

# Endojen Adenozin'in Santral Solunum Kontrol Mekanizmalarına Etkisi

İbrahim GÜNER<sup>1</sup>, Tülin ORUÇ<sup>1</sup>, Gülderen ŞAHİN<sup>1</sup>, Rifat YÜCEL<sup>1</sup>, Nermin Karaturan YELMEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

## Özet

Çalışmamızda Na-pentobarbital (25 mg/kg i.v) ile anesteziye edilen intakt (Periferik kimoreseptörleri sağlam) ve periferik kimoreseptörleri denerve tavşanlar kullanıldı. Her iki grup tavşanda sol lateral ventrikül içine adenozin geri-alım inhibitörü olan dipirydamole (0.05-0.1mg) yan ventrikül içine intraserebroventriküler (ICV) uygulanarak, endojen adenozinin'in santral solunum kontrol mekanizmalarına ve hipoksiye karşı oluşan solunumsal cevaba etkisi incelendi.

İntakt ve kimodenerve grup tavşanlara, ICV dipirydamole uygulanması öncesinde ve sonrasında, gerek hava (normoksi) gerekse hipoksik gaz karışımı (% 8 O<sub>2</sub> - % 92 N<sub>2</sub>) solutulmasında soluk hacmi (V<sub>T</sub>), solunum frekansı (f/dk.) ve sistemik arteriyel basınç (SAB) poligrafta kaydedildi. V<sub>T</sub> ve f/dk. değerlerinden solunum dakika hacmi (V<sub>E</sub>) hesaplandı.

İntakt grup tavşanlara hipoksik gaz karışımı solutulması f/dk., V<sub>T</sub>, V<sub>E</sub> ve SAB'da anlamlı artışlar oluşturdu (p < 0.01, p < 0.05, p < 0.05, p < 0.001). ICV dipirydamole verilmesi ise, V<sub>T</sub> ve V<sub>E</sub>'de anlamlı artışlar meydana getirirken (p < 0.05, p < 0.05), f/dk.'da anlamsız bir azalma oluşturdu. SAB'da ise anlamlı bir azalma gözlemlendi (p < 0.05). Periferik kimodenerve tavşanlara hipoksik gaz karışımı solutulmasında f/dk., V<sub>T</sub>, V<sub>E</sub> ve SAB'da anlamlı azalmalar gözlemlendi (p < 0.01, p < 0.001, p < 0.001, p < 0.001). ICV dipirydamole ise V<sub>T</sub>, V<sub>E</sub> ve SAB'ı anlamlı olarak azaltırken (p < 0.01, p < 0.05, p < 0.001), f/dk.'da anlamsız bir artış oluşturdu. Dipirydamole ile birlikte hipoksi uygulanmasında benzer bulgular elde edildi.

Sonuç olarak bulgularımız, beyinde dipirydamole ile oluşturulan endojen adenozin'in, ventilasyona olan santral etkilerinin, hipoksinin direkt merkezsiz etkilerine benzer şekilde, inhibitör nitelikte olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipoksi, ICV dipirydamole, endojen adenozin

Cerrahpaşa Tıp Derg 2006; 37: 92 - 97

## Effect of Endogenous Adenosine on Central Respiratory Control Mechanisms.

### Abstract

In this study the effect of endogenous adenosine on central respiratory control mechanisms and hypoxic ventilatory responses was investigated. For this purpose dipirydamole, an adenosine reuptake inhibitor was injected into left lateral cerebral ventricle (ICV) of anesthetized (Na-pentobarbital 25 mg/kg i.v) peripheral chemoreceptors intact and chemodenerved rabbits. Systemic arterial blood pressure (BP), tidal volume (VT) and respiratory frequency (f/min) were recorded while the animals were breathing air or hypoxic gas mixture (8 % O<sub>2</sub> - 92 % N<sub>2</sub>) before and after dipirydamole (0.05-0.1mg ICV) administration. f/min, V<sub>T</sub>, V<sub>E</sub> and BP increased significantly during hypoxic gas mixture breathing before dipirydamole administration in intact rabbits (p < 0.01, p < 0.05, p < 0.05, p < 0.001). When dipirydamole was administered (ICV) during air breathing V<sub>T</sub> and V<sub>E</sub> increased significantly (p < 0.05, p < 0.05) while no significant decreases was observed in f/min. BP decreased significantly (p < 0.05).

On the breathing of hypoxic gas mixture before dipirydamole administration of chemodenerved rabbits, the decreases in f/min, V<sub>T</sub>, V<sub>E</sub> and BP were founded significantly (p < 0.01, p < 0.001, p < 0.001, p < 0.001). ICV administration of dipirydamole during normoxia caused significant decreases in V<sub>T</sub>, V<sub>E</sub> and BP (p < 0.01, p < 0.05 p < 0.001) while no significant change was observed in f/min. Comparable findings were obtained when dipirydamole was administered during hypoxic gas mixture breathing.

The results of this study show that augmentation of endogenous adenosine in brain with dipirydamole produces a direct inhibitory effect on central respiratory control mechanisms similar to that of hypoxia.

**KeyWords:** Hipoxia, ICV dipirydamole, endogenous adenosine

Cerrahpaşa J Med 2006; 37: 92 - 97

**A** kut hipokside solunum faaliyeti artar [1,2]. Buna karşılık uzun süreli orta derecede hipoksiye (% 13-15 O<sub>2</sub>, 20-30 dk.) solunum cevabı bifaziktir [1,3-5]. Başlangıçta solunum faaliyetinde gözlenen artış (ilk 5 dk.), periferik kimoreseptörlerin uyarılmasına bağlıdır.

Daha sonra gözlenen azalmanın (hipoksik depresyon) nedeni tam olarak açıklanamamıştır [1,5,6]. Yapılan çalışmalarda bu azalmanın merkezsiz kaynaklı olduğu ve yavaş nörokimyasal olaylarla meydana geldiği ileri sürülmektedir. Uzun süreli hipokside beyinde adenozin [6,8], γ-amino-butirik asit ve dopamin konsantrasyonlarının arttığı ve bu maddelerin, periferik kimoreseptörlerden impulslarla santral cevabı azalttıkları ileri sürülmektedir [6,8,9,11-14].

**Alındığı Tarih:** 4 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

Bir purin nükleoziti olan adenozinin, normal koşullarda düşük konsantrasyonlarda bulunduğu ve beynin bir çok bölgesinde, özellikle hipoksi sırasında metabolik ve nöral aktivite sonucunda oluştuğu ileri sürülmektedir [7,8,15]. Adenozin beyinde ve periferde önemli bir nöromodülatör etkinlik gösterir, beyinde bir çok nöronun spontan artmış aktivitesini inhibe eder ve arteriyel dilatasyon yapar [7,16,17,18]. İntravenöz veya 3. ventriküle verildiğinde, belirgin solunum depresyonu oluşturur [18].

Adenozin santral sinir sisteminde inhibitör nörotransmitter olarak karakterize edilsede, eksitator özellikleri de gösterilmiştir. Nöral aktivite üzerindeki net etkileri, A<sub>1</sub> ve A<sub>2</sub> reseptörlerinin aktivasyonundaki dengeye bağlıdır. A<sub>1</sub> reseptörleri aracılığı ile inhibisyon oluştururken, A<sub>2</sub> reseptörleri aracılığı ile eksitasyona neden olur [19].

Adenozin geri-alım inhibitörleri, adenozin'in hücrelere geri alınmasını ve metabolize olmasını inhibe ederek, adenozin reseptörlerinin (A<sub>1</sub> ve A<sub>2</sub>) bulunduğu hücre-dışı bölgede endojen adenozin miktarının artmasını sağlarlar [20].

Biz çalışmamızda, normal (periferik kimoreseptörleri intakt) ve kimodenerve deney hayvanlarına ICV dipyridamole vererek, beyinde endojen adenozin miktarını arttırmayı amaçladık. Bu şekilde endojen adenozin'in solunumun santral kontrol mekanizmalarına ve hipoksiye karşı oluşan solunumsal cevaba etkilerini incelemek istedik.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamızda ortalama ağırlıkları  $2.11 \pm 0.39$  kg olan her iki cinsten Wistar Albino cinsi 6 adet tavşan kullanıldı. Deney hayvanları Na-Pentobarbital (25 mg/kg i.v) ile anesteziye edildi.

Deney hayvanlarında boyun bölgesi açıldıktan sonra servikal trakeotomi yapıldı. Solunum parametrelerini (V<sub>T</sub>, f/dk.) kaydetmek amacıyla trakeal kanül yerleştirildi. Sistemik arteriyel kan basıncını (SAB) kaydetmek için sağ femoral arter ve ilave anestetik madde verebilmek için sağ femoral ven kateterize edildi.

**Periferik kimoreseptörlerin denervasyonu:** Öncelikle bilateral olarak *A. carotis communis*'in bifurkasyon bölgeleri bulundu. *N. caroticus*'lar kesildi. Kimodenervasyonu tamamlamak için *A. carotis communis*'in bifurkasyon bölgesine önce fenol sonra alkol sürüldü ve bu bölge serum fizyolojik ile yıkandı. Aort kimoreseptörlerinin denervasyonu için, *N. aorticus*'lar, orta servikal bölgede bilateral olarak kesildi. Kimodenervasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği, NaCN (40 mg/kg i.v) verilerek test edildi.

**Intraserebroventriküler kanül yerleştirilmesi:** Deney hayvanlarının kafatası sterotaksi aletine (Stoelting Co. Stellar Cat. No. 5/400) fikse edildi. Kafa derisi gözler hizasında enseye kadar kesilerek üzerindeki periost sıyrıldı. Lambda'nın 13.5 mm ön- tarafında ve orta hattın 2.5 mm solundaki noktadan dura zarar görmeyecek şekilde kafa tası dişi turu ile delindi. Takılacak olan kanülün sabitleştirilmesi için kafa tasına (delinen noktanın yaklaşık 0.5 cm

uzağına) bir vida yerleştirildi. Sterotaksi aletine takılı olan kanülün ucu, kafatasında delinen noktanın üzerine getirildi ve yüzeyden 7 mm aşağı inilerek kanül sol lateral ventrikül içine yerleştirildi. Kanül akrilik çimento (Cold curing acrylic denture repair material powder + Panacryl self-cure acrylic repair material liquid) ile sabitleştirildi. Santral dipyridamole verilmesi, sol lateral ventriküle yerleştirilen ICV kanülden Hamilton enjektörü ile yapıldı. ICV dipyridamole doz seçimi, doz cevap eğrisi ile test edildi. Deney başlamadan önce pıhtılaşmayı önlemek amacıyla, deney hayvanlarına 500 U/kg heparin verildi.

## Deney prosedürü

Deneyler periferik kimoreseptörleri intakt (kontrol) ve kimodenerve tavşanlarda yapıldı. Her iki grup deney hayvanlarında ICV dipyridamole uygulanmasından önce ve sonra, hava (normoksi) ve hipoksik gaz karışımı (% 8 O<sub>2</sub> - % 92 N<sub>2</sub>) solumaları sırasında solunum parametreleri (soluk hacmi; V<sub>T</sub>, ml, soluk frekansı; f/dk.) trakeal kanüle bağlı pnömotograf aracılığıyla solunum hacmi poligrafta kaydedildi ve 1 dk.'daki solunum sayısı sayılarak solunum frekansı hesaplandı. Sistemik arteriyel basınç (SAB mmHg) basınç transdüseri aracılığıyla poligrafta (Grass Model 7) kaydedildi. Soluk frekansı ve soluk hacminden solunum dakika hacmi (V<sub>E</sub> ml/dk.) hesaplandı. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinden ortalama sistemik arteriyel basınç (OSAB) hesaplandı. Deney sonunda, ICV kanülün yerleştirildiği yeri test etmek amacıyla, ICV kanülden 0.1N HCl asid verildi. Solunum parametrelerinde artışlar gözlemlendikten sonra ICV kanül aracılığıyla IV. ventriküle metilen mavisi verilerek kraniotomi yapıldı. Serebrum orta hattan ikiye ayrıldı ve metilen mavisinin ventrikülde olup olmadığı tespit edildi.

Periferik kimoreseptörleri intakt ve denerve tavşanlarda aşağıdaki deney prosedürü uygulandı:

Hava solunumu	: 20-30 dk.
Hiposi (% 8 O <sub>2</sub> - % 92 N <sub>2</sub> )	: 2-3 dk.
Dipyridamole	: 0.05-0.1 mg ICV
Hava solunumu	: 20-30 dk.
Dipyridamole + Hiposi	
(% 8 O <sub>2</sub> - % 92 N <sub>2</sub> ) solunumu	: 3-4 dk.

## İstatistiksel analiz

Çalışmamızda hipoksi, ICV dipyridamole ve Hipoksi + ICV dipyridamole uygulamasında bakılan parametrelerden elde edilen bulguların, injeksiyondan önceki değere göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterip göstermediği "küçük eşlendirilmiş dizilerde t-testi" ile hesaplandı. Kontrol (Periferik kimoreseptörleri intakt) ve kimodenerve gruplarda hipoksi, ICV dipyridamole ve Hipoksi + ICV dipyridamole uygulanmasına verilen cevaplar arasındaki anlamlılık "student t-testi" ile analiz edildi. Bütün fazlarda p < 0.05 istatistiksel

olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

*Kontrol (Periferik kimoreseptörler intakt) grup:*

**Hipoksiye cevaplar:** Deney hayvanlarının hipoksik gaz karışımı (% 8 O<sub>2</sub> - % 92 N<sub>2</sub>) solumalarında, soluk hacminde (V<sub>T</sub>), soluk frekansında (f/dk.), solunum dakika hacminde (V<sub>E</sub>) ve Ortalama sistemik arteriyel basınçta (OSAB) hipoksiye cevapta beklenen anlamlı artışlar gözlemlendi (p < 0.05, p < 0.01, p < 0.05, p < 0.001). (Tablo 1).

**ICV dipyridamole'e cevaplar:** Tavşanlara hava (normoksi) solunumu sırasında ICV dipyridamole uygulandığında, hava fazına göre soluk hacminde (V<sub>T</sub>) anlamlı bir artış gözlenirken (p < 0.05), soluk frekansında (f/dk.) anlamlı bir cevap oluşmadı. Özellikle V<sub>T</sub>'de oluşan artışa bağlı olarak solunum dakika hacminde (V<sub>E</sub>) anlamlı bir artış meydana geldi (p < 0.05). Ortalama sistemik arteriyel basınçta (OSAB) ise anlamlı bir azalma oluştu (p < 0.05) (Tablo 1).

**Hipoksi + ICV dipyridamole'e cevaplar:** Deney hayvanlarına hipoksik gaz karışımı solutulması sırasında ICV dipyridamole verildiğinde, hava fazına göre V<sub>T</sub>, f/dk. ve V<sub>E</sub>'de anlamlı artışların meydana geldiği gözlemlendi (p < 0.001, p < 0.001, p < 0.001). Bu artışların, sadece

ICV dipyridamole uygulanmasında gözlenen artışlardan daha fazla olduğu saptandı. OSAB'da da anlamlı bir artış oluştu (p < 0.001) (Tablo 1).

*Periferik kimoreseptörleri denerve grup:*

**Hipoksiye cevaplar:** Tavşanların hipoksik gaz karışımı solumalarında V<sub>T</sub>, f/dk., V<sub>E</sub> ve OSAB'da kemodenerasyon sonrası beklenen anlamlı azalmalar meydana geldi (p < 0.001, p < 0.01, p < 0.001, p < 0.001) (Tablo 1).

**ICV dipyridamole'e cevaplar:** Deney hayvanlarına hava solunumu sırasında ICV dipyridamole verilmesinde hava fazına göre V<sub>T</sub>'de anlamlı bir azalma meydana gelirken (p < 0.01), f/dk.'da anlamlı bir cevabın oluşmadığı gözlemlendi. V<sub>E</sub>'de, V<sub>T</sub>'de oluşan azalmaya bağlı olarak anlamlı bir azalmanın olduğu hesaplandı (p < 0.05). OSAB'da anlamlı bir azalma meydana geldi (p < 0.001) (Tablo 1).

**Hipoksi + ICV dipyridamole'e cevaplar:** Tavşanlara hipoksik gaz karışımı solumaları sırasında ICV dipyridamole verilmesi, hava fazına göre V<sub>T</sub>'yi anlamlı olarak azaltırken (p < 0.001), f/dk.'da herhangi bir değişiklik oluşturmadı. V<sub>E</sub>'de anlamlı bir azalmanın meydana geldiği hesaplandı (p < 0.001). OSAB'da ise anlamlı bir azalma gözlemlendi (p < 0.001) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Belirtilen deney fazlarında, Periferik kimoreseptörleri intakt ve denerve deney hayvanlarında, solunum parametreleri (f7 dk., V<sub>T</sub> ve V<sub>E</sub>) ve sistemik ortalama arteriyel basınç (SOAB) değerleri (Ortalama ± SE).

Deney fazı	f/dk.		V <sub>T</sub> (mL)		V <sub>E</sub> (mL/dk)		SOAB (mmHg)	
	Kontrol	Değişim	Kontrol	Değişim	Kontrol	Değişim	Kontrol	Değişim
<b>İntakt Grup</b>								
Hipoksi n=8	36.0 ± 0.7	44.0 ± 3.52**	24.9 ± 2.8	28.3 ± 1.5*	891.9 ± 101.5	1217.2 ± 43.0*	86.5 ± 1.4	95.6 ± 5.0***
ICV Dipyridamole n=8	35.0 ± 0.6	35.0 ± 0.6	21.0 ± 1.7	23.5 ± 2.4*	738.0 ± 66.6	815.2 ± 82.9*	87.9 ± 3.3	82.5 ± 1.7*
Hipoksi + ICV Dipyridamole n=6	37.0 ± 0.6	46.0 ± 0.8***	20.5 ± 0.3	24.5 ± 0.3***	765.5 ± 20.1	1128.0 ± 35.3***	75.4 ± 2.6	85.4 ± 2.5***
<b>Kimodenerve Grup</b>								
Hipoksi n=10	55.0 ± 5.4	50.0 ± 5.0****	22.2 ± 1.9	20.1 ± 1.5****	1197.5 ± 127.6	994.2 ± 95.7****	105.1 ± 8.4	62.9 ± 3.2****
ICV Dipyridamole n=11	48.0 ± 4.5	49.0 ± 4.6	22.4 ± 2.8	20.3 ± 2.6****	1050.1 ± 139.2	962.3 ± 128.2**	95.0 ± 8.9	79.6 ± 9.7***
Hipoksi + ICV Dipyridamole n=6	52.0 ± 3.9	52.0 ± 3.9***	23.2 ± 1.9	20.0 ± 1.6****	1217.4 ± 175.2	1049.4 ± 152.1****	98.7 ± 6.4	55.6 ± 3.8****

f/dk., soluk frekansı; V<sub>T</sub>, soluk hacmi; V<sub>E</sub>, solunum dakika hacmi; SAOB, sistemik arteriyel ortalama basınç.

\*; Kontrol ile değişim arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

†; Periferik kimoreseptörleri intakt grup ile kimodenerve grup arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

\* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001; † p < 0.05, †† p < 0.01, ††† p < 0.001

## TARTIŞMA

Hipoksida periferik kimoreseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak, solunum merkezlerine ulaşan eksitator impulslarla ventilasyon artmaktadır [2,21-23]. Çalışmamızda da hipoksinin beklenen ventilasyonu arttırıcı etkisi gözlenmiş ve solunumsal parametrelerde (V<sub>T</sub>, f/dk. ve V<sub>E</sub>) periferik kimoreseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak anlamlı artışlar meydana gelmiştir. Ayrıca periferik kimoreseptörlerden başlayan impulslar vazomotor merkezdeki pressör nö-

ronların aktivitesini de ayarlarlar. Periferik kimoreseptörlerin hipoksi ile uyarılmasında sempatik aktivite artar ve sistemik arteriyel basınçta artış meydana getirir [23]. Çalışmamızda OSAB'da gözlediğimiz artış, periferik kimoreseptörlerin hipoksi ile uyarılması sonucunda meydana gelmiştir. Periferik kimoreseptörleri intakt deney hayvanlarına normoksi solumaları sırasında ICV dipyridamole verilmesinde hava fazına göre ventilasyonun arttığını gözlemlendi.

Adenozin reuptake inhibitörü olan dipyridamole, adenozin'in ekstraselüler konsantrasyonunu ve adenozin reseptör aktivitesini artırır. Solunumun santral modüla-

törlerinden biri olan adenzin [7,26,27], sinir sisteminin her tarafında çeşitli roller oynar [27]. Herlenius ve ark.'larının neonatallarda yaptıkları bir çalışmada, adenzin A<sub>1</sub> reseptörleri aracılığı ile rostral ventrolateral medulla oblongatada inspiratuar aktivitenin deprese olduğu ve soluk frekansının azaldığı gösterilmiştir [28].

Bizim bulgularımızda ventilasyonda gözlediğimiz artış bu çalışmalarla zıtlık göstermektedir. Ancak ventilasyonda gözlemediğimiz artışlar, belkide beyinde farklı adenzin reseptörlerinin uyarılması sonucu meydana gelmiş olabilir. Bilindiği gibi Adenzin A<sub>2</sub> reseptörleri eksitator özellik gösterirler [19]. Ayrıca Engelstein ve ark.'larının [21] bilinçli insanlarda yaptıkları bir çalışmada dipiridamole ile endojen adenzin miktarının artırılmasının sempatik sinir aktivitesini ve ventilasyonu artırdığını, ventilasyondaki artışın periferik kimoreseptörlere bağlı olarak meydana geldiğini, sempatik sinir aktivitesindeki artışın periferik kimoreseptörlerden bağımsız olarak ilave afferent mekanizmalar aracılığı ile meydana gelebileceğini ima etmişlerdir. Çalışmamızda ventilasyonda gözlemediğimiz artış, adenzin A<sub>2</sub> reseptörleri aracılığı ile meydana gelmiş olabileceği gibi, cevabın dipiridamole uygulanmasından 1-1.5 dk. sonra meydana gelmiş olması, dipiridamole'nin periferik etkilerinden dolayı olabileceğininide düşündürmektedir.

SOAB'da oluşan anlamlı azalmadan adenzin A<sub>1</sub>-A<sub>2</sub> reseptörlerinin sorumlu olduğunu düşünmekteyiz. Nitekim sıçanlarda posterior hipotalamusa adenzin A<sub>1</sub> ve A<sub>2</sub> agonistleri verilmesinin santral kardiovasküler regülasyonda A<sub>1</sub> ve A<sub>2</sub> reseptörlerinin inhibitör rol oynadığını gösteren çalışmalar ve ayrıca Lo ve ark.'larının [31] sıçanların nükleus tractus solitarius'una adenzin injeksiyonunun hipotansiyon meydana getirdiğini göstermiş olmaları, bizim bulgumuzu desteklemektedir.

Periferik kimoreseptörleri intakt deney hayvanlarına hipoksik gaz karışımı solutulması sırasında ICV dipiridamole verilmesinde solunumsal parametrelerde (V<sub>T</sub>, f/dk. ve V<sub>E</sub>) anlamlı artışlar oluşturdu. Bulgularımızdan da anlaşılacağı gibi hipoksi ile dipiridamole'nin birlikte uygulanması ventilasyonda gözlenen cevabı daha da artırmıştır. Bilindiği gibi hipoksi periferik kimoreseptörler aracılığı ile refleks yoldan ventilasyonu arttırmaktadır [2, 21]. Ayrıca beyinde hipoksiye bağlı olarak adenzin meydana gelir ve dipiridamole, adenzin reuptake'ini engelleyerek endojen adenzin miktarının artmasına neden olur [7,8,15,20]. Bizim bulgularımızda ventilasyonda gözlemediğimiz cevabın artmış olması, hem periferik kimoreseptörlerin hipoksi ile uyarılmasına bağlı olarak, hem de beyinde adenzin A<sub>2</sub> eksitator reseptörleri aracılığı ile meydana gelmiş olabilir [19].

SOAB'da anlamlı artış gözlenmiştir. Bu artış beyinde adenzin A<sub>1</sub> ve A<sub>2</sub> reseptörleri aracılığı ile oluşturulan hipotansiyon cevabına ters düşüyor gibi görünmekle beraber, hipoksinin periferik kimoreseptörler aracılığı ile kan basıncını artırıcı etkisi daha baskın gelmiş olabilir [23,29,30]. Bu cevap bize kan basıncının düzenlenmesinde periferik kimoreseptörlerin önemini vurgulamaktadır.

Periferik kimodenervasyon sonrası deney hayvanlarına

hipoksik gaz karışımı solutulmasında V<sub>T</sub>, f/dk., V<sub>E</sub> ve SOAB'da anlamlı azalmalar meydana gelmiştir. Periferik kimoreseptör impulsların yokluğunda, hipoksinin santral mekanizmaları deprese ettiğini gösteren bir çok çalışma vardır [2,21,32]. Ayrıca hipokside beyin adenzin konsantrasyonlarının arttığı ve solunumun deprese olduğu da bildirilmektedir [4,7]. Bizim bulgularımız, bu çalışmalarla uygunluk göstermektedir. Ayrıca kardiovasküler düzenlemede periferik kimoreseptörlerden merkeze ulaşan impulsların önemi bilinmektedir [23]. Bu nedenle çalışmamızda kimodenervasyon sonrası, hipoksi solunumu sırasında gözlenen hipotansiyonda, periferik kimoreseptörlerden merkeze giden impulsların yokluğunun etkili olduğunu göstermektedir.

Kimodenervasyon sonrası tavşanların normoksi solumaları sırasında ICV dipiridamole verilmesi, hava fazına göre ventilasyonu azaltmıştır. Bilindiği gibi periferik impulsların eksikliğinde, adenzin reuptake inhibitörleri, beyinde endojen adenzin konsantrasyonlarını artırır ve özellikle adenzin A<sub>1</sub> reseptörleri aracılığı ile ventilasyonu azaltır [19,20,28,33]. Bulgularımız bu çalışmalarla uygunluk göstermektedir. Denervasyondan sonra ventilasyonda gözlemediğimiz azalma, hipoksinin direkt merkezel etkilerine benzemektedir.

OSAB'da oluşan anlamlı azalmanın, dipiridamole uygulanmasından hemen sonra meydana gelmesi, bu cevabın santral adenzin A<sub>1</sub> ve A<sub>2</sub> reseptörlerinin kardiovasküler düzenlemedeki inhibitör etkisine bağlı olarak meydana geldiğini düşündürmektedir [29,30].

Denervasyon sonrası, hipoksi ile birlikte ICV dipiridamole verilmesinde V<sub>T</sub> ve V<sub>E</sub>'de anlamlı azalmalar meydana gelmiştir. Bilindiği gibi periferik kimoreseptör impulsların yokluğunda hipoksinin direkt merkezel etkisi inhibitör niteliktedir [23]. Cevaplardan da anlaşılacağı gibi hipoksinin direkt santral inhibitör etkisi oluşurken, aynı zamanda hipoksi, beyinde endojen adenzin oluşumunu da arttırmıştır [7]. Dipiridamole ile adenzin'in, hücrel reuptake'i ve metabolizması inhibe edilerek, adenzin'in ekstrasellüler konsantrasyonlarını ve adenzin reseptör aktivitesini artırdığı da bildirilmektedir [20]. Adenzin beyinde A<sub>1</sub> reseptörleriyle inspiratuar aktiviteyi ve ekspiratuar aktiviteyi inhibe ettiği bilinmektedir [28,33]. Bütün bu çalışmalar, bizim ventilasyonda gözlemediğimiz azalmanın nedenini açıklamaktadır.

OSAB'da gözlemediğimiz azalmanın, periferik kimoreseptör impulsların yokluğunda hipoksinin direkt merkezel etkisi ve dipiridamole ile santral adenzin miktarının artırılmış olması, A<sub>1</sub> ve A<sub>2</sub> reseptörleri aracılığı ile kardiovasküler düzenlemede inhibisyona neden olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgumuzu destekleyen bu konu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır [29,30].

**Sonuç olarak:** Bulgularımız, beyinde dipiridamole ile oluşturulan endojen adenzin'in ventilasyona ve sistemik arteriyel basınca olan etkilerinin, hipoksinin direkt santral etkilerine benzer şekilde, inhibitör özellikte olduğunu göstermektedir.



## KAYNAKLAR

1. Vizek M, Pickett CK, Weil JV. Biphasic ventilatory response of adult cats to sustained hypoxia has central origin. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1658-1664.
2. Şahin G, Terzioğlu M. The influence of chronic hypoxia on erythrocytic 2.3 diphospho glycerate and the sensivity of peripheral chemoreceptors of rabbits. *Cerrahpaşa Med Rev* 1985; 4: 46-56.
3. Maxova M, Vizek M. Biphasic ventilatory response to hypoxia in unanesthetized rats. *Physiol Res* 2001; 50: 91-96.
4. Maxova H, Vizek M. Ventilatory response to sustained hypoxia in carotid body denervated rats. *Physiol Res* 2001; 50: 327-331.
5. Long WO, Ggiestbrecht GG, Anthonisen NR. Ventilatory response to moderate hypoxia in awake chemodenervated cats. *J Appl Physiol* 1993; 74: 805-810.
6. Richter DW, Schmit-Garcon P, Pierrefishe O, and et al. Neurotransmitters and neuromodulators controlling the hypoxic respiratory response in anesthetized cat. *J Physiol* 1999; 514: 567-578.
7. Winn HR, Rubio R, Berne RM. Brain adenosine concentration during hypoxia in rats. *Am J Physiol* 1981; 241: 235-242.
8. Gourine AV, Llaudet E, Thomas T, and et al. Adenosine release in nucleus tractus solitarii does not appear to mediate hypoxia induced respiratory depression in rats. *J Physiol* 2002; 544: 161-170.
9. Wu JD. A possible role for gamma amino butyric acid in the homeostatic control of brain metabolism under conditions of hypoxia. *Exp Brain Res* 1967; 4: 81-84.
10. Melton JE, Neubauer JA, Edelman NH. Gaba antagonism reverses hypoxic respiratory depression in the cat. *J Appl Physiol* 1990; 69: 1296-1301.
11. Yelmen NK. Anestezi verilmiş tavşanlara intraserebroventriküler GABA verilmesinin hipoksik solunum cevabına etkisi. *Solunum* 2003; 5: 73-80.
12. Tatsumi K, Pickett CK, Weil JW. Effect of haloperidol and domperidone on ventilatory roll off during sustained hypoxia in cats. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1945-1952.
13. Güner İ, Yelmen N, Şahin G, ve ark. The effect of intracerebroventricular dopamine administration on the respiratory response to hypoxia. *Tohoku J Exp Med* 2002; 196: 219-230.
14. Wenging L, Lobchuk D, Anthonishen NR. Ventilatory response to CO<sub>2</sub> and hypoxia after sustained hypoxia in awake cats. *J Appl Physiol* 1994; 76: 2262-2266.
15. Krnjevic K. Early effects of hypoxia on brain cell function. *Croat Med J* 1999; 40: 375-380.
16. Elridge FL, Milhorn DE, Waldrop TG, and et al. Mechanism of respiratory effects of methylxanthines. *Respir Physiol* 1983; 53: 239-261.
17. Phillis JW, Kostopoulus GK, Limacher JJ. Depression of cortico-spinal cells by various purines and pyrimidines. *Can J Physiol Pharmacol* 1974; 52: 1226-1229.
18. Elridge FL, Milhor DE, Kiley JP. Respiratory effect of a long-acting analog of adenosine. *Brain Res* 1984; 301: 273-280.
19. Cunha RA. Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors (Review). *Neurochem Int* 2001; 38: 107-125.
20. Engelstein ED, Lerman BB, Somers VK, and et al. Role of arterial chemoreceptors in mediating the effects of endogenous adenosine on sympathetic nerve activity. *Circulation* 1994; 90: 2919-2926.
21. Oruç T, Terzioğlu M, Şahin G, ve ark. Response of the central respiratory control mechanism to hyperoxia and hypoxia. *Bull Europ Physiopath Resp* 1982; 18: 439-447.
22. Oruc T. The activation of the central and peripheral respiratory control mechanism in hyperoxia and hypoxia. *Bull Europ Physiopath Resp Suppl* 1982; 18: 113.
23. Terzioğlu M, Yiğit G, Oruç T. Fiziyoloji ders kitabı. Cilt II (Genişletilmiş 2. baskı), İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. İstanbul, 1993.
24. Klabunde RE. Dipyridamole inhibition of adenosine metabolism in human blood. *Eur J Pharmacol* 1983; 93: 21-26.
25. Sollevi A, Stergren J, Fagrell B, and et al. Teophylline antagonizes cardio-vascular responses to dipyridamole in man without affecting increases in plasma adenosine. *Acta Physiol Scand* 1984; 121: 165-171.
26. Runold M, Lagercrantz H, Fredholm BB. Ventilatory effect of an adenosine analogue in unanesthetized rabbits during development. *J Appl Physiol* 1986; 61: 255-259.
27. Brundege JM, Dunwiddio TV. Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system. *Advances in Pharmacol* 1997; 39: 353-391.
28. Herlenius E, Lagercrantz H. Adenosinergic modulation of the respiratory neurons in the neonatal rat brainstem in vitro. *J Physiol* 1999; 518: 159-172.
29. Kang MJ, Park MS, Shin IC, and et al. Modification of cardiovascular response of posterior hipotalamic adenosine A<sub>2</sub> receptor stimulation by adenylate cyclase, guanilate cyclase and by K(ATP) channel blockade in anesthetized rats. *Neurosci Lett* 2003; 344: 57-61.

30. Lee HH, Koh HC, Chae SL, and et al. Modification of cardiovascular responses to adenosine A1 receptor stimulation in the posterior hypothalamus of anaesthetized rats by cAMP and by GABA (B) receptor blockade. *J Auton Pharmacol* 2001; 21: 249-254.
31. Lo WC, Jan CR, Wu SN, and et al. Cardiovascular effects of nitric oxide and adenosine in the nucleus tractus solitarius of rats. *Hypertension* 1998; 32: 1034-1038.
32. Beckenbosh A, De Gioede J. Effects of brain hypoxia on ventilation. *Eur Respir J* 1988; 1: 184-190.
33. Herlenius E, Lagercrantz H, Yamamoto Y. Adenosine modulates inspiratory neurons and the respiratory pattern in the brainstem of neonatal rats. *Pediatric Research* 1997; 42: 46-53.