

Anesteziye Tavşanlarda Santral Serotonin Solunum Düzenlemesindeki Rolü

İbrahim GÜNER¹, Gülderen ŞAHİN¹, Nermin Karaturan YELMEN¹, Uğur AKSU²,
Tülin ORUÇ¹, Zeynep YILDIRIM³

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, İstanbul

³ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Çalışmamızda, santral eksojen serotonin'in (5-HT) normoksi ve hipoksida solunum düzenlenmesi üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçladık. Deneyler urethane (400 mg/kg I.V) ve alpha-chloralose (40 mg/kg I.V) karışımı ile anesteziye edilmiş tavşanlarda yapıldı. İntraserebroventriküler (ICV) 5-HT, sol lateral ventrikül içine stereotaksik yöntemle yerleştirilen kanül aracılığı ile verildi. Soluk frekansı (f/dk), soluk hacmi (V_T), solunum dakika hacmi (V_E) ve sistemik arteriyel kan basıncı (SAB) kaydedildi ve ortalama sistemik arteriyel basınç (SAOB) hesaplandı. ICV serotonin (20 µg/kg) f/dk, V_T ve V_E de anlamlı artışlara neden oldu. Hava fazını takiben, tekrar ICV 5-HT injeksiyonu yapıp, hipoksik gaz karışımı (% 8 O₂-% 92 N₂) solutulduğunda, hipoksida gözlenen solunum faaliyetindeki artışın daha fazla olduğu saptandı. Tavşanlara ICV ketanserin (5-HT_{2A/2C} reseptör antagonisti, 10 µg/kg) verilmesi f/dk, V_T ve V_E'de anlamlı azalmalara neden olurken, 5-HT'nin ventilasyonda oluşturduğu artışı önledi.

Bulgularımız santral eksojen 5-HT'nin normoksik ve hipoksik ventilasyonu 5-HT₂ reseptörleri aracılığı ile artırdığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Serotonin, akut hipoksi, ketanserin.

Cerrahpaşa Tıp Derg 2006; 37: 98 - 102

The Role of Central Serotonin on Respiratory Regulation in Anaesthetized Rabbits.

Abstract

In the present study, we aimed to investigate the effect of central exogenous serotonin (5-HT) on ventilation during normoxia and hypoxia. The experiments were performed in peripheral chemoreceptors intact rabbits anesthetized with urethane (400 mg/kg I.V) and alpha-chloralose (40 mg/kg I.V). For intracerebroventricular (ICV) administration of serotonin (5-HT), a cannula was placed intracerebroventricularly to the left lateral ventricle with stereotaxy. Respiratory frequency (f/min), tidal volume (V_T), ventilation minute volume (V_E) and systemic arterial blood pressure (BP) were recorded and mean arterial pressure was calculated (MAP). ICV administration of 5-HT (20 µg/kg) caused an increased in f/dk, V_T and V_E. After ICV administration of 5-HT, breathing of hypoxic gas mixture (8 % O₂ - 92 % N₂) produced an increase in hypoxic respiratory responses. ICV ketanserin administration (5-HT_{2A/2C} receptor antagonist, 10 µg/kg), in rabbits caused a decrease in f/min, V_T, and V_E. ICV ketanserin also prevented the stimulatory effect of 5-HT on ventilation during normoxia.

In conclusion, the results of this study show that 5-HT increases ventilation during normoxia and hypoxia via 5-HT₂ receptors.

KeyWords: Serotonin, acute hypoxia, ketanserin.

Cerrahpaşa J Med 2006; 37: 98 - 102

Serotonin (5-HT) 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 yayılırlar [1-3]. Ayrıca serotonerjik sinir sonlanmalarının bazılarının, dorsal ve ventral solunumsal grup nöronlarda ve frenik motor nöronun bulunduğu solunumla ilgili alanlarda da

bulunduğu gösterilmiştir [1-3]. Rafe nükleusu tonik olarak aktiftir. Bu aktivite, çeşitli faktörlerle 5-HT salınmasını arttırmak için modüle edilebilir. 5-HT reseptörlerinin 3 ana tipi (5HT₁, 5HT₂, 5HT₃) solunum kontrol mekanizmaları ile ilgili beyin sapı yapılarında ve nucleus tractus solitarius (nTS) da belirlenmiştir [1, 2]. 5-HT nin ventilasyon üzerine etkileri, hedef nöronlara ve reseptör aktivitesinin tipine bağlıdır [1].

Daha önce yapılan çalışmalarda 5-HT' nin solunum üzerine olan etkileri tartışılmıyordu. *In vivo* incelemelerde, 5-HT'nin soluk frekansını inhibe veya eksite edebileceği gösterilmiştir [4]. Buna karşın, *in vitro* 5-HT'nin f_R'yi önce artırdığı ve daha sonra bu artışı azalmanın takip ettiği gösterilmiştir [5]. Bunun yanısıra Richter ve ark. [3], anes-

Alındığı Tarih: 7 Eylül 2006

Yazışma Adresi (Address): Dr. İbrahim GÜNER

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

34098 Cerrahpaşa - İstanbul

E-posta: guner@istanbul.edu.tr

teziye erişkin kedilerde hipoksi sırasında ventral solunum grubu nöronlarının ekstrasellüler sıvısında 5-HT salınmasının, solunumsal depresyona katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir. Buna karşın, serotonerjik mekanizmaların hipoksiye solunumsal yanıtta artışla ilgili olmadığı ve 5-HT_{1,2} reseptörlerinin bloke edilmesinin hipoksik solunumsal depresyonu değiştirmedeği gösterilmiştir [6]. Ayrıca, periferik ve suprapontin impulsların endojen 5-HT'nin solunum üzerindeki etkisinde önemli olduğu bildirilmiştir [7].

Biz bu çalışmamızda, periferik kimoreseptörleri intakt tavşanlarda intraserebroventriküler olarak verilen eksojen 5-HT'nin, normoksi ve hipoksi solunumu sırasında, solunum üzerine etkilerini ve bu etkilerin hangi 5-HT reseptörleri aracılığı ile oluştuğunu belirlemek istedik.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Gereçler

Deneyler ortalama ağırlıkları 2.5 ± 0.3 kg olan, urethane (Sigma, St. Louis, USA) (400 mg/kg I.V) ve alpha-chloralose (Sigma, St. Louis, USA) (40 mg/kg I.V.) karışımı ile anesteziye edilen 9 adet albino tavşanda yapıldı. Trakeotomiye takiben trakeal kanül yerleştirildi. Sağ jugular ven ve sağ femoral arter kanüle edildi. Sağ femoral arter sistemik arteriyel kan basıncı (SAB) kaydı ve arteriyel kan örnekleri almak için kullanıldı. Bütün hayvanlara deneye başlamadan önce pıhtılaşmayı engellemek amacıyla 500 U/kg heparin sodyum verildi. Hayvanlar, hızlı ve geri dönüşümsüz kardiyak areste sebep olan Na-Pentobarbitone'nin aşırı dozda (500 mg/kg) verilmesiyle öldürüldü. Protokolümüz ve metodumuz, İstanbul Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Bölümü Hayvan Bakım ve Kullanımı Komisyonu'nun kurallarına uygun olarak yapıldı.

ICV kateter yerleştirilmesi

Sol lateral ventrikül içine stereotaksik yöntemle intraserebroventriküler (ICV) bir kanül yerleştirildi. Hayvanların kafatası stereotaksi aletine (Stoelting Co. Stellar Cat. No: 51 400; Wood Dale IL, Chicago, USA) sabitlendikten sonra kafatası gözler hizasından enseye doğru kesildi ve kafatası kemiğini kaplayan periosteum kazındı. Kafatası duramater zarar görmeyecek şekilde orta hattın 2.5 mm solunda ve Lambda'nın önündeki bir noktadan dışçı turu ile delindi. Delinen noktanın yaklaşık 2 mm uzağına, ICV kanülü sabitleyebilmek için bir vida yerleştirildi. Stereotaksi aletine takılı kanül, kafatasında açılmış olan deliğin tam karşısına getirilerek, sol lateral ventrikül içine doğru 9 mm derinliğe 90° lik bir açıyla yerleştirildi. Kanülü sabitlemek için akrilik çimento (Cold curing acrylic denture repair material powder + Panacryl self-cure acrylic repair material liquid, Zeist, Holland) kullanıldı.

Maddeler

Maddeler, sol lateral ventrikül içine yerleştirilmiş olan ICV kanül ve Hamilton injektörü ile aracılığı ile santral

olarak verildi. 5-HT (Sigma, St. Louis, USA) dozu daha önce yapılmış olan çalışmalarda verilen intravenöz dozun [8, 9] 1/20'si esas alınarak ve doz cevap eğrisinden yararlanılarak belirlendi. En uygun doz olarak 20 µg/kg belirlendi. 5-HT_{2A/2C} reseptör antagonisti olan ketanserin (Sigma, St. Louis, USA) dozu 10 µg/kg olarak uygulandı. Bu maddeler fizyolojik serumda çözüldü ve bütün injeksiyonlar 0.1 mL hacimde yapıldı. Bütün çözeltiler çalışma günü taze olarak hazırlandı.

Deneyel yöntem

Deneyler periferik kimoreseptörleri intakt tavşanlarda yapıldı. Soluk hacmi (V_T), soluk frekansı (f/dk), solunum dakika hacmi (V_E) ve sistemik arteriyel kan basıncı (SAB) PoverLab (16 SP, ADInstruments, Castle Hill, Australia)'de kaydedildi. V_T ve f/dk kayıtları için Respiratory Flow Head (MLT 10 L, ADInstruments) ve bir Spirometer Amplifier (ML 140, ADInstruments) kullanıldı. SAB, sağ femoral artere takılı olan katetere bağlı bir Reusable BP Transducer (MLT 0380/D) aracılığı ile Quad Bridge Amplifier (MLT 0380/D) kullanılarak kaydedildi. V_E ve ortalama sistemik arteriyel basınç (SAOB) kaydedilen parametrelere, software (Powerlab, Chart 5 for windows) yardımıyla hesaplandı. Her deney fazında alınan arteri kan örneklerinde PaO₂, PaCO₂, ve pHa değerleri kan gaz analiz cihazı (Blood Gas Ciba Corning 860, Ramsey, Minnesota, USA) ile ölçüldü.

Deney sırasında her bir fazın başlangıcında tavşanların 15-20 dk.'lık atmosfer havası solumalarında ölçülen f_R , V_T , V_E , SAB değerleri kontrol değerleri olarak alındı.

Deney prosedürü

Hipoksi fazı: Hava fazını takiben tavşanlara 3 dk süreyle hipoksik gaz karışımı (% 8 O₂ - % 92 N₂) solutularak solunum parametreleri ve SAOB kaydedildi. Daha sonra hayvanlara 15 dk. süreyle atmosfer havası (normoksi) solutularak, solunum parametrelerinin ve SAOB'nin hipoksi öncesi değerlere ulaşması beklendi.

Serotonin fazı: Deney hayvanları normoksi solurken, ICV 5-HT (20 µg/kg) 60 saniyede injekte edildi ve belirtilen parametreler kaydedildi.

Serotonin + Hypoxia fazı: 15 dk.'lık hava solunumunu takiben, ICV 5-HT (20 µg/kg), aynı sürede verildi ve hemen arkasından deney hayvanlarına 3 dk. süreyle hipoksik gaz karışımı solutularak solunum parametreleri ve SAOB kaydedildi.

Ketanserin fazı: 5-HT_{2A/2C} reseptör antagonisti olan ketanserin (10 µg/kg), 5-HT uygulanmasından sonra solunumda gözlenen artışın 5-HT₂ reseptörleri aracılığı ile oluşup oluşmadığını belirlemek için kullanıldı. İlk olarak hava fazını takiben ketanserin'in normoksi sırasında solunum parametreleri ve SAOB üzerine olan etkileri belirlendi.

Ketanserin + Serotonin fazı: Ketanserin yarı ömrü 2-3 saattir [8, 9]. Bu nedenle ketanserin uygulandıktan 15 dakika sonra normoksi sırasında, tekrar 5-HT verilerek, ICV

5-HT'ye cevaplar test edildi. Daha sonra tavşanlara, solunum parametreleri ve kan basıncı değerleri normal düzeye gelene kadar 30 dk. süreyle atmosfer havası solutuldu.

Ketanserin + Hipoksi fazı: Daha sonra tavşanlara hipoksik gaz karışımı solutularak ketanserin hipoksik cevabı etkileyip etkilemeyeceği incelendi.

Deneylerin sonunda ICV kateterin sol lateral ventrikül içinde olup olmadığı test edildi. Bu amaçla, ICV kanülden metilen mavisi verildi ve kafatası açıldı. Serebrum orta hattan ikiye bölünerek metilen mavisinin lateral ventrikülde olup olmadığı belirlendi.

İstatistiksel analiz

Sonuçlar ortalama \pm SE olarak verildi. 5-HT ve ketanserin'in ICV injeksiyonundan önce ve sonra, normoksi ve hipoksi sırasında f/dk , V_T , V_E ve SAOB'da gözlenen değişikliklerin istatistiksel analizi Wilcoxon-Matched Pairs test ile test edildi. Bütün fazlarda farklar $p < 0.05$ olduğu zaman istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hipoksi fazı: Deney hayvanlarının hipoksik gaz karışımı solumalarında (% 8 O₂ - % 92 N₂), f/dk , V_T , V_E ve SAOB anlamlı olarak arttı (sırasıyla, $p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) (Tablo 1).

ICV Serotonin fazı: Hayvanların 15 dk. süreyle hava solumalarından sonra, solunum nöronları üzerine 5-HT'nin normoksik solunumda etkisinin olup olmadığını belirlemek amacıyla 5-HT (20 μ g/kg) ICV olarak verildi. f/dk , V_T , V_E ve SAOB değerlerimizin 5-HT uygulanmasından sonra anlamlı olarak arttığı gözlemlendi (sırasıyla, $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.01$) (Tablo 1).

Serotonin + Hipoksi fazı: Hava fazını takiben, tavşanlara

ICV 5-HT verilmesi tamamlandıktan hemen sonra hipoksik gaz karışımı solutulduğunda, f/dk , V_T , V_E ve SAOB'da anlamlı artışlar gözlemlendi (sırasıyla, $p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) (Tablo 1). Ventilasyonda saptanan artışın, hipoksi fazında gözlenen artıştan daha fazla olduğu belirlendi (Hipoksi fazı; V_E : % 30.2 \pm 2.6, Serotonin + Hipoksi fazı; V_E : % 36.6 \pm 2.3, $p < 0.01$).

Ketanserin fazı: 5-HT nin oluşturduğu artışların, hangi serotonerjik reseptör aracılığı ile olduğunu belirlemek için, spesifik 5-HT_{2A/2C} reseptör antagonisti olan ketanserin verildi. ICV ketanserin uygulanması, tavşanlarda f/dk , V_T , V_E ve SAOB'da anlamlı azalmalara neden oldu (sırasıyla, $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$) (Tablo 1). Bu sonuçlar bize tavşanlarda normokside serotonerjik aktivitenin önemli olduğunu göstermektedir.

Ketanserin + Serotonin: ICV ketanserin verilmesini takiben ICV 5-HT injekte edildiğinde, ICV 5-HT nin f_R , V_T ve V_E 'de oluşturduğu artışlar ortadan kalktı. ICV ketanserin periferik kimoreseptörleri intakt tavşanlarda 5-HT'nin ventilasyon üzerindeki eksitator etkisini engelledi (Tablo 1). Bu sonuçlar, ventilasyonda gözlenen anlamlı artışın, 5-HT₂ reseptörleri aracılığı ile meydana geldiğini göstermektedir.

Ketanserin + Hipoksi fazı: ICV ketanserin verilmesinden sonra deney hayvanlarına hipoksik gaz karışımı solutulduğunda, f_R , V_T ve V_E 'de yine anlamlı artışlar gözlemlendi (sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.01$). Özellikle V_T 'de hipoksi fazındaki artışa göre daha az artış olduğu ve dolayısıyla V_E 'deki artışında daha az olduğu saptandı (Hipoksi fazında V_E : % 30.2 \pm 2.6 iken, Ketanserin + Hipoksi fazında V_E : % 14.6 \pm 2.3, $p < 0.01$).

PaO₂, PaCO₂ ve pHa değerleri. Tablo 2 de görüldüğü gibi PaO₂, PaCO₂ ve pHa değerleri solunum parametrelerinde elde edilen değişimlerin sonuçlarını yansıtmaktadır.

Tablo 1. Belirtilen deney fazlarında, periferik kimoreseptörleri intakt tavşanlarda solunum parametreleri (f_7 dak., V_T ve V_E) ve sistemik ortalama arteri basınca (SOAB) değerleri (Ortalama \pm SE).

Deney fazı	f/dk .		V_T (mL)		V_E (mL/dk)		SOAB (mmHg)	
	Kontrol	Değişim	Kontrol	Değişim	Kontrol	Değişim	Kontrol	Değişim
Hipoksi	24,8 \pm 2,4	26,7 \pm 1,8 **	24,5 \pm 5,3	29,6 \pm 5,6 ***	605,9 \pm 3,1	791,2 \pm 2,8 ***	94,7 \pm 8,0	116,5 \pm 7,1***
Serotonin	25,0 \pm 2,1	26,2 \pm 2,2 *	25,9 \pm 4,7	28,9 \pm 2,5 **	646,7 \pm 1,9	756,7 \pm 1,1 **	96,3 \pm 4,1	111,5 \pm 8,3**
Serotonin + Hipoksi	24,9 \pm 1,9	26,9 \pm 2,3 **	24,8 \pm 2,4	31,2 \pm 3,5 ***	618,2 \pm 1,6	840,3 \pm 3,1 ***	95,2 \pm 3,3	120,7 \pm 5,2***
Ketanserin	25,6 \pm 2,5	24,0 \pm 1,2 *	25,4 \pm 1,9	23,8 \pm 2,3 *	649,3 \pm 2,1	570,8 \pm 1,7 **	96,7 \pm 4,8	86,2 \pm 3,1**
Ketanserin + Serotonin	25,3 \pm 2,1	25,1 \pm 2,1	24,9 \pm 1,9	24,1 \pm 3,1	625,9 \pm 3,2	605,3 \pm 2,2	89,7 \pm 5,2	88,1 \pm 5,1
Ketanserin + Hipoksi	25,1 \pm 2,3	26,1 \pm 2,5 **	24,8 \pm 2,3	27,3 \pm 2,1**	622,5 \pm 3,1	712,6 \pm 2,7 **	86,8 \pm 4,1	96,3 \pm 4,1**

f/dk ; soluk frekansı, V_T ; soluk hacmi, V_E ; solunum dakika hacmi, SAOB; sistemik arteriyel ortalama basınç.

*Kontrol ile değişim arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Tablo 2. Periferik kimoreseptörleri intakt tavşanlarda, belirtilen deney fazlarında PaO₂, PaCO₂, pHa değerleri (Ortalama ± SE).

Deney fazı (n=9)	PaO ₂ (mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)		pHa	
	Kontrol	Değişim	Kontrol	Değişim	Kontrol	Değişim
Hipoksi	89,3 ± 4,2	40,2 ± 3,9***	39,1 ± 3,7	35,2 ± 4,1**	7,35 ± 0,04	7,38 ± 0,05**
Serotonin	87,1 ± 5,6	90,4 ± 2,4*	39,5 ± 2,8	36,4 ± 3,7**	7,35 ± 0,03	7,37 ± 0,04*
Serotonin + Hipoksi	88,1 ± 2,5	41,6 ± 3,3***	38,9 ± 1,8	35,0 ± 2,1**	7,34 ± 0,05	7,37 ± 0,03*
Ketanserin	88,4 ± 2,7	69,1 ± 2,1**	39,9 ± 3,1	44,5 ± 2,9***	7,38 ± 0,02	7,22 ± 0,05***
Ketanserin + Serotonin	86,9 ± 3,4	85,9 ± 3,1	39,5 ± 3,8	38,9 ± 2,1	7,30 ± 0,01	7,31 ± 0,02
Ketanserin + Hipoksi	87,1 ± 2,1	38,5 ± 3,2***	40,3 ± 2,5	38,1 ± 2,3**	7,37 ± 0,03	7,39 ± 0,05**

*Kontrol ile değişim arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. *p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

TARTIŞMA

Sunulan çalışmada, periferik kimoreseptörleri intakt tavşanların hipoksik gaz karışımı solumalarında soluk hacmi (V_T), soluk frekansı (f/dk), solunum dakika hacmi (V_E) ve ortalama sistemik arteriyel basınçta (SAOB)'da gözlenen artışlar, özellikle periferik kimoreseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak meydana gelmiştir [10].

Bulgularımızda, normoksik solunum sırasında ICV 5-HT verilmesi hem f/dk ve hem de V_T'de artışa neden olarak ventilasyonu artırdığı görülmüştür (Tablo 1). Bilindiği gibi 5-HT hayvan türlerinde değişik solunumsal yanıtlara neden olmaktadır. Millhorn ve ark. [11], 5-HTP'nin intravenöz olarak verilmesinin solunumu baskıladığını, ICV olarak verilmesinin ise ters etki oluşturduğunu bildirmişlerdir. Solunum nöronları üzerine 5-HT'nin lokal uygulanması ise farklı sonuçlara neden olmaktadır. Yüksek dozlarda 5-HT agonistleri, 5-HT₂ ve 5-HT_{1C} reseptörleri yoluyla solunum ağında nöronal aktiviteyi baskılayarak, düşük dozlarda solunum nöronlarını uyardığı ve 5-HT_{1A} reseptörlerine etki ederek bu nöronların deşarj frekansını artırdığı bildirilmektedir [3,12]. Nöronal deşarj frekansı üzerine 5-HT'nin etkileri yavaş işleyen bir süreçtir ve bu sürecin gerçekleşmesinde çeşitli hücre içi mekanizmalar vardır ve çok sayıda nörotransmitter bu süreçte rol oynamaktadır. Gerçekte 5-HT₁ reseptörlerinin aktivasyonu proteinkinaz A yolunu baskılar, oysa ki 5-HT₂ reseptörlerinin aktivasyonu proteinkinaz C yolunu uyarır, böylece voltaj kapılı ve diğer transmitter kapılı iyon kanallarını düzenler [13].

Yukarıda görüldüğü gibi, 5-HT çeşitli hücre içi mekanizmalar ve ilgili nörotransmitterler yoluyla veya aktive olmuş iyon kanalları yoluyla solunumsal nöronal aktiviteyi etkiler. Solunum üzerine santral endojen veya eksojen 5-HT'nin etkileri, hedef nöronlara ve aktive olmuş reseptörlerin tipine bağlı olduğu ileri sürülmüştür [1]. Bulgularımıza göre ICV 5-HT verilmesi sonucu f/dk, V_T ve bunlara bağlı olarak VE'de gözlenen artışların nedeni aşağıdaki gibi tartışılabilir:

ICV 5-HT nin ventilasyonda oluşturduğu artış, 5-HT nin solunum nöronları üzerine direkt uyarıcı etkisinden

dolayı olabilir, yada 5-HT, santral sinir sisteminde glutamat gibi diğer eksitator nörotransmitterlerin salınmasına neden olarak bu artışa neden olabilir.

Çalışmamızda, ICV 5-HT sol lateral ventrikül içine injekte edildi. Bu nedenle 5-HT, sadece medulla oblongatayı değil, aynı zamanda yüksek beyin sapı ve diğer serebral bölgeleri de etkilemiş olabilir. Periferik ve/veya suprapontin yapılardan gelen impulslar, solunumsal ponto-medullar ağına serotonerjik kontrolünde önemlidirler [7]. Suprapontin bölgeler 5-HT_{1,2} reseptörlerini içerirler ve onların medullar nöronlara yansımaları doğrudan veya dolaylı olarak solunumun kontrolünü etkileyebilir [14]. Bu nedenle ICV 5-HT'nin verilmesiyle solunumda meydana gelen artış, suprapontin bölgelerden kaynaklanan inhibitör impulsların presinaptik inhibisyonundan dolayı olabilir. Bodineau ve ark. [7], *in vivo* ve *in vitro* olarak yaptıkları çalışmalarda endojen 5-HT sisteminin, solunum yolu üzerine kolaylaştırıcı etkiye sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Diğer taraftan bulgularımıza göre ICV 5-HT, santral sinir sisteminde glutamat gibi eksitator bir nörotransmitter salınmasına neden olarak fR, V_T ve V_E'de artışlara neden olamaz. Çünkü spesifik 5-HT antagonisti ketanserin'in ICV olarak verilmesi f/dk, V_T ve bunlara bağlı olarak V_E'de anlamlı azalmalara neden oldu. Ayrıca ICV ketanserin, ICV 5-HT'nin normoksik solunum sırasında f_R, V_T ve V_E'de oluşturduğu anlamlı artışları ortadan kaldırdı. Bu sonuçlar ICV 5-HT nin ventilasyonda oluşturduğu artışın 5-HT₂ reseptörleri aracılığı ile olduğunu göstermektedir.

Nukleus traktus solitarius'ta (nTS) 1h kanallarının (hiperpolarizasyon aktiviteli seçici olmayan katyon kanalları) varlığı daha önce yapılan bir çalışmada ileri sürülmüştür [15]. Bu çalışmada 5-HT'nin medial-kaudal nTS'da 1h kanallarının aktivitesini artırdığı ve bu yolla solunum ritmini kontrol ettiği ileri sürülmüştür. Ayrıca, kedilerde, 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu, 1h aktiviteli kanalların aktivasyonu ile medulla-nTS nöral ağındaki solunum nöronlarını uyarak apneik solunumu düzelttiği de gösterilmiştir [15]. Çalışmamızda ICV 5-HT, ventilasyonu bu kanalları uyararak arttırmış olabilir.

Periferik kimoreseptörleri sağlam tavşanlara ICV 5-HT ve-

rildikten sonra hipoksik gaz karışımı solutulduğunda, 5-HT'nin hipoksiye solunumsal cevabı artırdığı gözlemlendi. Çok iyi bilindiği gibi, periferik kimoreseptörler normoksida aktive olurlar ve periferik kimoreseptörlerden gelen impulslar santral inspiratuar aktiviteyi (CIA) tetikler ve normoksida V_T artar [10, 16]. Hipoksi sırasında periferik kimoreseptörlerin uyarılmasından dolayı uyarıcı impulsların artması CIA'yi artırarak V_T 'de daha çok artışa neden olur. Bulgularımıza göre ICV 5-HT, solunum nöronlarını uyararak, hipoksida solunumda görülen artışı daha çok artırmıştır. Pre-Bötzinger kompleksindeki 5-HT_{2A} reseptörlerinin yapısal olarak aktif olduğu ve solunum aktivitesinin sürdürülmesinde kritik bir rol oynadığı bildirilmektedir [17]. Diğer taraftan tavşanların ICV ketanserinini takiben hipoksik gaz karışımı solunumlarında, hipoksi fazına göre ventilasyonda daha az artış gözlemlendi. Ketanserin + hipoksi fazında özellikle V_T de hipoksi fazına göre daha az artışın olduğu ve bu nedenle V_E 'deki artışın yüzdesinin de daha düşük olduğu saptanmıştır. (Hipoksi fazında V_E : % 30.2 ±2.6 iken, Ketanserin + Hipoksi fazında V_E : % 14.6 ±2.3, $p < 0.01$). N'Diaye ve ark. [18], endojen 5-HT'nin nTS daki nöronlarda 5-HT₂ reseptörleri uyararak periferik kimoreseptör aferentlerinden salınan endojen glutamatın uyarıcı etkisini kuvvetlendirdiğini ileri sürmüştür. ICV ketanserin santral nöronlardaki 5-HT₂ reseptörlerini bloke ederek, periferik kimoreseptörlerin uyarılması sonucu nTS da salınan glutamatın solunum nöronlarını uyarıcı etkisini bir miktar azaltmış olabilir. Bu bulgumuza göre, 5-HT hipoksik solunumsal cevapta belkide bir kotransmitter gibi davranmaktadır.

Sonuç olarak bulgularımız, santral ekzojen 5-HT'nin periferik kimoreseptörleri intakt tavşanlarda normoksik ve hipoksik ventilasyonu 5-HT₂ reseptörleri aracılığı ile artırdığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Herman JK, O'Halloren KD, Mitchell GS, and et al. Methysergide augments the acute, but not the sustained, hypoxic ventilatory response in goat. *Respir Physiol* 1999; 118: 25-37.
2. Richter DW, Manzke T, Wilken B, and et al. Serotonin receptors: guardians of stable breathing. *Trends Mol Med* 2003; 9: 542-548.
3. Richter DW, Schmidt-Garcon P, Pierrefiche O, and et al. Neurotransmitters and neuromodulators controlling the hypoxic respiratory response in anaesthetized cats. *J Physiol* 1999; 514: 567-578.
4. Lambert GA, Friedman E, Buchweitz E, and et al. Involvement of 5-hydroxytryptamine in the central of respiration, blood pressure and heart rate in the anaesthetized rat. *Neuropharmacol* 1978; 17: 807-813.
5. Lindsay AD, Feldman JL. Modulation of respiratory activity of neonatal rat phrenic motoneurons by serotonin. *J Physiol* 1993; 461: 213-233.
6. Cayetanot F, Bodineau L, Frugiere A. 5-HT acting on 5-HT_{1/2} receptors does not participate in the in vitro hypoxic respiratory depression. *Neurosci Res* 2001; 41: 71-78.
7. Bodineau L, Cayetanot F, Marlot D, and et al. Endogenous 5-HT_{1/2} systems and the newborn rat respiratory control a comparative in vivo and in vitro study. *Respir. Physiol. Neurobiol* 2004; 141: 47-57.
8. Lin LS, Lin MT. Hypothalamic serotonin release and raised blood pressure after raphe nuclei stimulation in rats. *Brain Res Bull* 1996; 39: 305-309.
9. Lindsay AD, Feldman JL. Modulation of respiratory activity of neonatal rat phrenic motoneurons by serotonin. *J Physiol* 1993; 461: 213-233.
10. Şahin G, Terzioğlu M. The influence of chronic hypoxia on erythrocytic 2,3 diphospho glycerate and the sensitivity of peripheral chemoreceptors of rabbits. *Cerrahpaşa Med Rev* 1985; 4: 46-56.
11. Millhorn DE, Elridge FL, Waldrop TG, and et al. Centrally and peripherally administered 5-HT₁ have opposite effects on respiration. *Brain Res* 1983; 264: 349-354.
12. Lalley PM, Benecka R, Bischoff AM, and et al. Nucleus raphe obscurus evokes 5-HT_{1A} receptor-mediated modulation of respiratory neurons. *Brain Res* 1997; 747: 156-159.
13. Richter DW, Lalley PM, Pierrefiche O, and et al. Intracellular signal pathways controlling respiratory neurons. *Respir Physiol* 1997; 110: 113-123.
14. Underwood MD, Arango V, Bakalian Y, and et al. Dorsal raphe nucleus serotonergic neurons innervate the rostral ventrolateral medulla in rat. *Brain Res* 1999; 824: 45-55.
15. Iwahori Y, Ikegaya Y, Matsuki N. Hyperpolarization-Activated current I_h in nucleus of solitary tract neurons: Regional difference in serotonergic modulation. *Jpn J Pharmacol* 2002; 88: 459-462.
16. Oruç T, Terzioğlu M, Şahin G, and et al. Response of the central respiratory control mechanism to hyperoxia and hypoxia. *Bull Europ Physiopath Resp* 1982; 18: 439-447.
17. Pena F, Ramirez JM. Endogenous activation of serotonin-2A receptors is required for respiratory rhythm generation in vitro. *J Neurosci* 2002; 22: 11055-11064.
18. N'Diaye A, Sevoz CC, Nosjean A, and et al. Stimulation of 5-HT₂ receptors in the nucleus tractus solitarius enhances NMDA receptors-mediated reflex-evoked bradycardiac responses in the rat. *Auton Neurosci* 2001; 92: 45-55.