uzun süreli izokapnik hipokside gözlenen hipoksik ventilatuar depresyonun santral sinir sisteminde inhibitör nörotransmitterlerin (GABA) veya modülatörlerin (adenozin, dopamin, serotonin, opioidler, katekolaminler) lokal birikmesine bağlı olduğu ileri sürülmekte ve bu konuda çalışmalar yapılmaktadır⁽²⁾.

Ben konuşmamda, sadece hipoksik depresyondan sorumlu olduğu ileri sürülen ve bizim de üzerinde çalıştığımız adenozin, dopamin ve serotonin' den bahsedeceğim.

Adenozin

Bir pürin nükleosidi olan adenozin, normal koşullarda beyinde düşük konsantrasyonda bulunur. Beyinde birçok nöronun spontan ve artmış aktivitesini inhibe eder ve arteriyel dilatasyon yapar. i.v. veya 3. ventriküle verildiğinde belirgin solunum depresyonu oluşturur^(5, 6). Pürinerjik reseptörler 2 gruba ayrılır. P1 (adenozin) ve P2 (adenozin trifosfat [ATP]/ adenozin difosfat [ADP] reseptörleri⁽⁷⁾.

P1 yani adenozin, A1, A2a, A2b ve A3 reseptörlerine etki eder. Bunlar G proteinleri ile birleşerek etkilerini oluşturur. Adenozine olan yüksek affinitelerine göre A1, A2a, A2b reseptörleri olarak sıralanırlar⁽⁸⁾. Her ne kadar adenosin santral sinir sistemi (SSS) nde inhibitör nörotransmitter olarak karakterize edilirse de, eksitator etkileri de gözlenmiştir. Nöral aktivite üzerindeki net etkiler A1 ve A2 reseptörlerinin aktivasyonundaki dengeye bağlıdır. Adenozinin inhibitör etkisi A1 reseptörleri ile hücrel cAMP seviyesini azaltarak olur. Eksitator etkisi, A2 reseptörlerinin santral nöronlarda cAMP ve protein kinaz C bağımlı şekilde, P tipi Ca⁺² kanal aktivasyonu ile oluşur⁽⁹⁾.

Yapılan otoradyografik ve immünohistokimyasal çalışmalar, P1 ve P2 reseptörlerinin beyin sapında yüksek yoğunlukta olduğunu göstermiştir⁽¹⁰⁾. Hipoksi ve serebral iskemik durumlarda nükleus traktus solitarius (nTS) ve solunum ritmogenesisinden sorumlu aşağı beyin sapı nöral yapılarında ekstrasellüler adenozin seviyesi artar. Uzun süreli hipotansiyonda da adenozin artar. Adenozin, beynin birçok bölgesinde, özellikle hipoksi sırasında metabolik ve nöral aktivite sonucu oluşur. Bu oluşma, nükleosid taşıyıcılarının etkisi ile ve /veya ATP nin parçalanması ile olur^(2,7). A1 ve A2a reseptör antagonistlerinin nTS a uygulanması kan basıncı, kalp hızı ve frenik sinir aktivitesi' ni

değiştirmez. Bu sonuç, beyin sapı bölgelerinde tonik adenozin salınması olmadığını gösterir. Sadece anestezi preparatlarında bazal seviyede vardır. Bu nedenle adenozin mediatörden ziyade, modülatördür. Hem presinaptik hem de postsinaptik olarak nörotransmisyonu modüle eder⁽¹¹⁾.

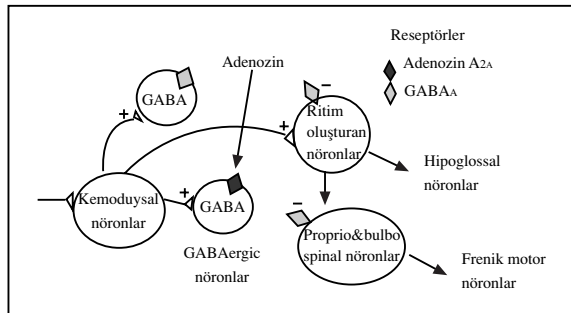
Rihter'in yaptığı çalışmada⁽²⁾, medüller bölgedeki ventral respiratuar gurup (VRG) nöronlardan mikrodializ ile ekstraselüler sıvı alınmış, kromatografi ile analiz edilmiş ve aynı anda frenik sinir aktivitesi ile karşılaştırılmıştır. Akut hipokside önce adenozin seviyesi değişmemiş, 3-5 dakika sonra frenik sinir aktivitesinin bastırılmasıyla eş zaman olarak artmaya başlamıştır. Reoksijenasyonda, 13-45 dakika sonra adenozin kontrol seviyedeki değerine ulaşmıştır. Bu sonuçlara göre, adenozinin hipoksiye bağlı salınması geç olduğu için, solunum nöronlarının hipoksik depresyonunun başlangıcı için sorumlu tutulamaz. Elridge ve ark.⁽⁶⁾ nın vagotomize ve glomektomize kedilerde yaptıkları çalışmada, uzun süreli solunum depresyonunun, hipoksi öncesi A1 ve A2 reseptörlerinin non- selektif antagonisti olan teofilinle tedavi edildiğinde, engellendiğini gösterdiler. Hipoksik depresyondan sonra teofilin verilmesi ise cevabı etkilememiştir.

Kürsümüzde yapılan çalışmada⁽¹²⁾, anesteziye kedilerde, akut uzun süreli modere hipokside solunum depresyonu gözlendi. Deney hayvanlarına adenozin antagonisti teofilin uygulandığında (iv.veya ICV), kemoreseptör impulslara santral cevabı düzelttiği görüldü. Buna karşı diğer bir çalışmada⁽¹³⁾, adenozinin hava solunumu sırasında solunumu santral yoldan deprese ettiği, fakat bu durumda solunum merkezlerinin hem periferik hem de santral kemoreseptörlerden gelen impulslara cevap verebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar, hipoksi sırasında beyinde biriken adenozinin tek başına hipoksik depresyondan sorumlu tutulamayacağı sonucuna varmışlardır.

Adenozin, presinaptik A1 ve A2a reseptörleri ile SSS nin birçok yerinde GABA, glutamat, noradrenalin, asetilkolin üzerine etki ederek transmitter salınmasını azaltır. A2a reseptörleri ile fasilitatör etki gösterir^(7, 9).

Yeni yapılan bir çalışmada, rostral ventro lateral medulla (RVLM) da adenosinin etkisinin GABA erjik mekanizmaların modifiye olması ile ortaya çıktığı gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Çünkü ekzogen olarak uygulanan adenozinin eksitator etkisi bikükülin iyontofresi ile bloke edilir.

Yapılan birçok çalışmada fetal hayvanlarda adenozin'in solunumda baskılanma yarattığı gösterilmiştir. Erken dönemde, santral solunum fazlarının inhibisyonunu oluşturan yollara aracılık eden inhibitör nörotransmitterlerin rolünü belirlemek önemlidir. Neonatal güvercinlerde 4. ventriküle A2a reseptör agonisti (CGS21680) verildiğinde apnö ve/veya impuls çıkışının ve frenik deşarj hızının azalması gözlenmiştir. Bikükülin, RVLM ya lokal olarak veya 4. ventriküle injekte edildiğinde, A2 reseptör agonisti ile oluşan inhibisyonun ortadan kalktığı görülmüştür. A2a reseptör ekspresyonu belirlendiğinde, adenozin A2a reseptörü mRNA sınıfının GABA ergik nöronlar içerdiği bilinen medulla oblongata bölgelerinde bulunduğu gösterilmiştir (Şekil II). Solunum zamanını ve inspiratuar aktiviteyi etkileyen GABA erjik inputlar, A2a reseptörleri ile modüle edilir. Santral olarak salınan adenozin, GABA içeren nöronların üzerindeki A2a reseptörlerini uyarır. A2a reseptörleri inspiratuar nöronal ağın içinde GABA salınımına yol açar. GABA A reseptörleri aktivasyonu ile ekspirasyon zamanı uzar ve inspiratuar aktivitenin inhibisyonuna yol açar.



Şekil II: Rostral ventro lateral medulla'da GABA erjik inputların A2a reseptörleri ile modülasyonu.⁽¹⁴⁾ den değiştirilerek alınmıştır.

Ksantin ve türevleri, inhibitör nöronlardaki A2a reseptörlerini antagonize eder. Bu nedenle, ksantin tedavisi prematüre apnöyü azaltmaktadır⁽¹⁴⁾.

Dopamin

Yapılan çalışmalarda, uzun süreli izokapnik hipoksida gözlenen hipoksik ventilatuar depresyonun santral sinir sisteminde inhibitör nörotransmitter dopaminin birikmesine bağlı olduğu ileri sürülmekte ve bu konuda çalışmalar yapılmaktadır^(15,16).

Dopamin, santral sinir sisteminde ve karotid cisimciği (CB) Tip I hücrelerinde büyük miktarda bulunan, CB'nin fonksiyonunun nöromodülatörü olarak etki eden

bir amindir⁽¹⁷⁾. Santral sinir sisteminde dopaminerjik sinir terminalleri, lateral retiküler nükleus, nükleus traktus solitarius ve n.locus soruleus gibi solunum kontrolü ile ilgili beyin sapı alanlarında bulunmaktadır⁽¹⁾. Bu bölgelerde yer alan dopaminerjik nöronların aktivitesindeki değişikliklerin öpneik düzeyde solunum kontrolünü etkilediği gösterilmiştir. Buralarda tonik postsinaptik dopaminerjik deşarjlar vardır. Dopamin agonistlerinin etkisi, santral sinir sistemi aktivasyonunun bazal durumuyla (anestezi) değişir⁽¹⁸⁾.

Dopaminerjik Reseptörler; a) Dopaminerjik Otoreseptörler (Presinaptik), ve b) Postsinaptik Dopaminerjik Reseptörler olarak iki gruba ayrılırlar⁽¹⁹⁾.

a) Dopaminerjik Otoreseptörler: Sinir ucundan dopamin (DA) salınması, presinaptik uçta membran üzerinde yerleşmiş olan DA D2 reseptörlerinin (otoreseptörler) oluşturduğu, bir negatif feedback mekanizma ile kontrol edilir. DA aşırı salınırsa, presinaptik uçtaki D2 reseptörleri uyarılır, sinir ucunun hiperpolarizasyonuna bağlı olarak DA salınması inhibe edilir. Antagonistler otoreseptörleri bloke ederek DA salınımını artırır. DA D2 ve subtip reseptörleri, karotid cisimciği Tip I hücrelerinin membranında lokalize olur. Bunlar karotid sinirinin afferent sonlanmaları ile çevrilidir. Endojen DA sentezini ve salınımını regüle eder. Dopamin Ca^{+2} a bağımlı olarak salınır^(17, 19).

b) Postsinaptik Dopaminerjik Reseptörler: Presinaptik uçtan salınan DA, postsinaptik membran üzerindeki DA reseptörlerini aktive eder. Genelde nöronlarda inhibisyon yapar ve onların spontan deşarj frekansını azaltır. D1, karotid cisimciği Tip I hücreleri lobülleri dışında vaskülaritede lokalize olur⁽¹⁷⁾.

D1 ve D5; adenilat siklazı, cAMP'yi ve protein kinaz A'yı (PKA) aktive eder. Yoğunluğu düşüktür. Sadece Postsinaptik olarak lokalizasyon gösterir. D2, D3, D4; adenilat siklazı, cAMP'yi, PKA'yı inhibe eder ve/veya IP3'ü artırır. Santral sinir sisteminde önemlidir⁽¹⁹⁾.

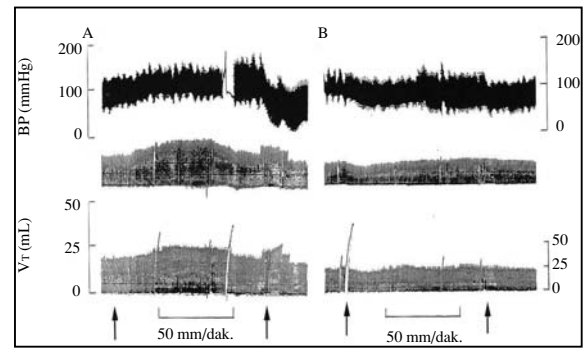
Ekzojen dopamin (iv), CB nöral aktivitesini azaltarak, solunumu deprese eder. Buna karşı, periferel dopaminreseptör blokajı ventilasyonu ve CB nöral aktivitesini uyarır⁽²⁰⁾. Erik van Lunteren'in yaptığı çalışmada⁽²¹⁾, kedilerde lingual artere 20 mg dopamin verildiğinde, CB aktivitesi inhibe olurken, hipoglossal, frenik ve rekürrent laringeal sinir aktivitelerinin azaldığı

kaydedilmiştir. Kemodenervasiyondan sonra kontrollerde gözlenen cevaplar görülmemiştir. Bu şekilde DA'nin, karotid cisimciği aracılığı ile ventilatuar depresyon oluştururken, aynı zamanda hipoglossal aktiviteyi azaltarak yukarı havayolu obstrüksiyonuna neden olması obstrüktif sleep apnöde önemlidir.

O'Halloran ve ark.(22), kemodenerve keçilerde solunumsal motor çıkışın dopaminerjik modülasyonunu incelemişlerdir. Bu çalışmada, dopamin, CB intakt ve denerve hayvanlarda frenik sinir aktivitesinde doza bağlı inhibisyon oluşturdu. Domperidon, DA'nın inhibitör etkilerini zayıflattı (1 mg/kg iv). Düşük doz yine hipotansif etki oluştururken yüksek doz sistolik ve diastoliği basınçları arttırdı. Oluşan ventilatuar inhibisyon domperidon ile azaltıldığı için bu inhibisyonun DA-D2 periferik reseptörler aracılığı olduğu ileri sürülmüştür. Dopamin ve domperidon bariyeri geçemediği için etki yeri, periferik dolaşımı kabul edebilen area postrema (kemoreseptör trigir zon) olabilir. Area postrema'ya eksitator amino asitlerin lokal uygulanması doza bağlı ventilatuar depresyon oluşturur. Ayrıca, Area postrema'nın, nTS ve diğer solunum kontrolü ile ilgili beyin bölgeleri ile resiprok bağlantıları vardır⁽¹⁾. CB leri denerve hayvanlarda, DA'nın inhibitör etkisi petrosal ve/veya nodose ganglia üzerindeki etkilere bağlı olabilir. Karotid cisimciği'nin afferent liflerinin hücre gövdeleri petrosal ganglia'da lokalize olur ve burada DA-D2 reseptörleri vardır⁽²²⁾. Dopamin, hipoksiye karşı da solunum cevabını etkileyen bir maddedir. İn vitro ve in vivo olarak yapılan çalışmalarda, hipoksi etkisi ile santral sinir sisteminde DA'nın arttığı gösterilmiştir^(23,24). Huey KA⁽²³⁾, reverse transkript-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) metodu ile hipoksidede D2 reseptörlerinin D2 R mRNA seviyelerindeki değişikliklerini inceledi. Hipoksidede solunum nöronlarında (Rostral, Caudal, nTS) ve karotid cisimciğinde DA'nın arttığı gösterilmiştir. Hipoksik ventilatuar cevap, gerek CB reseptörlerinde, gerekse nTS'da afferent liflerin oluşturduğu sinapta, D2 reseptörleri aracılığı ile modüle edilir. Diğer bir invitro çalışmada, mezensefalik ve diensefalik olgun hücre kültüründe dihidroksi fenil asetik asit (DOPAC) ve homovolonik asit (HVA) tayin edilerek hipoksinin etkisi ile gerek hücrede, gerekse medyumda dopaminin arttığı gösterilmiştir⁽²⁴⁾.

Yapılan çalışmalarda, dopaminin fonksiyonel santral etkisi, iv dopamin antagonistleri kullanılarak gösterilmeye çalışılmıştır. Biz yaptığımız çalışmada, deney

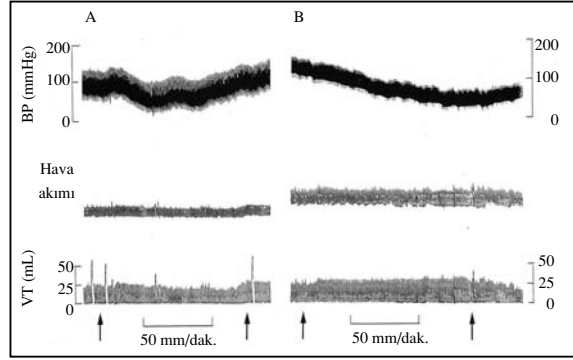
hayvanlarına direkt ICV dopamin vererek santral etkisini göstermek istedik. Periferik kemoreseptörü intakt tavşanlarda ICV DA, özellikle soluk hacminde (VT) oluşturduğu azalma ile solunum dakika hacmini (VE) anlamlı olarak azaltmıştır (Şekil III). Aynı grup tavşanların hipoksik gaz karışımı solumalarında, ICV dopamin hipoksiye olan cevabı deprese etmiştir (25). Görüldüğü gibi, DA sadece glomus hücrelerindeki etkisi ile CB nöral deşarjını azaltarak değil, direkt santral etkisi ile öpneik düzeyde ve hipoksidede, periferik kemoreseptörlerden gelen impulslara solunum merkezlerinin cevap vermesini engelleyerek ventilasyonu deprese etmektedir⁽²⁵⁾.



Şekil III: Periferik kimoreseptörleri intakt tavşanlarda, sistemik hipoksiye (%8 O₂-% 92 N₂) (A) ve ICV Dopamin (1 mg) + hipoksiye (B) cevapları. BP; sistemik arteriyel kan basıncı, VT; soluk hacmi ⁽²⁵⁾.

Petersen⁽²⁶⁾, insanda izokapnik hipoksidede ventilasyon üzerine haloperidol'ün (oral haloperidol 0, 05 mg/kg, kan-beyin bariyerini geçer) etkisini incelemiştir. 1, 2, ve 4,5 saatlik sürelerde plasebo ve haloperidol uygulanmasından sonra 20 dakika süreli izokapnik hipoksidede, akut hipoksik ventilatuar cevap (AHVR) kontrole göre artarken, hipoksik ventilatuar depresyon (HVD) da değişiklik olmamıştır. Walsh ve ark⁽²⁷⁾, insanda hipoksiye akut ventilatuar cevap üzerine domperidon dozunun etkilerini incelemişlerdir. 10 yetişkin insana her 8 ve 48 saatte domperidon tabletleri (10, 20, 30 mg) verdiklerinde, deneklerin ancak % 50'sinde AHVR artmıştır. Domperidon spesifik D2 antagonistidir ve kan beyin bariyerini geçemez. Çalışmamızda, dopamin D1, D2 reseptör antagonisti haloperidolün hipoksik solunum depresyonu üzerindeki etkisini inceledik⁽²⁵⁾. Hava solunumunda ICV haloperidol, VT'de oluşturduğu anlamlı artışla VE'yi arttırdı. Bu bize santral postsinaptik dopaminerjik aktivitenin varlığını göstermektedir. Kemodenerve grupta, hipoksi solunumu sırasında haloperidol

verildiğinde, hipoksik depresyon tamamen ortadan kalkmış ve solunum faaliyeti artmıştır (Şekil IV). Bu sonuç bize, periferik kimoreseptörler'den impuls gelmediğinde hipoksida oluşan santral depresyonda, dopaminin önemli rol oynadığını gösterir^(25,28).



Şekil IV: Periferik kimoreseptörleri denerve tavşanlarda, sistemik hipoksiye (%8 O₂-% 92 N₂) (A) ve ICV Haloperidol (0.07 mg) + hipoksiye (B) cevapları. BP; sistemik arteriyel kan basıncı, VT; soluk hacmi⁽²⁵⁾.

Çalışmamızda, domperidon hava solunumunda ventilasyonu arttırmış, hipoksi solunumu sırasında ise, hipoksinin oluşturduğu depresyonu ortadan kaldıramamıştır. Haloperidol ve domperidon aynı etkiyi oluşturmasının nedeni, reseptör farklılığı olabilir. Çünkü D₂ reseptörlerinin spesifik agonisti ve antagonistlerinin farklı cevapları dozlarına göre yüksek ve düşük affiniteli reseptörlerin uyarılması mekanizması ile ilgilidir⁽²⁹⁾. Domperidon muhtemelen düşük affiniteli eksitatörlerden ziyade, yüksek affiniteli inhibitör reseptörlere bağlanır ve hipoksida cevabın artmasını sağlar⁽²⁵⁾.

CB'den ve SSS'den DA salınımı, D₂ otoreseptörlerinin negatif feed back kontrolünün yanında, M₁ ve M₂ muskarinik reseptör subtipleri ile de olmaktadır. DA tarafından D₂ otoreseptörlerinin ve Ach tarafından M₂ otoreseptörlerinin aktivasyonu daha fazla DA salınımını sınırlar. DA ve Ach, CB'den endojen DA salınımını regüle eder. M₁ ve nikotinik reseptör stimülasyonu Ca⁺² 'u ve DA salınımını artırır⁽³⁰⁾. SSS'de DA salınımı presinaptik DA D₂ otoreseptörlerinin aktivasyonu ile strial kolinerjik stimülasyonla regüle edilir^(2,30).

Bazı araştırmacıların uyanık durumda HVD'yi haloperidolle tamamen ortadan kaldıramamaları, başka nörotransmitterlerin de bloke edilmeleri gerektiğini düşündürmektedir. Nitekim, Sakae⁽³¹⁾, 5HT (1A) reseptörlerinin uyarılmalarının prefrontal kortekste,

ekstraselüler DA'yı arttırdıklarını göstermiştir. Her ne kadar akut ve uzun süren hipoksida DA artıyorsa da kronikte inhibitör dopaminerjik mekanizmaların inhibe olduğu üzerinde çalışmalar yapılmaktadır⁽²⁰⁾. Bütün bu etkileşimler HVD'de tek bir nörotransmitterin etkili olamayacağını düşündürmektedir.

Serotonin

Serotonin (5HT) çeşitli duysal ve motor fonksiyonların kontrolünde anahtar role sahip önemli bir nörotransmitterdir. Çoğu 5 HT içeren nöronlar ponto medüller rafe nükleusunda lokalize olur. Beyin sapının ventral kısımlarındaki kaudal rafe nükleusundan kaynaklanan serotonerjik aksonlar, beyin ve omuriliğin bütün bölgelerine yayılır^(1, 2, 32). Ayrıca serotonerjik sinir sonlanmalarının solunum regülasyonundan sorumlu Dorsal ve Ventral Grup solunum nöronlarının ve frenik motor nöronun bulunduğu aşağı beyin sapı ve ponsta bulunduğu gösterilmiştir^(1, 2, 32). Rafe nükleusu tonik olarak aktiftir. Bu aktivite çeşitli faktörlerle serotonin salınmasını arttırmak için modüle edilebilir. 5 HT reseptörlerinin 3 ana tipi 5 HT₁, 5 HT₂, 5 HT₃ solunum kontrol mekanizmaları ile ilgili beyin sapı yapılarında belirlenmiştir^(1, 32).

Serotonin Reseptörleri: Bütün 5- HT reseptörleri, 5-HT₃ hariç, Na/K⁺ kanal kapılıdır. 7 transmembran domen reseptörü, heterotrimerik guanin- nukleotid bağlayan proteinlerdir. 5- HT_{1R} ler Gi inhibitör protein ile birleşerek adenilat siklazın inhibisyonuna neden olur. 5- HT₂ Rs (5- HT_{2a}, 2b, 2c), Gq proteinle bağlanarak phospholipaz C ile birleşir. 5- HT₅ Rs (5- HT_{5a} Rs, 5- HT_{5b}) reseptörleri adenilat siklazın inhibisyonuna neden olur. 5- HT₄ R ve 5-HT₆ R, 5-HT₇ R, Gs stimülatör proteinle bağlanarak adenilat siklazı aktive ederler^(32, 33, 34).

5- HT_{1A}: 5-HT₁ reseptörlerinin 5 tipi vardır. 1A, 1 B, 1 D, 1 E, ve 1 F lerin farmakolojileri ve beyindeki dağılımları farklıdır⁽³³⁾. Hipokampus, lateral septum, kortikal bölgeler, beyin sapı, rafe nükleusu, hipoglossal nükleus ve solunum bölgelerinde pre ve post ganglionik sinapslarda lokalize olurlar^(1, 32, 33). 5- HT_{1A} R, presinaptik terminalde oto reseptördür ve presinaptik transmitter salınımını inhibe ederek transmisyonu bastırır. Postsinaptik bölgede hiperpolarizasyon oluşturur, K⁺ kanal aktivasyonu ve Ca⁺² kanal inhibisyonu yaparlar. Solunum nöronlarının eksitabilitesini bastırırlar⁽³²⁾. Sistemik NMDA tip

glutamat reseptör blokerleri verilmesi, yüksek doz barbiturat uygulanması, hipoksi veya iskemi ile oluşan apnösis gibi solunum bozukluklarının 5-HT 1A agonistleri ile (buspirone, gepirone) farmakolojik tedavi çalışmaları vardır. Astrositoma (pontomedüller bölgede) ameliyatından sonra oluşan apnöstik bozuklukların tedavisinde de etkilidir⁽³³⁾.

5-HT₄ : Bazal ganglia, hippokampus, olfaktor tuberkül, limbik yapılar ve pre- Bötzinger kompleksinde yer almaktadır^(32,34). Solunum disfonksiyonlarında solunum faaliyetini artırır. Spesifik reseptör antagonisti GR 113808 ile bloke olur. Aktivasyonu solunum depresyonu ve apnöyü ortadan kaldırır. Aneljezinin eksikliği olmaksızın, opioidlerle oluşturulan solunum depresyonunun tedavisi için 5-HT₄ ün aktivasyonu önemlidir. 5-HT₄ R agonistleri post operatif durumlardaki fentanil ile oluşan kritik solunum bulguları tedavisi, opioid aşırı doz etkileri ve hastaların ağrı tedavisi için kullanılabilir⁽³⁴⁾.

5-HT₇ : Yakın zamanda gösterilen reseptör çeşitidir. G_s proteinine duyarlı Adenilat siklazı aktive ederek cAMP formasyonunu artırır. Talamus, hipotalamus, korteks, pre- Bötzinger kompleksinde, periferik kan damarlarının düz kas hücreleri ve gastrointestinal sistemde bulunur. Ayrıca sirkadiyen ritimle ilgilidir (32, 35).

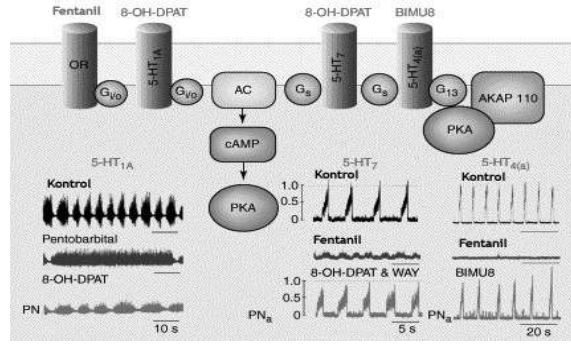
5-HT nin nöronal ateşleme üzerine etkisi, intrasellüler mekanizma ile yavaşça gelişir. ve çeşitli nörotransmitterlerle ilişki kurar^(32,35). Richter⁽²⁾, 5-HT konsantrasyonunun hipoksinin 3. dakikasında ventral respiratuar grup (VRG) nöronların ekstrasellüler sıvısında arttığını gösterdi. Hipoksinin 5. dakikasında artış devam etti. Geri alım işlemi ve katabolik enzimler nöron ve gliada bozulduğu için, reoksijenasyonu takiben 8-32 dakikada konsantrasyon yüksek kaldı⁽²⁾. Santral serotonerjik devre havayolu defansif reflekslerde anahtar rol oynayabilir. Serotonin nTS da vagal afferent liflerin santral terminallerinde lokalize edilmiştir⁽³⁶⁾. nTS nöronları, 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ için reseptör yerleri içerir. Bu nedenle nTS a yapılan mikro enjeksiyonlar reseptör aktivasyonuna göre farklı cevap oluşturur⁽³⁷⁾. Serotonin 5-HT₃ reseptörlerinin vagal afferent nöronlar üzerindeki aktivasyonu, bu nöronlardaki normalde non-fonksiyonel olan takikininin reseptörlerini maskeleyebilir. Böylece serotoninin santral salınması nTS daki sinaptik aktivitenin değişmesinde önemli bir rol oynayabilir. Kedilerde medulla rafe nükleusunun aktivasyonu havayollarına kolinerjik çıkışı

azaltır⁽³⁸⁾. Buna karşı santral 5HT 1A reseptörleri, muhtemelen n. ambiguus daki vagal preganglionik lifleri inhibe eden GABA erjik nöronları inhibe ederek, havayollarına kolinerjik çıkışı kolaylaştırır.

Serotoninin ventilasyon üzerindeki etkisi, hedef nöronlar ve aktive olan reseptör tiplerine bağlıdır. Biz düşük doz serotoninin hipoksik depresyon üzerindeki etkisini incelemek için bir ön çalışma yaptık. Buna göre düşük doz serotoninin kemodenerve hayvanlara ICV olarak uyguladığımızda, bir depresyon gözlemedik. Akut hipoksik depresyonun etkisini azalttığını saptadık. Reseptör antagonistleri kullanarak çalışmayı sürdüreceğiz.

Hipoksik solunum aktivitesinin 5-HT_{1A} reseptör-leriyle modülasyonu : Richter'in yaptığı çalışmada⁽²⁾, 5-HT_{1A} reseptör aktivasyonunun hipoksik artışı, hipoksik depresyona dönüştürdüğü görülmektedir. Uzun modere hipokside solunum nöronlarının deşarjı artar ve frenik sinir deşarjının artmasına yol açar. Sonuçta apnöstik faz oluşur. Pre- Bötzinger kompleksine 5-HT_{1A} reseptör antagonisinin mikro enjeksiyonunun, ekspiratuar nöronların aktivitelerini azaltarak, inspiratuar deşarjları arttırdığı görüldü. Antagonisti ise ters etki oluşturdu. Bu şekilde, hipoksi sırasında 5-HT_{1A} reseptör blokajının, hipoksik artıştaki cevap süresini arttırdığı görüldü.

Solunumun hipoksik artışının başlamasında, sinaptik bağlantı ile rafe nükleusu aktive edilebilir ve 5-HT salınır. Hipokside, rafe nükleusunun direkt aktivasyonu da vardır. Hipoksik artış, endojen 5-HT seviyesi artışı ile sonlanır. Nöronlarda bulunan 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu Ca⁺² iyonlarının nöronlara girişini engeller ve K⁺ kanal aktivasyonu ile membran hiperpolarizasyonu oluşur. Bu şekilde nöronların eksitebilitesi deprese olur. Solunum nöronları ve beyin yapılarının fonksiyonları hipoksik bozulmaya karşı korunur^(2,33). Serotonin reuptake inhibitörleri Fluoxetine (prozak), istirahatte solunumu deprese eder. Ama egzersiz veya istirahatte orta hiperkapnide etkisi azdır⁽³⁹⁾. Hipoksik depresyonun başında adozin yükselmesinden önce serotonin artar⁽²⁾. Serotonin glomus karotikumda da bulunur ama hipoksiye cevapta rol oynamaz⁽³³⁾. Solunum aktivitesinin serotonerjik modülasyonu: Solunum nöronlarının aktivitesinin bazı serotonin reseptörlerinin aktivasyonu ile bastırılması, çeşitli serotonin reseptör izoformlarının adenilat siklaz ve cAMP aracılıklı yolla solunum bozukluklarının tedavisi için kullanılır (Şekil V)⁽³²⁾.



Şekil V: Solunum aktivitesinin serotonerjik modülasyonu.⁽³²⁾'den değiştirilerek alınmıştır.

5-HT1AR; Anesteziye kedilerde, pentobarbital aşırıdozu (50 mg.kg-1 im) uzun inspiratuar deşarjlar açar ve apnösis oluşur. Solunum gaz değişiklikleri bozulur, hipoksiye yol açar. 5-HT1A R agonisti (8-OH-DPAT, 30 µm iv) uygulanması, cAMP yapımını inhibe eder ve nöronal eksitebilitiyi azaltır. Frenik sinirde normal ritmik aktiviteyi düzeltir⁽³²⁾.

5-HT7 R; Sıçan beyin perfüzesine fentanil (3µg/kg) uygulanırsa frenik sinirde solunum deşarjının şiddetli depresyonuna yol açar. 5-HT1A R agonisti 8-OH-DPAT (25 mg.kg-1) ile 5-HT7 R nin stimülasyonu görülebilir⁽³⁵⁾.

5-HT4a; Perfüzesine fentanil uygulanması (6 nM) nöral apnö oluşturur. Frenik sinirde deşarj görülmez. Bu reseptörün agonisti BIMU8 (10µm) verildiğinde, anestezi devam ederken, % 80 solunum nöral aktivasyonunu artırır^(32,35).

Son senelerde ani bebek ölümü sendromunun (SIDS) oluşmasında, serotonerjik sistemin etkileri araştırılmaktadır. Bu kişilerde 5-HT indol asetik asit yüksek bulunmuştur. Periferik ve/veya suprapontin inputlar, endojen serotoninin solunum kontrolü üzerindeki etkileri için önemlidirler. Bu sistemdeki bozulma SIDS nda etkili olabilir⁽⁴⁰⁾.

Akut hipoksik solunum depresyonu oluşumunda, SSS'de biriken adenosin, dopamin ve serotonin sorumlu tutulmaktadır. Bu nörotransmitterler tek tek etkili olabildiği gibi, birbirleri üzerinde co-transmitter olarak etki oluşturmaktadırlar. Nörotransmitterlerin arasındaki etkileşimler, hipoksik depresyondan tek bir nörotransmitterin sorumlu olamayacağını düşündürmektedir. Uzun süren hipoksik periodlar sırasında diğer mediatörlerde (endojen opioidler) solunumsal depresyon oluşumunda etkili olabilirler.

KAYNAKLAR

- Haji A, Takeda R, Okazaki M. Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammals. *Pharmacol Therapeutic* 2000;86:277-304.
- Richter DW, Schmidt-Garçon P, Pierrefiche O, Bischoff AM, Lalley PM. Neurotransmitters and neuromodulators controlling the hypoxic respiratory response in anesthetized cats. *J Physiol* 1999;514:567-578.
- Şahin G, Oruç, T, Şimşek G, Güner İ. The effect of central and peripheral administration of acetylcholine and epinephrine on respiration. *Indian J Physiol Pharmacol* 1998;42:20-24.
- Şahin G, Oruç, T, Şimşek G, Güner İ. Central and peripheral effects of the non-neural substances on respiration before and after vagotomy. *Tohoku J Exp Med* 1997;182:297-307.
- Winn H R, Rubio R, Berne R M. Brain adenosine concentration during hypoxia in rats. *Am J Physiol* 1981; 241: H235-H242.
- Elridge F L, Millhorn D E, Kiley J P. Mechanism of respiratory effects of methylxanthines. *Respir Physiol* 1983;53:239.
- Spyer K M, Thomas T. A role for adenosine in modulating cardio-respiratory responses: A mini-review. *Brain Research Bull* 2000;53:121-124.
- Ralevic V, Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol Rev* 1998;50:413-492.
- Cunha R A. Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors. *Neurochem Int* 2001;38:107-125.
- Thomas T, Dale N, Spyer K M. Release of adenosine from brain-stem structures during hypothalamic stimulation and hypoxia in the anesthetized rat. *J Physiol* 2000;523P:252P.
- St Lambert J H, Dashwood M R, Spyer K M. A source of adenosine A1 receptors in the cardiovascular response to hypothalamic defence area stimulation in the anesthetized rat. *Br J Pharmacol* 1996;117:277-282.
- Yelmen NK, Turgut G, Şahin G, Oruç T. Effect of intravenous and intracerebroventricular theophylline on hypoxic ventilatory depression in anesthetized cats. *Med Princ Pract* 2004;13:277-281.
- Turgut G, Oruç T. Ventilatory response to hypoxia during depression of respiration by adenosine. *Eur Respir J* 1998;12(Supl 28):386s.
- Wilson C G, Martin R J, Laber M, ve ark. Adenosine A2A receptors interact with GABAergic pathways to modulate respiration in neonatal piglets. *Respir Physiol Neurobiol* 2004;141:201-211.
- Bonora M., Gautier H. Influence of dopamine and norepinephrine on the central ventilatory response to hypoxia in conscious cats. *Respir Physiol* 1988;71:11-24.

16. Tatsumi K, Pickett C K, Weil J V. Effects of haloperidol and domperidone on ventilatory roll of during sustained hypoxia in cats. *J Appl Physiol* 1992;72:1945-1952.
17. Steele R H, Hinterberger H. Catecholamines and 5 hydroxytryptamine in the carotid body in vascular, respiratory and other diseases. *J Lab Clin Med* 1972;80:63-70.
18. Lundberg D, Mueller RA, Hedner J. Dopaminergic and serotonergic interaction with central respiratory regulation. In: Bianchi AL, Sauble MD, eds. *Neurogenesis of central respiratory rhythm*, MTP Prented Limited, 1985;p.363.
19. Hoffman B B. Adrenoceptor- activating& other sympathomimetic drugs. In: Katzung B G, ed. *Basic& clinical pharmacology*, section II ninth edition, The MacGraw-Hill Companies, 2004. p.133
20. Pedersen M E F, Dorrington KL, Robbins P A. Effects of dopamine and domperidone on ventilatory sensivity to hypoxia after 8h of isocapnic hypoxia. *J Appl Physiol* 1999;86:222-229.
21. van Lunteren E, Haxhu M A, Mitra J, Cherniack N S. Effects of dopamine, isoproterenol, and lobeline on cranial and phrenic motoneurons. *J Appl Physiol Respir Environ Exercise Physiol* 1984;56:737-745.
22. O'Halloran KD, Janssen L P, Bisgard G. Dopaminergic modulation of respiratory motor output in peripherally chemodenervat ed goats. *J Appl Physiol* 1998;85:946-954.
23. Huey KA, Powell F L Time dependent changes in dopamine D(2) receptor mRNA in the arterial chemoreflex pathway with chronic hypoxia. *Brain Res Mol Brain Res* 2000;75:264-270.
24. Gao J, Gross J, Andreeva N, ve ark. Hypoxia induces differential changes of dopamine metabolism in mature and im mature mesencephalic and diencephalic cell cultures. *J Neural Transm* 1999;106:111-122.
25. Güner İ, Yelmen N, Şahin G, Oruç T. The effect of intracerebro-ventricular dopamine administration on the respiratory response to hypoxia. *Tohoku J Exp Med* 2002;196:219-230.
26. Pedersen M E F, Dorrington KL, Robbins P A. Effects of haloperidol on ventilation during isocapnic hypoxia in humans. *J Appl Physiol* 1997;83,1110-1115.
27. Walsh T S, Foo LT, Druminond G B, Warren P M. Influence of dose of domperidone on the acute ventilatory response to hypoxia in humans. *Br J Anaesthesia* 1998;81:322-326.
28. Huey KA, Low M J, Kelly M A, ve ark. Ventilatory responses to acute and chronic hypoxia in mice: effects of dopamine D2 receptors. *J Appl Physiol* 2000;89:1142-1150.
29. Gonzales C, Almarez L, Obeso A, Rigual R. Carotid body chemoreceptors: from natural stimuli to sensory discharges. *Physiol Rev* 1994;74:829-898.
30. Bairam A, Neji H, Marchal F. Cholinergic dopamine release from the in vitro rabbit carotid body. *J Appl Physiol* 2000;88:1737-1742.
31. Sakaue M, Somboonthum P, Nishihara B, ve ark. Postsynaptic 5-hydroxytryptamine (IA) receptor activation increases in vivo dopamine release in rat prefrontal cortex. *Br J Pharmacol* 2003;129:1028-1034.
32. Richter DW, Manzke T, Wilken B, Ponimaskin E. Serotonin receptors: guardians of stable breathing. *Trends in Molecular Medicine* 2003;9:542-548.
33. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999;38:1083-1152.
34. Katzung B G. Drugs with important actions on smooth muscle In Katzung B G ed: *Basic& clinical pharmacology*, section IV 9 th edition, The MacGraw-Hill Companies, 2004.p. 259
35. Langlois M, Fischmeister R. 5-HT4 receptor ligands: applications and new prospects. *J Med Chem* 2003;46:319-344.
36. Norum J H Ras- dependent ERK activation by the human G(s)-coupled serotonin receptors 5-HP4(b) and 5-HT7(a). *J Biol Chem* 2003;278:3098-3104.
37. Kopczynska B, Szereda- Przystaszewska M. Supranodose vagotomy precludes reflex respiratory responses to serotonin in cats. *Trends in Molecular Medicine* 2003;10:718-724.
38. N'Diaye A, Sevoz C C, Nosjean A, Hamon M, Laguzzi R. Stimulation of 5-HT2 receptors in the nucleus tractus solitarius enhances NMDA receptors-mediated reflex-evoked bradycardiac responses in the rat *J. Appl Physiol* 2001;92:45-55.
39. Jordan D. Central nervous pathways and control of the airways. *Respir Physiol* 2001;125:67-81.
40. Herman JK, O'Halloren KD, Mitchell GS, Bisgard GE. Methysergide augments the acute, but not the sustained, hypoxic ventilatory response in goat. *Respir Physiol* 1999;118:25-37.
41. Bodineau L, Cayetanot F, Marlot D, Collin T, Gros F, Fregiere A. Endogenous 5-HT1/2 systems and the newborn rat respiratory control. A comparative in vivo and in vitro study. *Respir Physiol Neurobiol* 2004;141:47-57.