

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı
Danışman: Doç.Dr.Gülderen ŞAHİN

**LARİNGEAL VASKÜLARİTE VE KAS TONUSU
ÜZERİNE KARDİAK, AKCİĞER VE LARİNGEAL
RESEPTÖRLERİN REFLEKS ETKİLERİ**

111556

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

YÜKSEKÖĞRETİM
DOKÜMANTASYON

111556

Biyolog İbrahim Güner

TEŞEKKÜR

Araştırmamı gerçekleştirmemde çok yakın ve büyük ilgi gördüğüm, üstün bilimsel yeteneği, derin bilgi ve olumlu eleştirileri ile beni yönlendiren değerli hocam Sayın Doç.Dr.Gülderen Şahin'e minnet ve şükranlarımı arz ederim.

Çalışmalarına kimyasal madde bakımından destek olan Sayın Doç.Dr.Aydın Barlas'a ve Sayın Yrd.Doç.Dr.Okan Yıllar'a, ayrıca benden yardımlarını esirgemeyen Fizyoloji Anabilim Dalı hocalarım ve asistan arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Deneylerimin hazırlanmasında büyük emeği geçen Başlaborant Nezahat Özen'e, Laborant İlhan Behramoğlu'na ve diğer çalışanlara teşekkür ederim.

Ayrıca, bana burs vererek araştırmama maddi katkıda bulunan Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na teşekkür borçluyum.

SEMBOLLER

- NANC : Nonadranerjik nonkolinerjik sistem
- SLN : Superior laringeal sinir
- RLN : Rekurrent laringeal sinir
- PRLN : Pararekurrent laringeal sinir.
- SAR : Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri
- RAR : Çabuk adapte olan akciğer gerim reseptörleri.
- FRC : Fonksiyonel rezidual kapasite
- ACh : Asetilkolin
- RLv : Laringeal vasküler rezistans
- PL : İntralüminal laringeal basınç
- PPL : Laringeal arterial basınç
- EDRF : Endothelium-driven relaxing factor: Endotel türevli gevşetici faktör
- KCN : Potasyumsiyaniür

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
ARAŞTIRMANIN AMACI	28
GEREÇ VE YÖNTEM	30
BULGULAR	35
TARTIŞMA	60
ÖZET	76
SUMMARY	80
KAYNAKLAR	84
ÖZGEÇMİŞ	97

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Yukarı hava yollarının solunumsal aktivasyonuna ait çalışmalar, özellikle bunların nöromüsküler mekanizmalarının incelenmesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu mekanizma, yukarı hava yollarının düzenini devam ettirir ve solunum siklusu sırasında hava akımı direncini module eder(78,99).

Solunum yollarına doğrudan ya da kan yoluyla gelen kimsyal maddeler veya patofizyolojik koşullarda gözlenen reaksiyonlar yukarı hava yollarından, başta solunumsal cevaplar olmak üzere bronkomotor, kardiovasküler, mukosiliar ve nörolojik reflekslerin doğmasına yol açar. Yukarı hava yollarının önemli bir bölümünü oluşturan larinks, bu konuda önemli fonksiyonlara sahiptir(62,102,103).

A- LARİNK

Larinks, trakeaya açılan, vokalizasyonu sağlayan ve yabancı maddelerin inspirasyonunu önleyen muskulokartilajen bir organdır(64).

1- LARİNKİN KASLARI

Larinks, inspirasyonda rol oynayan abduktor ve ekspirasyonda rol oynayan adduktor kaslara sahiptir(90). Larinksteki kasların büyük bir kısmı inspiratuar aktiviteye sahiptir ve üst hava yolunun dilatasyonunda

veya stabilizasyonunda görev alırlar. Laringeal fonksiyonu sağlayan esas kaslar intrinsik kaslardır. Larinksin başlıca intrinsik kası posterior cricoarytenoid kasıdır ve cricothyroid kası inspirasyonda bu kasa yardımcı olur. Solunumun inspiratuar kasları ve diyafragma ile birlikte bu inspiratuar kasların aktivitesi, hipoksi ve hiperkapni tarafından arttırılır. Böylece, hiperpnöde yukarı hava yollarının tonusu değiştirilir ve genişlemesi sağlanır(65,100).

Larinksin intrinsik kaslarının gerçek anlamda olmasa bile kas içiğine benzer yapılar içerdiği gösterilmiştir. Bu yapıların, γ -efferentler içermediği de belirtilmiştir. Bununla beraber, intrinsik kaslarda spiral sonlanmalar bulunur ve tahminen proprioseptiftirler(102).

2- LARİNKİN İNNERVASYONU

Köpekte larinksin afferent innervasyonu ganglion nodozum seviyesinde vagustan ayrılan kranial laringeal sinir (superior laringeal sinir=SLN) ile sağlanırken, efferent innervasyonu kaudal laringeal sinir (recurrent laringeal sinir= RLN) ile sağlanmaktadır. Kranial laringeal sinir eksternal ve internal dala ayrılır. Eksternal dal m.cricothyroideus'a katılırken, internal dalı laringeal mukozadan vokal kıvrımlara giden lifleri içerir. İnternal dal genellikle kaudal laringeal sinirleri ile anastomozlar (ramus anastomoticus) yapar. Ayrıca, faringeal pleksustan (vagusun faringeal ramusu veya medial laringeal sinir) ayrılan sinir m.cricothyroideus'u da innerve edebilir(64).

Kaudal laringeal sinir, m.cricothyroideus haricinde larinksin bütün intrinsik kaslarının motor innervasyonunu sağlar. Bu sinir rekurrent laringeal sinirin terminal segmentidir. Bilindiği gibi rekurrent laringeal sinir, toraksta vagustan ayrılır ve bir dönüş yaparak trakea ve larinkse ulaşır(64,94).

Ayrıca, pararekurrent sinir toraks boşluğunda rekurrent sinirin kaynaklanma yerinde bu sinirden ayrılarak trakea boyunca rekurrent sinire paralel olarak seyrederek, rekurrent sinirle anastomozlar yapar ve larinksin daha zayıf motor innervasyonunu sağlar(61,94).

3- LARİNKİN FONKSİYONLARI

Larinksin solunumsal fonksiyonları, başlıca aşağı hava yollarının korunması ve hava yolu direncinin düzenlenmesidir. Laringeal hava yolunun en önemli özelliği, aşağı hava yolunun fizyolojik koşuluna ve solunumun fazına uygun olarak hızla ayarlanabilme yeteneğine sahip olmasıdır. Bu düzenleme mekanizması, akciğer ve aşağı hava yollarındaki reseptörler tarafından ve ayrıca periferik ve santral kimoreseptörler tarafından düzenlenmektedir(62,93).

Larinks, solunum siklusuna dinamik olarak duyarlıdır. Solunum siklusunun ekspirasyon fazında daralırken, inspirasyonda genişlemesinin hava yolu direncinin azaltılmasında rol oynadığı açıkça bellidir. Ayrıca, deney hayvanlarında ekspiratuar kontraksiyon esnasında ekspirasyonun devamı, ekspiratuar hacim azalma hızının ayarlanması ve ekspirasyon sonu hacmin belirlenmesinde de larinksin rol oynayabileceği gösterilmiştir(10,74). Yine hayvanlarda, hava yolu mukozasının uyarılmasının laringeal kontraksiyona sebep olduğu belirlenmiştir(90).

Laringeal kalibrasyondaki bu değişikliklerin, bütün hava yollarını koruyan önemli bir refleks faaliyet olduğu belirtilmiştir(67).

4- LARİNKSTEN DOĞAN REFLEKSLER

Laringeal yapıların uyarılmasına temel solunumsal yanıtlar apnö, öksürük ve ekspiratuar eforlardır(102).

- **Apn :** Superior laringeal sinirin (SLN) elektriksel olarak uyarılması, insan dahil pek çok türde fonksiyonel rezidual kapasite seviyesinde apnöye sebep olmaktadır(33,86). Apn n n oluŐmasında sadece frenik sinir aktivitesinin tamamen durması değil, aynı zamanda medullada inspiratuar ve ekspiratuar birimlerin inhibisyonu da etkendir(34).

Fetus ve yeni doğanlarda, SLN'in elektriksel olarak uyarılması santral inhibitör nöronları inhibe eder. Anesteziye hayvanlarda yutkunma gözlenebilir. Fakat, öksürme veya ekspiratuar eforların görülmesi olağan dıŐıdır(17,102). Benzer Şekilde laringeal mukozanın kimyasal veya mekanik iritanlar ile uyarılmasında, bu uyanların apnöye veya ekspirasyon süresinde uzamaya neden olabilmesi için, eşik değerlerinin öksürük veya ekspiratuar eforlara neden olan değerlerden daha düşük olması gereklidir(102). Apn ye neden olan kimyasal uyanlar, sigara dumanı ve amonyak gibi maddelerdir(15).

Kedilerde, larinksin % 5-10 CO₂'e maruz kalması solunumu yavaŐlatır(14,15). Lokal hipoksinin ise laringeal refleksleri etkilemediği görülmüştür(102). Boggs ve Barlett, yaptıkları çalışmada düşük Cl⁻ veya geçebilen anyonlar içeren sıvıların, SLN'de afferent deşarjı arttırarak apnöye neden olduğunu göstermişlerdir. SLN'in kesilmesiyle apn  oluŐumu engellenmiŐtir(12).

- **Öksürük:**  ks r Ğ n genel görünüŐünü açıklamak için özellikle, Korpas ve Tomori geniŐ bir inceleme yapmıŐlardır. Öksürüğün mekanik etkileri incelenilmiŐ ve öksürüğün hava yolu temizliğinde etkili olduğu bildirilmiştir(102). Larinksten doğan öksürüğün yolları trakeabronşial ağaçta-ki öksürükten farklıdır. BaŐlangıçta inspiratuar eforlar zayıftır ve laringeal mukozadaki inflamatuar deĐiŐikliklerden önemli  l de etkilenebilir(102).

Larinksin suya maruz kalması anesteziye edilmiş köpeklerde öksürük meydana getirir. Ayrıca uyanık insanlarda distile suyun aerosol , hem öksürüğe hem de bronkokonstriksiyona sebep olurken, düşük Cl⁻ içeren solüsyonlar yalnızca öksürüğe neden olurlar. Burada, düşük Cl⁻ içeren

solüsyonların veya diğer uyarıların module olmamış laringeal reseptörleri uyardığı düşünülmektedir. Laringeal yüzeyin iyonik kompozisyonunun değişmesiyle, laringeal sinir sonlanmalarının uyarıldığı ve öksürük refleksinin başlatıldığı ileri sürülmektedir(80).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, derin inspirasyondan önceki bir öksürüğün yalnızca mekaniksel olarak değil, aynı zamanda pulmoner gerim reseptörlerinin aktivasyonu ve santral sinir sisteminin fasilitasyonuyla da ekspiratuar eforu arttırdığı ileri sürülmüştür(32,85).

- *Ekspirasyon refleksi*: Ses tellerinin mekaniksel uyarılması öksürüğe neden olmaz, onun yerine ekspirasyon refleksi adı verilen geçici bir ekspiratuar efora sebep olur. Bu refleksin fonksiyonu, yabancı maddelerin alt solunum sistemine girişini önlemektir. Ekspirasyon refleksi, inspirasyon hariç, öksürük veya apnö tarafından takip edilen kısa bir ekspiratuar efordan oluşmaktadır. Ekspirasyon refleksi sırasında solunumsal fazın herhangi bir kısmı kesilir. Laringeal öksürük refleksinden farklı bir refleks görülür(102).

Ekspirasyon refleksi, özellikle anesteziye edilmemiş kedilerde kuvvetlidir. Bu refleks, insanların da dahil olduğu çoğu memeli türlerinde görülür ve ses kıvrımlarının patolojik durumlarında kuvvetli olarak etkilenebilmektedir. Ekspirasyon refleksi, aspirasyon pnömonisi gibi koşulların engellenmesinde önemli olabilir(102).

5- LARİNKSTEKİ SİNİRSEL SONLANMALAR VE LARİNGEAL RESEPTÖRLER

Larinks epitelinde ve epitel altında sinir sonlanmalarının çeşitli tipleri histolojik olarak tanımlanmıştır(102). Bunların bazıları özelleşmiş yapılardır. Bunlar epiglottis çevresinde lokalize olan, tat tomurcuklarına benzeyen veya submukozada küçük kapsülsüz sonlanmalara sahip yapılardır(12,35). Laringeal reseptörlerin, larinks kartilajlarının birleşme yerinde, fibröz kapsüllerde ve intrinsik kasların tendonla bağlanma yerlerinde

lokalize oldukları belirlenmiştir(44). Pek çok araştırmacı, mukoza ve submukozada miyelinli ya da miyelinsiz serbest sinir uçlarının çok sık bir şekilde bulunabileceğini göstermiştir(30). Posterior supraglottik bölgede yoğun olan bu serbest sinir pleksusları liflerini SLN'e gönderirler. İnfraglottik alan daha az korpusküler sonlanmalara sahiptir ve afferent lifleri RLN yoluyla iletilmektedir(91).

Larinkste genel olarak iki tip reseptör deşarjı gösterilmiştir. Birincisi, yavaş adapte olan aktivite; sıklıkla istirahatte tonik deşarj, ikincisi ise deformasyonun devamı için, hızlı adapte olan cevaplar şeklindedir. Reseptörlerin ikinci grubunun, özellikle kimyasal iritanlara duyarlı olduğu gösterilmiş ve öksürükten sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Boushey ve arkadaşları, reseptörleri sırasıyla tip-1 ve tip-2 reseptörleri olarak sınıflandırmışlardır(16).

Storey ve arkadaşları ise 5 tip reseptör tanımlamışlardır(89).

1- Proprioseptif; muhtemelen laringeal dokuda derinlerde yerleşmiştir. Kaslar ve kirişlerle ilgilidir.

2- Basınç reseptörleri

3- Deği reseptörleri; muhtemelen mukozada çok yüzeysel olarak bulunur.

4- Su reseptörleri; distile su ile aktive edilir.

5- Hibrit birimler

En son John Widdicombe tarafından yapılan sınıflama, bu konudaki tartışmaları oldukça azaltmıştır. Bu sınıflama mekanoduysal sonlanmalar, iritan duyar sonlanmalar, kimyasal sonlanmalar ve diğer laringeal sonlanmalar şeklindedir(102).

5.1. MEKONODUYSAL SONLANMALAR

Sant' Ambrogio ve arkadaşları, köpekde mekanoduysal sonlanmaların mekanik etkenlere verdiği cevaplara göre larinkste 3 grup reseptörün lokalize olduğunu açıklamışlardır(82).

Basınç reseptörleri

- Negatif basınç reseptörleri
- Pozitif basınç reseptörleri

Yürütücü (Drive) reseptörler

Soğuk/Akış reseptörleri

5.1.1. Basınç reseptörleri: Bu reseptörler, sonlanmaların en yaygın kısmını oluştururlar (% 64). Basınç reseptörlerinin % 65'i en yüksek deşarjı inspirasyon sırasında göstererek, öpneik solunumda aktive olurlar(59,82). Çoğunlukla ya negatif veya pozitif transmural basınç ile uyarılırlar(81). Ancak, laringeal distansiyondan (% 16) çok yukarı hava yolu obstruksiyonu (% 84) ile oluşturulan negatif (kollabe edici) laringeal basınca duyarlıdırlar(39). Çok az bir kısmı ise her iki basınca karşı duyarlıdırlar(81).

Bunların deşarjlarının düzenli olması ve uzun bir süre için sabit bir deşarj hızını devam ettirebilmeleri, yavaş adapte olan reseptörler sınıfına dahil edilmesinde etken olmuştur(81).

Negatif basınç reseptörleri, pozitif basınç ile karşılaştıklarında çabuk adapte olan reseptörlerin karakteristik özelliğini gösterirler. Yavaş ve hızlı deşarjın aynı anda var olması, devam eden uyarılara karşı larinks içinde özel bir mekanik düzenlemeyi düşündürmektedir. Bu özellik, diğer hava yolu mekanoreseptörleri için hiçbir zaman anlatılmamıştır. Bu sonlanmalar, basınçta meydana gelen değişikliklere cevap vermeye dinamik olarak duyarlıdırlar. Bunların adaptasyon hızı, dinamik duyarlılığın bir yansımasıdır. Bu özellik, onları trakeabronşial yavaş adapte olan reseptörlere benzetir(81).

Genellikle basınç reseptörleri, sıfır transmural basınçta aktive olurlar ve düşük hacimlerde yüksek olan basınca cevapları artar. Apnöde bu reseptörlerin bir rolü olduğu ileri sürülmektedir. Bu reseptörlerin, obstrüktif uyku apnösü gibi bazı patofizyolojik koşullarda bir rol oynadığı ve bu nedenle yukarı hava yollarında geçici olarak, büyük kollabe edici basınçın bulunduğu düşünülmektedir(59).

5.1.2 Yürütücü (Drive) reseptörler: Yürütücü (Drive) reseptörlerin genellikle kontraktıl lifler ile birlikte paralel olarak intrinsik laringeal kasın içinde buldukları gösterilmiştir. Yalnızca kasın pasif olarak uzanması ile uyarılırlar. Kas lifleri ile paralel olarak buldukları için, iğ benzeri kas reseptörleri olarak da tanımlanmıştır(56). Bu reseptörlerin % 20'sinin uyarılması, yukarı hava yolu düz kas kontraksiyonuna bağımlıdır(82,83).

Yürütücü (Drive) reseptörlerin, daha çok inspirasyonda fazik olarak uyarılması, larinksin veya üst trakeanın motor liflerinin bloke olmasıyla engellenir. Bu reseptörlerin % 80'i, larinksin esas inspiratuar intrinsik kası olan posterior cricoarytenoid kasın aktivitesini takip eder. Yürütücü (Drive) reseptörlerin SO_2 ile bloke edilmeleri, basınç reseptörlerine göre daha zayıftır. Bunun nedeni, yürütücü reseptörlerin daha derinde lokalize olması ile açıklanmaktadır(89).

5.1.3. Soğuk/Akış reseptörleri: Köpeklerde, laringeal mekanoreseptörlerin % 15'i inspiratuar akışa cevap vermektedir(102). Bu sonlanmaların soğuğa cevap verdikleri ve bunların sadece soğuk hava akışına veya soğuk bir etkene duyarlı oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle soğuk reseptörleri olarak adlandırılmışlardır(84). Bu reseptörler, 10 s gibi kısa süre içinde devamlı bir uyarana adapte olabilirler. Basınç ve yürütücü (Drive) reseptörlerden daha küçük çaplı liflerle innerve olurlar(16).

5.2. İRRİTAN-DUYAR SONLANMALAR

İrritan gazlar ve aerosollerin büyük bir kısmının, laringeal reseptörleri uyardığı SLN'den tek lif potansiyel kayıtları yapılarak gösterilmiştir. Etkili uyaranlar olarak amonyak, SO₂, sigara dumanı, % 10-30 CO₂ ve mekanik deformasyon kabul edilmektedir(16).

Bu reseptörler, Boushey ve arkadaşları tarafından tip-1 olarak isimlendirilmiştir(16). Devam eden mekanik deformasyona karşı düzensiz bir deşarj göstererek çabuk adapte olurlar. Benzer model, öksürük ve irritanların oluşturduğu reflekslerden sorumlu olduğu düşünülen, aşağı hava yolu reseptörlerinde de görülür(79). Bu durum, laringeal reseptörlerin benzer bir refleks etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir(102).

5.3. KİMYASAL SONLANMALAR

Suyun, kedi ve tavşanlarda SLN'deki afferent lifler aracılığı ile laringeal reseptörleri uyardığı bilinmektedir(14,89). Reseptörlerin çoğu aynı zamanda, hızlı adapte olan bir cevapla mekanoduyardır. Bogs ve Bartlett, köpek yavrularında yaygın olarak yaptıkları çalışmalarında, bu reseptörlerin suyun düşük ozmolaritesinden ziyade, özellikle Cl⁻ gibi geçebilen anyonların eksikliğine cevap verdiklerini göstermişlerdir(12). Diğer bir şekilde, su ve hipoozmolar çözeltilerin Cl⁻ eksikliğinden dolayı reseptör aktivitesini uyarırlar. Ayrıca, eğer izoosmolar ve hipoozmolar çözeltilerin Cl⁻ konsantrasyonu, normal fizyolojik değerinden düşük ise aynı etkiyi gösterirler(102).

5.4. DİĞER LARİNGEAL SONLAMALAR

Dejenerasyon çalışmaları yapılarak SLN'de larinksten kaynaklanan miyelinsiz afferent liflerin varlığı gösterilmiştir. Fakat, liflerden potansiyel kayıtları çok fazla çalışılmamıştır. Ayrıca, kedinin ganglion nodozum'undan tek-birim kaydı yapılarak bu sonlanmaların varlığı tanımlanmıştır(102). Bu sonlanmaların refleks rolü, akciğer ve aşağı solunum yollarında lokalize olan C-liflerinin etkileri gibi önemli olabilir(79).

Larinksin intrinsik kasının gerilmesi RLN'de deşarj frekansını arttırır. Bu cevabın kas reseptörlerinden geldiği ileri sürölmektedir. Benzer şekilde, SLN'deki deşarjlar kaydedilmiş ve bunların laringeal kiriş reseptörlerinin uyarılması ile oluştuğu düşünölmüştür(102).

B- TRAKEABRONŞİAL DOLAŞIM

1- TRAKEABRONŞİAL VASKÖLARİTENİN YAPISI VE FONKSİYONU

Trakeabronşial dolaşım, sistemik dolaşımın bir bölümünü oluşturmaktadır. Bronő, aşağı veya kaudal trakea aortadan ayrılan damarlar tarafından, üst veya kranial trakea ve larinksin dolaőımı arteria carotis communis'ten ayrılan superior laringeal arterler tarafından sağlanmaktadır. Ayrıca, arteria carotis communis'ten ayrılan superior tiroid arterinin larinksi besleyen kolu, laringeal bölgede bu arter ile anastomozlar yapmaktadır. Ayrıca, sağ ve sol tarafta larinksi besleyen damarlar arasında da anastomozlar vardır(93,99).

Trakeabronşial ağaç, submukozanın daha derin damarlarına bir pleksüs aracılığı ile bağlanan geniő bir subepitelial kapiller ađ sistemine sahiptir(103).

Trakeabronşial ağacın innervasyonu kolinerjik, adrenerjik ve peptiderjik sinirler ile sağlanmaktadır(7,55). Yani, trakeabronşial dolaşım sempatik, parasempatik ve duysal nöral kontrol altındadır. Şekil 1'de trakeabronşial dolaşımın üç tip innervasyonu bir arada ve Őematik olarak gösterilmektedir. Trakeabronşial dolaşım akciğerlerden, kalpten ve periferik kimoreseptörlerden doğan refleksler tarafından modifiye edilirler(31,95,96).

Hava yollarındaki çeşitli hücreler tarafından salınan büyük sayıdaki nöral olmayan mediatörler, özellikle hava yolu kan akımının regöülasyonunda önemli olabilir(31).

Trakeabronşial dolaşım, dolaşımın sağlandığı bölgeleri beslemesi şeklinde bilinen fonksiyonuna ilave olarak, solunum yollarının düz kasının tonusu veya sekresyon işleviyle, solunum yollarının kuruması veya soğuması halinde, bir ısı rezervuarı olarak solunum yollarını koruyucu rol oynadıkları da gösterilmiştir(38,103).

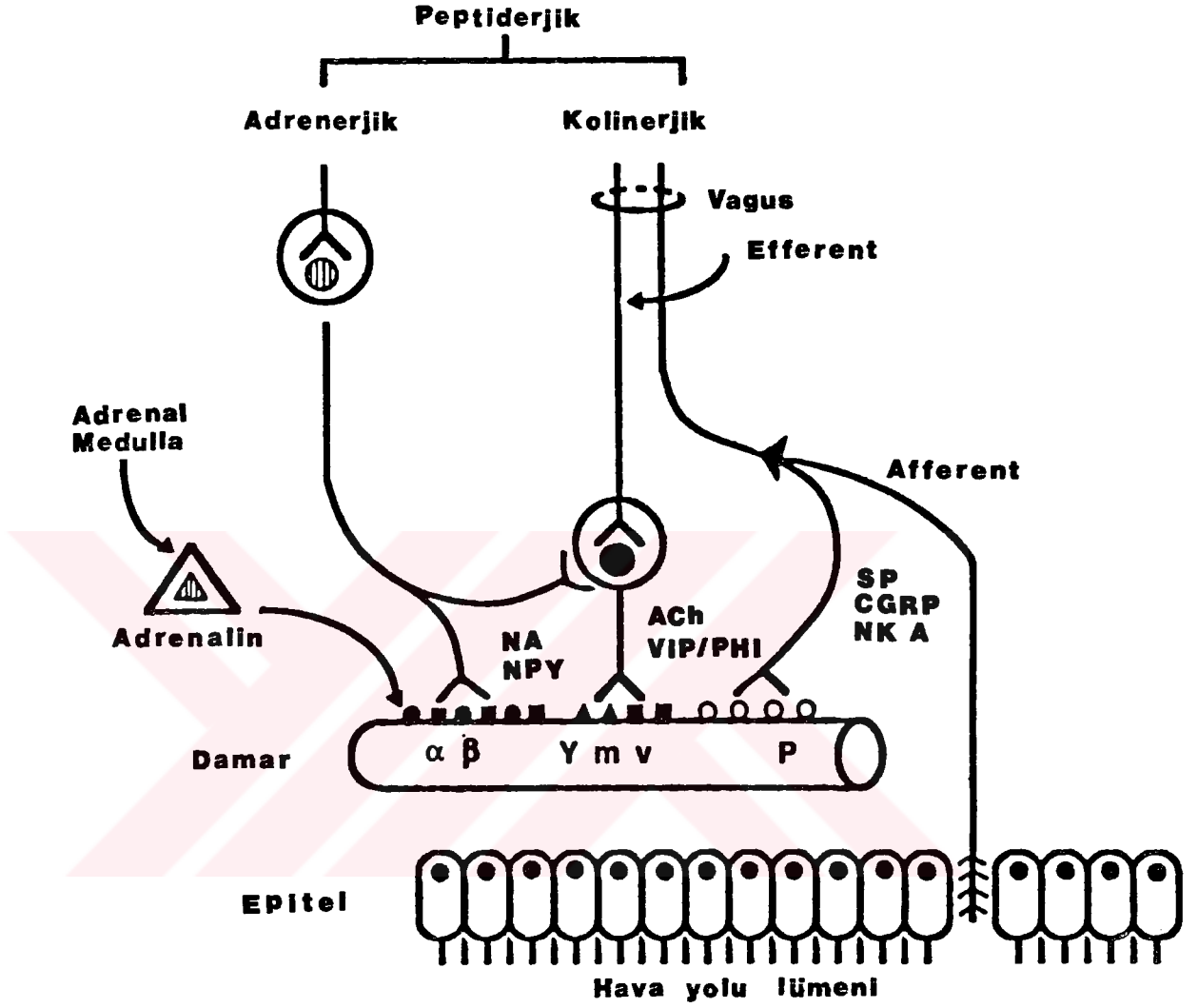
Trakeabronşial sinüsler, kan ile iyice dolmuş olsalar bile hava akışını etkilemezler(103). Bununla beraber, trakeabronşial dolaşımın arterial kısmının kan akışı, solunum yolu mekaniğinde farklı bir rol oynayabilir. Hiperemi, kan birikimi ve sertleşmeye yol açması nedeniyle solunum yolu direncini arttırabilir ve özellikle daha distal bronşlara etki ederek kompliansı bozabilir(55).

2- TRAKEABRONŞIAL VASKÜLARİTENİN İNNERVASYONU

2.1. KOLİNERJİK SİSTEM

Solunum yollarının kolinerjik innervasyonunun, solunum yolu kalibrasyonu ve mukus bezlerinin fonksiyonlarının kontrolü üzerinde önemli rolleri olduğu bilinmesine karşın, vaskülaritenin kontrolündeki rolü daha az bilinmektedir(3,6).

Parasempatik sinirlerin elektriksel stimülasyonunun kedi, köpek ve domuzda, nazal ve trakeal vazodilatasyonlara sebep olduğu gösterilmiştir. Ayrıca köpek ve domuzda, bronşial vazodilatasyonun da oluştuğu belirtilmiştir(46). Bu vasküler cevaplar, kısmen atropin tarafından bloke edilebilir(78). Bu sonuç, muskarinik reseptörlerin alt gruplarının stimülasyonu ve asetilkolin salınmasından başka mekanizmaların da aracı olabileceğini düşündürmektedir(2).



Şekil 1 . Trakeabronşial vaskülaritenin innervasyonunun şeması (31).

Reseptör işaretleri: α : alfa, β : beta, Y: nöropeptid Y; m: muskarinik; v: vazoaktif intestinal polipeptid; P: P maddesi; NA: noradrenalin; NPY: nöropeptid Y; ACh: asetilkolin; VIP: vazoaktif intestinal polipeptid; PHI: peptid histidin izolösin; SP: P maddesi; CGRP: caltsitonin gene-relate peptide (kalsitonin geni ile ilgili peptid); NKA:nö-rokinin A.

Şahin ve arkadaşları köpeklerde yaptıkları bir çalışmada, RLN'in santral ucunun (afferent) uyarılmasında (10V, 10 Hz, 0.2 ms) laringeal vasküler rezistans ve intralüminal laringeal basınçta azalmalar gözlemişlerdir. Bu şekilde, parasempatik ve sempatik lifler içeren RLN'de parasempatik tonusun hakim olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, SLN'in perifer ucunun uyarılmasında yine laringeal vazodilatasyon gözlenmiştir. Bu şekilde SLN'in efferent parasempatik lifler de içerebileceği ileri sürülmüştür(94).

Şahin ve arkadaşları trakeal vaskülarite üzerine yaptıkları bir çalışmada, vagusun gerek intakt gerekse santral ucunun uyarılmasında (20V, 10 Hz, 1 ms) asimetric trakeal vazokonstriksiyon, hipertansiyon ve trakeal düz kas tonusunda artış gözlemişlerdir. Laringeal sinirlerin kesilmesinden sonra (SLN, RLN, PRLN) vagusun santral ucunun uyarılmasında, yine asimetric vazokonstriksiyon elde edilmiştir. Servikal vagal afferent liflerin uyarılmalarının oluşturduğu asimetric trakeal vazokonstriksiyonun, laringeal sinirler aracılığı ile oluşmadığını belki de uyarılma sırasında nöropeptidlerin salınmasıyla meydana geldiğini ileri sürmüşlerdir(97). Aynı araştırmacılar, göğüste kardiyak sinirleri içeren sol üst vagusun (rostral) uyarılmasında yine trakeal vazokonstriksiyon, hipertansiyon ve kas tonusunda artış gözlemişlerdir. Bilateral vagotomiden sonra vasküler ve kassal cevaplar azalmış olarak gözlenmiştir. Buna karşın, sol aşağı vagusun aortik ark seviyesinde uyarılmasında bilateral trakeal vazodilatasyon, hipotansiyon ve kas tonusunda artış şeklinde, beklenen parasempatik cevaplar gözlenmiştir. Araştırmacılar, servikal ve rostral vagal uyarılmanın oluşturduğu trakeal vazokonstriksiyona, göğüsteki yüksek ana trunkusa (kranial olarak) ulaşan vagal liflerin uyarılmalarının neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir(97).

Bronşial dolaşımdan farklı olarak pulmoner dolaşım ile anastomozlar yapmayan, sistemik venlere direne olan trakeal dolaşım ve laringeal dolaşımda, SLN veya vagusun kesilmesinin sükun trakeal ve laringeal vasküler direnç üzerinde etkisiz olduğu ve bu nedenle anlamlı bir istirahat kolinerjik tonusunun olmadığı ileri sürülmektedir(46,94,99).

Metakolin ve asetilkolin gibi kolinerjik agonistlerin vaskülarite üzerindeki etkileri verilme şekillerine göre değişmektedir. Metakolin ve asetilkolin, intravasküler olarak verildiği zaman bronşial ve trakeal vasküler direnci azaltır(31,36,47,50). Bu maddelerin laringeal vasküler rezistans üzerindeki etkileri henüz çalışılmamıştır.

Asetilkolin'in intraarterial injeksiyonunda, yapay olarak perfüze edilmiş köpekte doza bağlı olarak trakeal vazodilatasyon ve bronşial kan akışında artış oluşturduğu görülmüştür(2,57).

İmmunohistokimyasal çalışmalar, kolinerjik sinirlerin düz kas ve bronşial bezlerde lokalize olmasına karşın, bazı türlerde bronşial kan damarlarının çevresinde bulunduğunu ve kolinoreseptörlerin mevcut olduğunu ima etmektedirler. Bununla beraber kolinerjik liflerin sıklığının, sempatik liflerden daha çok olduğu da belirtilmektedir(49,75).

2.2. ADRENERJİK SİSTEM

Solunum yollarının sempatik innervasyonunun sıklığı türler arasında farklılık gösterir. Adrenerjik sinirler, insanlarda seyrek olarak bronşial düz kası innerve ederler ve bronşial damar ile yakın ilişkide bulunurlar(49,70). Kedilerde ise yoğun bir innervasyon mevcuttur(87). Adrenerjik sinirler kan damarları ile yakın bir ilişkide bulduklarından, adrenerjik sistemin trakeabronşial vaskülaritenin kontrolünde önemli bir role sahip olması beklenmekte ve bu konuda birçok fizyolojik çalışmalar yapılmaktadır(31).

Şahin ve arkadaşları, köpekte göğüste sol tarafta stellat ganglion'a giren sempatik lifleri uyardıklarında (20V, 10Hz, 1ms) asimetrik trakeal vazokonstriksiyon, hipertansiyon ve trakeal kas tonusunun azaldığını gözlemişlerdir. Bilateral vagotomiden sonra trakeal vazomotor cevapların yarı yarıya azaldığını, kan basıncının daha çok arttığını, intratrakeal basınçtaki azalmanın ortadan kalktığını saptamışlardır. Bu sonuçlara göre, trakeal vaskülaritenin tonusunda sempatik innervasyonun da etken olduğunu bildirmişlerdir(97).

Sempatik sinirlerin uyarılması, nazal ve bronşial vasküler yataklarda vasküler direnci artırır, kan akımını azaltır(46,48,53,58). Bronşial arterial akış ve muhtemelen bronşial venöz akış, bronkopulmoner anastomatik kan akışının artması esnasında azalır(57). Bu cevaplar, sempatik sinirlerden salınan adrenerjik ve noradrenerjik mediatörlerin etkisinden dolayı olabilir(78).

Trakeabronşial kan damarlarındaki adreno reseptörlerin tipleri üzerinde yapılmış yeterli otoradyografik çalışmalar yoktur. Pulmoner kan damarlarında α_1 -reseptörler, β -reseptörleri ve bunların alt gruplarından sayıca çok daha fazla görülebilir(8,26).

Pek çok çalışmada, fenilefrin gibi α -adreno reseptör agonisti verilmesinin bronşial ve trakeal dolaşımda akımı azalttığı veya vasküler direnci arttırdığı gösterilmiştir(18,47,50,72). Ayrıca, adrenalin veya noradrenalin verildiğinde bronşial ve trakeal vasküler rezistansta görülen artışın, α -reseptör agonisti olan fentolamin ile ortadan kaldırıldığı da gösterilmiştir(18,39).

Sükun trakeabronşial vasküler tonusun sempatik kontrol altında olup olmadığı açık değildir. Baile ve arkadaşları, sükun bronşial kan akımı üzerine α ve β -reseptör blokajının hiçbir etkisinin olmadığını, bu nedenle sükun adrenerjik vazokonstriktör veya vazodilatör tonusun mevcut olmadığını ileri sürmüşlerdir(3).

Laitinen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada bir β_2 -agonisti olan salbutamol, köpeğin yapay olarak perfüze edilmiş trakeal dolaşımına intraarterial olarak verildiğinde, trakeal vazodilatasyona neden olduğu gösterilmiştir(48).

Sistemik dolaşımda ve akciğerlerde çok düşük konsantrasyonlarda bulunan dopamin'in, trakeabronşial dolaşım üzerine olan etkilerini gösteren çalışmalar mevcut değildir(78).

2.3. PEPTİDERJİK SİSTEM

Yeni çalışmalar, peptiderjik sinirlerin trakeabronşial dolaşımın sinirsel regülasyonunun sağlanmasında çok önemli olabileceğini ileri sürmektedir(46,48,73).

Köpeklerin yapay olarak perfüze edilen trakeal dolaşımında, vagusun santral ucunun uyarılmasında trakeanın tüm afferent ve efferent innervasyonu kesildiği halde, hala trakeal vasküler dirençte artış gözlenmiştir. α -reseptör agonistleri olan fentolamin, mesilat ve timoksamin injeksiyonundan sonra uyaran tekrar edildiğinde yine trakeal vazokonstriksiyon saptanmıştır(97).

Diğer bir çalışmada, köpeklerde larinks yapay olarak perfüze edilmiş ve larinksin afferent siniri olan SLN'in santral ucunun uyarılmasında gözlenen laringeal vazokonstriksiyon, Pavulon (Pancronium Bromide) 0.06-0.1 mg⁻¹ injeksiyonundan sonra da etkilenmemiş ve yine laringeal vazokonstriksiyon gözlenmiştir(94).

Martling ve arkadaşları, kedilerde vagal stimülasyonun trakeabronşial kan akımında oluşturduğu artışın atropin'e dayanıklı olduğunu, fakat heg-sametonium verilmesiyle bu cevabın ortadan kalktığını göstermişlerdir. Bu vazodilatör yanıtların, antidromik impuls uyarılmasından olabileceği düşünülmüş ve afferent sinirlerin etkilendiği ileri sürülmüştür(46).

Bütün bu bulgular, peptiderjik sistemin gözlenen bu cevaplarda etken olduğunu düşündürmektedir(78).

İmmunohistokimyasal çalışmalarla pek çok türde nöropeptid içeren sinir lifleri belirlenmiştir. Vazoaktif intestinal peptid (VIP), bronşial damarlarla ilgili parasempatik motor sinirlerde peptid histidin izolösün (PHI) ve peptid histidin metionin (PHM) ile bulunmaktadır(31). P maddesi (SP) immunoreaktif duysal sinirler, trakeal ve bronşial damarlara ilişik olarak tanımlanmış ve calsitinin gene related peptide (CGRP), nörokinin

A(NKA) ve B(NKB) ile ortak olarak bulunduğu ileri sürülmüştür. Nöropeptid Y (NPY)'nin immunoreaktif sinir hücre gövdeleri, sempatik ganglionlarda bulunur. NPY'nin, sempatik hücre gövdeleri ve liflerinde noradrenalin ile birlikte bulunduğu ileri sürülmektedir(31).

NPY ve bombesin vazokonstriktördürler ve NPY'nin etkisi uzun sürelidir(47,77). NPY içeren sinir lifleri, trakeabronşial kan damarlarına yakın bölgelerde belirlendiği için NPY'nin sempatik sinir uyarılmasının etkilerini ve noradrenalin salınmasını ayarlamada önemli olabileceği sanılmaktadır(31).

Ayrıca, duysal nöropeptid içeren lifler solunum yolu epiteli altındaki damarların en sık bulunduğu yerlerde bol miktarda ve büyük damarların düz kasında bulunmaktadır(78).

Vazodilatör peptidler en kuvvetliden en düşük etkiliye doğru sıralanırsa, NKA > VIP > SP > CGRP > PHI (insanda PHM) olarak bilinirler. Özellikle CGRP'nin etkisi uzun sürelidir(73).

Köpeğin yapay olarak perfüze edilmiş trakeal dolaşımına intraarterial olarak CGRP injekte edildiğinde, doza bağlı olarak trakeal vazodilatasyon oluşturduğu gösterilmiştir(77).

Domuzlarda yapılan başka bir çalışmada da SP, VIP, PHI, CGRP ve kapsaisin'in, trakeabronşial vazodilatasyonlara sebep olduğu gösterilmiştir(9). Bunlardan en güçlü olanı SP dir. Ayrıca, köpeklerde NKA, SP ve CGRP in vitro bronşial arter düz kasını gevşetirler(63). Köpeğin izole bronşial arterlerinde takikininlerin etki güçleri sırayla, SP > NKA > NKB şeklinde olduğu belirtilmektedir(78).

Asetilkolin, noradrenalin, SP, NKA, NKB, CGRP ve VIP vasküler endotelden sekonder olarak salınan faktörler tarafından, sistemik damarların düz kasları üzerine gevşetici bir etki gösterirler. EDRF (endothelium-derived relaxing factor) ve polifenolik antioksidant inhibitörü olan

gossypol intraarterial olarak verildiğinde, metakolin'in oluşturduğu vazodilatasyonun hemen hemen ortadan kalktığı gösterilmiştir. ACh ve SP gibi nörotransmitörlerin sadece sinir dokusundan değil, ayrıca vasküler endotel hücrelerde de sentezlendiği ima edilmektedir. Nörotransmitörler, hipoksi gibi özel streslerin uyarısıyla bu endotelial depolardan salınırlar ve endotelial reseptörleri uyararak EDRF salınmasına yol açarlar(78).

Peptiderjik sistem kan akımındaki artışları, ya nörotransmitörleri VIP veya PHI/PHM olabilen post ganglionik efferent sinir transmisyonları ile ya da nörotransmitörleri takikininler olan duysal afferent liflerin, akson refleks aktivasyonu ile oluşturabilir(31).

Bununla beraber, nöropeptidlerin etkileri verilme şekline bağlı olabilir veya türler arasında farklılık gösterebilir(31).

3- TRAKEABRONŞİYAL VASKÜLARİTENİN REFLEKS KONTROLÜ

Trakeabronşiyal ve nazal vaskülariteler refleks kontrol altında bulunmaktadır(54,96,99).

Şahin ve arkadaşları, suni olarak soluyan köpeklerde göğüste sol kardiyak sinirlerin uyarılmasında (10 V, 10 Hz, 1ms) her iki tarafta trakeal vazokonstriksiyon, sistemik kan basıncı ve trakeal kas tonusunda artış gözlemişlerdir. Bilateral servikal vagotomiden sonra sol kardiyak sinirlerin uyarılmasında, trakeal vazokonstriksiyonun ve kassal cevabın ortadan kalktığını, kan basıncının ise yine arttığını bildirmişlerdir. Bu şekilde, trakeal ve kassal cevabın refleks olarak oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Bu kardiyak sinirler, hem glomus aorticum'dan hem de kardiyak reseptörlerden lifler içerdiği için, glomus kimoreseptörlerinin trakeal vaskülarite üzerindeki etkisi intravenöz KCN ile test edilmiş ve bunların uyarılmalarının trakeal vazokonstriksiyon oluşturduğu görülmüştür(97).

Yapılan diğler bir çalışmada, paralizel köpeklerde glomus caroticum kimoreseptörlerin intraarterial KCN ile uyarılmalarında trakeal vasküler rezistans, kan basıncı ve trakeal kas tonusunun belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir(97). Bu cevapların bilateral vagotomiden sonra azaldığını, glomus caroticum'un denervasyonundan sonra ise ortadan kalktığını gözlemişlerdir. Araştırıcılar, her iki çalışmanın sonuçlarına dayanarak glomus aorticum'un trakeal vaskülarite üzerindeki refleks etkisinin, glomus caroticum'un refleks etkisinden daha kuvvetli olduğunu saptamışlardır(97).

Hipoksi ve hiperkapninin trakeal ve laringeal vaskülarite üzerinde refleks etkileri vardır(93). Köpeklerin (% 10 O₂-% 90 N₂)'lik hipoksik gaz karışımı solumalarında trakeal vazokonstriksiyon, hipertansiyon ve trakeal kas kontraksiyonu gözlenmiştir. Vagotomi vasküler cevapları etkilemezken kassal cevabı ortadan kaldırmıştır. Buna karşın, glomus caroticum'un denervasyonundan sonra (vaguslar intakt) hipoksiye karşı vasküler ve kassal cevaplar yine gözlenmiştir. Köpeklerin (% 8 CO₂ - % 92 hava)'lık hiperkapnik gaz karışımı solumalarında yine trakeal vazokonstriksiyon, hipertansiyon ve trakeal kas kontraksiyonu saptanmıştır. Bilateral vagotomi yalnızca kassal cevabı azaltmıştır. Trakeal vasküler yatak, lokal hipoksik ve hiperkapnik kanla perfüze edildiğinde trakeal vaskülariteyi etkilemediği grlmştir(93).

Hipoksi ve hiperkapni, laringeal vaskülarite üzerinde de refleks etkilere sahiptir. Kpeklrin hipoksik ve hiperkapnik gaz karışımları (% 10 O₂ - % 90 N₂; % 8 CO₂ - % 92 hava) solumalarında laringeal vasküler rezistans artarken, intralüminal laringeal basıncın azaldığı gözlenmiştir. Periferik kimodenervasyon, hipoksiye ve hiperkapniye karşı oluşan laringeal vasküler cevabı etkilemezken, hipoksiye karşı oluşan intralüminal basınçtaki azalmayı ortadan kaldırmıştır(93).

Yapılan trakeal ve laringeal vaskülarite çalışmalarında periferik kimoreseptörlerin özellikle laringeal kas tonusunun ayarlanmasında önemli olduğu, hipoksi ve hiperkapniye verilen vasküler cevapların periferik ve vagal inputlardan bağımsız olarak merkezsiz bir mekanizma ile düzenlendiği sonucuna varılmıştır(93).

Köpeklerde, akciğer ve kardiyak C-lif reseptörlerinin uyarılmaları trakeal ve nazal vazodilatasyonlar oluşturmaktadır. Buna karşın, yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin uyarılmalarının trakeal ve nazal vaskülarite üzerinde belirgin bir etkisi görülmezken, trakeabronşial düz kası gevşettiği saptanmıştır(54,96). Ayrıca, arteria carotis communis'in oklüzyonu ile sinus caroticus baroreseptörleri uyarıldığında, uygulanan deney koşullarında trakeal vasküler rezistansın etkilenmediği görülmüştür(96).

Superior laringeal sinir veya vagus sinirinin uyarılması trakeal vasküler rezistansın, uyarılan tarafta daha fazla olmak üzere asimetrik cevap oluşturmaktadır. Bu refleks asimetrik cevabın fonksiyonel anlamlılığı bilinmemektedir(97).

Periferik ve belkide santral kimoreseptörlerin uyarılmaları nazal ve trakeal vazokonstriksiyonlara neden olurken, bronşial dolaşım üzerinde vazokonstriksiyon ve vazodilatasyonların görüldüğü değişik etkiler oluşturmaktadır(4,28,96).

C- HAVA YOLU VE AKCİĞER RESEPTÖRLERİ

Vagus siniri ile yapılan çalışmalar akciğerlerde 3 ana grup akciğer reseptörlerinin varlığını ortaya koymuştur; yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR), çabuk adapte olan "irritan" akciğer gerim reseptörleri (RAR) ve C-lif reseptörleri. Benzer tip reseptörler lokalizasyonlarına bağlı olarak farklı refleks etkilere sahip olabilirler. Son zamanlarda 4. tip reseptörlerin varlığı da ortaya koyulmuş ve nöroepitelial cisimcikler olarak adlandırılmışlardır. Bu reseptörlerle ilgili yeterli fizyolojik çalışma bulunmamaktadır(37,101).

1- YAVAŞ ADAPTE OLAN AKCİĞER GERİM RESEPTÖRLERİ (SAR)

Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri, ekstrapulmoner ve büyük intrapulmoner düz kas hücreleri arasında lokalize olmaktadır(101). Bu reseptörlerin afferent innervasyonları, vagusun A α ve A β grubu miyelinli lifleri ile sağlanmaktadır(79).

Bunlar, inflasyon sırasında deşarj yaparlar ve hava yolu duvarlarının gerilmesine yavaş adapte olurlar. Hava yollarının kollapsı bu reseptörleri ya inhibe eder ya da eksite eder. Bir çoğu, genellikle fonksiyonel rezidual kapasite seviyesinde tonik olarak aktive olurlar. SAR'nin aktiviteleri, bu reseptörleri çevreleyen düz kasların kontraksiyonu ile yükselir(101).

Köpeklerde, SAR'nin % 40'ı genellikle düşük eşik değere sahiptir. 10 cm H₂O'luk gerilme basıncında maksimum frekansa ulaşırlar. Ortalama, saniyede 40 impuls oluştururlar ve ekstrapulmonerdirler. Tip I reseptörleri olarak adlandırılırlar. SAR'nin diğer bir türü ise, yüksek eşik değere sahiptir ve 30 cm H₂O'luk gerilme basıncına ulaşınacaya kadar maksimum frekansa ulaşmazlar. Ortalama, saniyede 90 impuls oluştururlar. Bunlar intrapulmoner reseptörlerdir. Tip II reseptörleri olarak adlandırılırlar(24). Statik inflasyon sırasında, bu reseptörlerin farklılığı önemli değildir. Tip II reseptörleri (intrapulmoner) inspirasyon zamanını sınırlamada önemli bir role sahiptir(24).

Her ne kadar SAR mekanosensitif iseler de, bazı endojen kimyasallara karşı da duyarlıdırlar. Bu reseptörler Hering-Breuer refleksinden sorumludurlar. İnspirasyonda inhibitör kasları inhibe ederler. Aynı zamanda, ekspirasyon süresini uzatırlar(62,101). Eksperimental hayvanlarda solunum tipini kontrol ederler. Diğer refleks etkileri, trakeabronşial kasın gevşemesi ve kardioakselerasyondur. Her ne kadar patolojik koşullarda bu reseptörler solunum tipini etkileyebilirler ise de esas etkileri fizyolojiktir(101).

Şahin ve arkadaşları, köpeklerde 5-10 cm H₂O'luk akciğer inflasyonu ile yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin uyarılmasının, trakeal vasküler direnci etkilemediğini göstermişlerdir(96). Deffebach akciğer inflasyonunun bronşial kan akışını azalttığını, bronşial vasküler direnci ise arttırdığını saptamış ve bu etkilerin bronkopulmoner anastomotik damarların sıkıştırılması ve gerilmesinden dolayı olabileceğini bildirmiştir(29). Ayrıca, akciğer inflasyonunun sempatik efferentlerin aktivasyonunda ve sistemik vasküler dirençte azalma oluşturduğu saptanmış, akciğer inflasyon refleksinin afferent yollarının vagus sinirinde bulunan gerim reseptörlerine bağlı olduğu bildirilmiştir(19).

Sabit akciğer inflasyonu, ekspirasyon süresinde uzamaya neden olduğu için solunum frekansında artmaya neden olur(21,43). Sürekli akciğer inflasyonu, laringeal hava yolu direncinde tonik bir azalmaya neden olur. Bu da akciğerlerin boşalmasını kolaylaştırır(62).

Ekspirasyonun başlangıcında SAR'nin aktivasyonu nöral aktiviteleri inhibe eder. Ekspirasyonun sonundan ortasına doğru nöral aktiviteler artar(88). Ayrıca, SAR'nin aktivasyonu sonucu bronkokonstriksiyon ve taşikardi meydana gelir(101).

2- ÇABUK ADAPTE OLAN "İRRİTAN" AKCIĞER GERİM RESEPTÖRLERİ(RAR)

Çabuk adapte olan akciğer gerim reseptörleri, baştan aşağıya trakea ve büyük bronşlarda özellikle karina ve bronşial dallanma noktalarında epiteliyal hücreler arasında lokalize olurlar. Akciğerdekiler, trakeadakilere göre daha yavaş adapte olurlar(41,101).

Bu reseptörler, hem mekaniksel uyarılara hem de inhale edilen uyarılara karşı duyarlıdır. Aynı zamanda histamin, 5-hidroksitriptamin (5HT), prostoglandin-F_{2α} gibi kimyasal maddelerin inhale edilmesine veya intravenöz olarak verilmesine karşı da duyarlıdır(98,101).

RAR vagusun A δ grubu miyelinli afferent lifleriyle innerve olurlar(42).

Bu reseptörler, en etkili uyarıcı olarak kabul edilen histamin asit fosfat'ın intravenöz olarak verilmesi veya aerosol şeklinde inhale edilmesinde uyarılarak takipnöye, larinksin ekspiratuar kontraksiyonlarına ve ekspiratuar motor nöronlarda deşarjların artmasına neden olurlar(90).

RAR öpneik hacim seviyesinde deşarj yapmazlar. Akciğerlerin hiperinflasyonu ve pnömotoraksta olduğu gibi fonksiyonel rezidual kapasitenin altında büzülmesinde deşarj yaparlar(101). Akciğerlerin hiperinflasyonu devam ettiği sürece karakteristik bir adaptasyon deşarjı gösterirler. Bu özellikleriyle kesin olarak SAR'inden ayrılırlar(41).

RAR'nin epitelial kısmı ve bunların intralüminal uyarıcılara cevapları, karina ve büyük bronşlarda öksürük, küçük bronşlarda hiperpnödür(101).

İrritan reseptörlerin diğer refleks etkileri bronkokonstriksiyon, laringokonstriksiyon ve mukus sekresyonudur(101,103). Kardiovasküler etkileri açık değildir. İrritan reseptörlerin uyarılması aynı zamanda, ekspirasyon zamanını kısaltarak takipnöye neden olur(42). Buna karşın, akciğerlerde daha derinlerde lokalize olan reseptörler, öksürükten ziyade hiperpnöye neden olurlar. Bu şekilde irritan reseptörler, solunumun patofizyolojik koşullarında olduğu kadar, fizyolojik kontrolünde de rol oynarlar(101).

3- C-LİF RESEPTÖRLERİ

C-lif reseptörleri ilk olarak Paintal tarafından alveolar seviyede tanımlanmış ve J-reseptörleri olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra bu reseptörler, buldukları yerlere göre pulmoner ve bronşial C-lif reseptörleri olarak adlandırılmışlardır. Özellikle pulmoner C-lif reseptörleri J-reseptörleri olarak bilinirler. İletim hızları düşük miyelinsiz afferent vagal liflerle innerve olurlar(101).

Her iki reseptörlerin afferent innervasyonları farklı olmasına rağmen kapsaisin ile uyarılabilirler(22). Ancak, bronşial C-liflerinin bradikinin, histamin ve 5-hidroksitriptamin'e karşı olan duyarlılıkları kapsaisinden daha fazladır. Diğer bir ayırıcı özellik, pulmoner C-liflerinin akciğerlerin konjestiyonu ve akciğer hacmindeki değişiklikler tarafından kolaylıkla uyarılabilmesidir(25).

Pulmoner C-lif reseptörleri normalde tonik deşarja sahiptirler. Köpeklerde büyük akciğer inflasyonu, kedilerde kuvvetli deflasyonla aktive edilirler. Bununla beraber bu reseptörlerin esas uyanlarının endojen mediatörler olduğu belirtilir. Bunlar; bardikinin, prostaglandin E, 5-HT, ACh ve histamindir. Özellikle kapsaisin köpeklerde, fenildiguanidin kedilerde pulmoner C-liflerini uyarır(101).

Pulmoner C-lifleri 10-15 cm H₂O'luk akciğerlerin inflasyonu da uyarılırlar. Buna karşın, bronşial C-liflerinin bazıları 30 cm H₂O'luk akciğer inflasyonunda pulmoner C-lifleri ile beraber uyarılırlar. Her iki sonlanmanın farklı inflasyon basıncında uyarılmasının nedenini açıklamak sadece spekülasyon düzeyinde kalmıştır(43).

Pulmoner C-lifleri kimyasal olarak uyarıldığı zaman, arterial kan basıncı ve kalp hızında refleks azalmaya yol açar(22).

C-lif reseptörleri çoğu memelilerde, FRC seviyesinde apnöye ve hızlı yüzeyel solunuma neden olurlar. Aynı durum mikroemboli, akciğer konjestiyonu, ödem ve pnömoni gibi patolojik koşullarda C-lif reseptörlerinin uyarılmasında da görülür(23,37,101).

C-lif aktivasyonu refleks bronkokonstriksiyon, laringokonstriksiyon, trakeal mukus sekresyonu, hipotansiyon, bradikardi ve spinal reflekslerin inhibisyonuna neden olur(11,101).

Şahin ve arkadaşları, köpeklere intravenöz kapsaisin vererek akciğer C-lif reseptörlerini uyarmışlardır. Kapsaisin ile akciğer C-lif reseptörlerinin uyarılmasında trakeal vasküler direncin vagal yolla refleks olarak azaldığını, sistemik arterial kan basıncının düştüğünü, trakeal düz kas ta kontraksiyonlar ve hızlı yüzeysel solunum tarafından takip olunan bir apnönün oluştuğunu gözlemişlerdir(96).

Pulmoner dolaşım içine kapsaisin injekte edilmesi pulmoner kimoreflekslerin oluşmasına neden olur. Bu refleks çok derin bradikardi, hipotansiyon, hızlı yüzeysel solunum ve bunu takiben oluşan apnödür. Pulmoner kimorefleksin C-liflerinin uyarılmasından kaynaklandığı sanılmaktadır(24).

Ayrıca, hiperkapni ile C-liflerinin aktivasyonunun kedilerde akciğer direncinde erken artmaya neden olduğu ve hiperkapniye cevap olarak soluk frekansındaki artıştan da sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Buna karşılık, inspire edilen havadaki O₂ azlığının ise bronkopulmoner C-lif sonlanmalarının spontan aktivitesini etkilemediği gösterilmiştir(42).

Bronkopulmoner C-liflerinin, end-tidal CO₂ konsantrasyonu artarken deşarj frekanslarının arttığı, buna karşılık yüksek CO₂ düzeyi korunduğu zaman bu reseptörlerin adapte oldukları ileri sürülmektedir(30).

Histamin, bradikinin, serotonin ve bazı prostoglandinleri içeren endojen ajanların çoğu, bazı patolojik durumlarda salgılanırlar ve C-lif sonlanmalarını uyarırlar. Bu nedenle astım, pulmoner vasküler basıncın yükselmesiyle meydana gelen pulmoner konjestion, pulmoner embolizm ve akut akciğer harabiyeti durumlarında oluşan cevaplarda, C-lif sonlanmalarının bir rolü olabilir(30).

D- BAZI KİMYASAL MADDELERE KARDİAK CEVAPLAR

Von Bezold ve Hirt 1867'de veratrum alkaloidlerin injeksiyonundan sonra depressör bir etki tanımlamışlar ve sinir deşarjlarının hipotansiyona sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir. Daha sonraları Jarisch ve Richter, sol ventrikülde nöral reseptörleri lokalize etmişlerdir(66).

Bu araştırmacılara göre, veratrum alkaloidlerinin verilmesinden sonra kalp hızı ve kan basıncındaki düşüşe, vagal afferent lifler içeren ve sol ventrikülün başlıca inferoposterior bölgesinde lokalize olan reseptörlerin uyarılması ile oluşan, Bezold-Jarisch refleksinin sebep olduğu sanılmaktadır. Kardiak reseptörlerin kimyasal ve mekanik uyarılar ile uyarıldığı bilinmektedir(66).

Son zamanlarda anesteziye köpeklerde yapılan çalışmalarda, Bezold-Jarisch refleksinin venöz direnci azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, Bezold-Jarisch refleksinin veya kardiak kimyasal reflekslerin aktivasyonunun genelde uyanık köpeklerde diastolik kardiak hacimde anlamlı bir azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir(66).

Kardiak sempatik afferentler başlıca A δ ve C-lif serilerini taşırlar. Bradikinin, A δ ve C-lif serilerinde taşınan sempatik afferentlerin çoğunu eksite eder ve koroner arter oklüzyonundan sonra salınır. Kapsaisin ve bradikinin de benzer şekilde sempatik afferentlerin çoğunu eksite ederler(13).

Kapsaisin, sağ kalbe injekte edildiğinde refleks bronkokonstriksiyona neden olur. Sol kalbe verildiğinde çok az etkilidir. Bunun nedeni bronşial C-liflerinin uyarılmasıyla oluşan etkilerin, somatik afferentlerin refleks etkisiyle engellenmesi ve trakeal gevşemenin oluşmasıdır(13).

Şahin ve arkadaşları, paralize ve kendiliğinden soluyan köpeklerde yaptıkları bir çalışmada, veratrin'in sol atriuma verilmesinde trakeal vasküler direncin ve sistemik arterial kan basıncının azaldığını gözlemişlerdir. Trakeal düz kas tonusunda ise değişken cevaplar saptamışlardır. Vagotomiden sonra trakeal vasküler direnç ve sistemik arterial kan basıncında küçük değişiklikler olduğu, trakeal düz kas tonusunda ise önemli bir artışın meydana geldiği saptanmıştır(96).

Veratrin ile uyarılan kardiyak reseptörlerin neden olduğu kardiyoinhibitor cevaplar, SAR'nin eksitasyonu ile module edilmektedir(27). Kardiyovasküler cevapların biçimi, akciğer reseptör aktivitesinde (kısmen de Hering-Breuer inflasyon refleksi) değişiklikler ve kimoreseptör deşarjı ile sekonder olarak modifiye edilmektedir(102).

ARAŞTIRMANIN AMACI

Yukarı hava yollarının önemli bir bölümünü oluşturan larinks, solunum siklusu ve dolaşım üzerinde refleks etkilere sahiptir(68,90). Akciğerlerde lokalize olan reseptörlerin, kardiak reseptörlerin ve larinkste bulunan reseptörlerin laringeal kalibrasyon üzerindeki etkileri uzun yıllardan beri incelenilmektedir(90,96).

Yukarı hava yollarının tonusu detaylı bir şekilde incelenilmesine karşın, vasküler yapıları son yıllarda incelenilmeye başlanmıŐtır(93, 94, 95, 96).

Sistemik dolaşımdan kan alan ve yine sistemik dolaşıma direne olan laringeal vasküleritenin vagal kontrol altında olduğu, periferik kimoreseptör uyarılmalarının laringeal vazodilatasyon oluşturduğu gösterilmiştir(93). Akciğer ve kardiak reseptörler, periferal vasküler yatak üzerinde kuvvetli motor etkilere sahiptir(96). Bu reseptörlerin uyarılmalarının, trakeal ve bronşial dolaşım üzerinde refleks etkiler oluşturduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(54,95,96).

Bu reseptörlerin ve laringeal mukozada lokalize olan reseptörlerin laringeal vaskülerite üzerindeki etkileri, solunumsal patofizyolojik durumlarda bu vasküleritenin rolünün ayarlanmasında önemli olabilir.

Biz bu amaçla iki aşamadan oluşturduğumuz çalışmamızın birinci aşamasında; akciğer ve kardiyak reseptörleri uygun uyaranlar ile uyatarak laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralüminal laringeal basınç (PL)'daki değişimleri kaydettik, laringeal vasküler rezistans ve intralüminal laringeal basınç arasındaki ilişkiyi belirlemeye çalıştık.

Çalışmanın ikinci aşamasında ise akciğer ve kardiyak reseptörleri uyarmak için kullandığımız kimyasal uyarıcıların, intraarterial injeksiyonu ile larinkste bulunan reseptörlere etkili olup olmadığını ve bu reseptörlerin uyarılmalarının, laringeal vasküler rezistans ve intralüminal laringeal basınçta değişiklik meydana getirip getirmediğini inceledik.

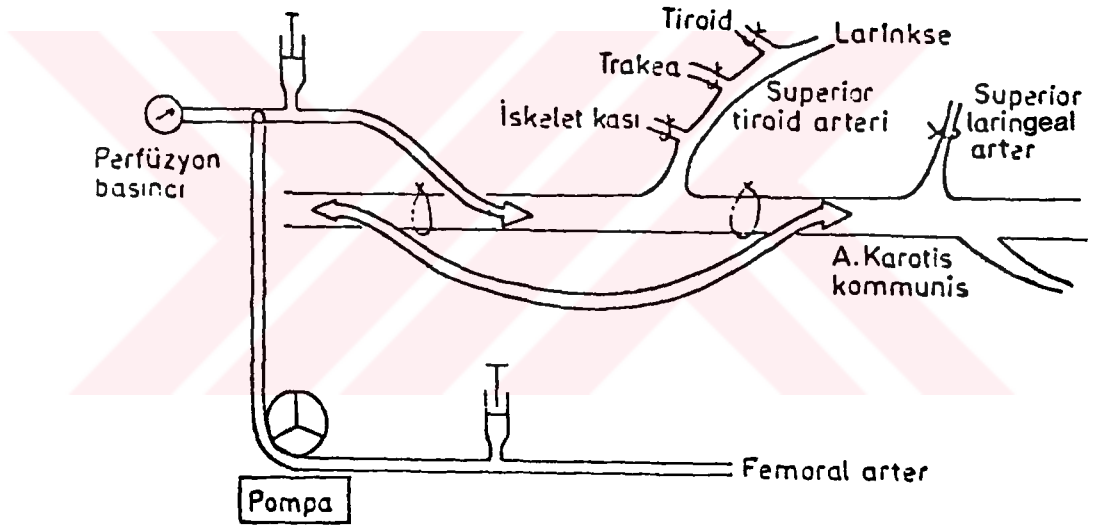
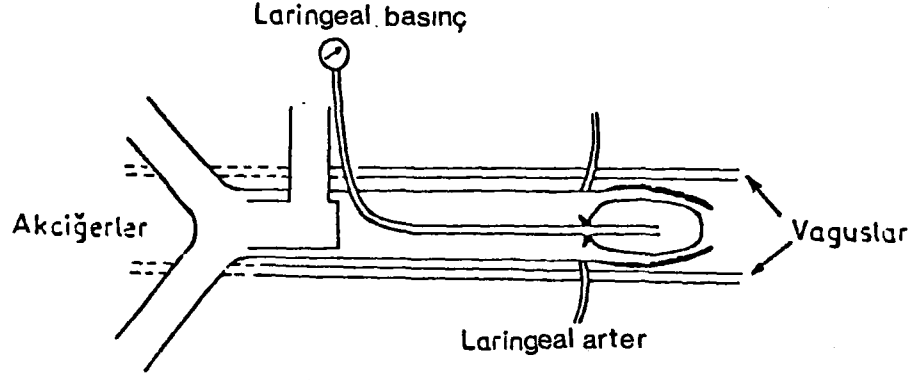


GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın birinci bölümünde, ağırlıkları ortalama 16.5 kg olan 17 köpek, ikinci bölümünde ise ağırlıkları ortalama 15.75 kg olan 6 köpek kullanıldı.

1- AMELİYAT TEKNİĞİ

Deney hayvanları, intravenöz olarak verilen pentothal sodium (30 mg.kg⁻¹) ile anesteziye edildi. Gerektiğinde 5 mg.kg⁻¹ olmak üzere ilave anestetik verildi. Ameliyat sırasında sağ tarafta femoral arter ve ven kanüle edildi. Servikal trakeostomiden sonra trakeal kanül yerleştirildi. İntralüminal laringeal basınçtaki değişimleri gözlemek amacıyla, ince cidarlı bir balon larinkse sokularak 3-5 ml serum fizyolojik ile dolduruldu. Bu şekilde 5-10 mmHg'lık başlangıç basıncı oluşturuldu. İntralüminal laringeal basınç (PL), basınç transdüseri (Statham P23 Dc) aracılığı ile poligraf-ta kaydedildi (Grass Model 7) (Şekil 2).



Şekil 2 . Deneysel düzenlemenin ve laringeal vaskülaritenin perfüzyon modelinin şeması(94).

Laringeal vasküler rezistansın ölçülmesi: Trakeanın her iki tarafında superior tiroid arter hizasında, common carotid arteri ve ayrıca superior laringeal arterler izole edildi. Sağ tarafta superior tiroid arterinin iskelet kasına, trakeaya ve tiroid bezine giden kolları izole edilerek bağlandı.

Aynı tarafta larinksi besleyen kolu sağlam bırakıldı (Şekil 2). Arteria carotis communis, superior tiroid arterine kaudal ve kranial şekilde bağlandı. Bu izole segment perfüze edildi. Ayrıca, beyin kan akımını ve sinus caroticus basınçlarını engellemek amacıyla, bu segment, çiftli kanül aracılığıyla by pass yapıldı. Her iki tarafta superior laringeal arterler bağlandı. Sol tarafta superior tiroid arterinin larinksi besleyen kolu da bağlandı. Sağ tarafta laringeal duvarın perfüzyonu (özellikle kaudal larinks), femoral arterden gelen kanla doldurulan bir rezervuardan gelen kanla, peristaltik pompa (Stöckert instr. Münich Model 10-20-00) aracılığıyla, sabit akım hızında tek taraflı olarak yapıldı. Akım 14 ml.dk^{-1} idi. Perfüzyon basıncı larinkse yakın kısımdan basınç transdüseri (Statham P23 Ac) aracılığıyla poligrafta kaydedildi. Her köpeğe perfüzyon öncesi 500 Ü.kg^{-1} heparin verildi.

2- DENEY PROSEDÜRÜ

Çalışmamızın birinci bölümünde, deney hayvanlarının dış ortamdan atmosfer havası soluması sırasında laringeal arterial basınç (PPL) ve intralüminal laringeal basınç (PL) kaydedildi. Daha sonra akciğer ve kardiyak reseptörler aşağıda belirtilen dozlardaki uygun uyaranlar ile uyarıldı.

Kapsaisin (sigma) ($25-50 \mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v); pulmoner C-lif reseptörlerini, bradikinin (sigma) ($2-3 \mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v); bronşial C-lif reseptörlerini uyararak için kullanıldı. Bradikinin'e karşı oluşan cevabı daha iyi inceleyebilmek için bradikinin ($2-3 \mu\text{g.kg}^{-1}$); sağ atriuma verilerek C-lif reseptörleri uyarıldı. veratrin (sigma) ($25-50 \mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v); hem yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerini hem de kardiyak reseptörleri, veratrin ($25-50 \mu\text{g.kg}^{-1}$ sol atrium) ventriküler reseptörleri, histamin asit fosfat (sigma) ($15-20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v); hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörlerini uyararak için kullanıldı(90,96).

Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerini doğrudan uyararak için uygulanan akciğer inflasyonu, köpeklerde ekspirasyon tüpü su dolu kaba sokularak yapıldı. 10 cm H₂O'luk basınç kullanıldı ve 1 dk devam edildi. Sinus caroticus baroreseptörlerini uyararak için, köpeklerde bilateral arteria carotis communis'in oklüzyonu 1 dk süreyle, bu arterin her iki tarafta sıkıştırılmasıyla gerçekleştirildi(96).

Çalışmamızın ikinci bölümünde, daha önce kullandığımız kapsaisin, bradikinin, veratrin ve histamin asit fosfat'ın laringeal reseptörleri de uyurabileceğini düşünerek, bu maddeler aynı dozlarda olmak koşuluyla laringeal duvarın perfüzyonunu sağlayan kateter aracılığıyla intraarterial olarak verildi.

Çalışmamızın birinci ve ikinci bölümünde uygun uyarınların verilmesinden sonra bilateral orta servikal vagotomi yapılarak aynı deney prosedürü tekrar edildi.

Çalışmamızda deney prosedüründe kullanılan maddeler ve uyarı dıkları reseptörler aşağıda topluca verilmektedir.

UYARAN	RESEPTÖRLER
KAPSAİSİN (i.v) (25-50 µg.kg ⁻¹)	PULMONER C-LİF RESEPTÖRLERİ
BRADİKİNİN (i.v) (2-3 µg.kg ⁻¹)	BRONŞİAL C-LİF RESEPTÖRLERİ
BRADİKİNİN (SAĞ ATRİUM) (2-3 µg.kg ⁻¹)	C-LİF RESEPTÖRLERİ
VERATRİN (i.v) (25-50 µg.kg ⁻¹)	YAVAŞ ADAPTE OLAN AKCİĞER GERİM RESEPTÖRLERİ, VENTRİKÜ- LER RESEPTÖRLER

VERATRİN (SOL ATRİUM)
(25-50 $\mu\text{g.kg}^{-1}$)

VENTRİKÜLER RESEPTÖRLER

AKCİĞER İNFLASYONU
(10 cm H₂O) (1 dk)

YAVAŞ ADAPTE OLAN AKCİĞER
GERİM RESEPTÖRLERİ

HİSTAMİN ASİTFOSFAT (i.v)
(15-20 $\mu\text{g.kg}^{-1}$)

HIZLI ADAPTE OLAN AKCİĞER
GERİM RESEPTÖRLERİ

KAROTİD ARTER
OKLÜSYONU (1 dk)

SİNUS CAROTİCUS
BARORESEPTÖRLERİ

KAPSAİSİN, BRADİKİNİN
VERATRİN, HİSTAMİN
ASİT FOSFAT
(YUKARDA BELİRTİLEN DOZLARDA)

LARİNGEAL RESEPTÖRLER

3- PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Laringeal vasküler rezistans (RLv), sabit perfüzyon akımında laringeal arterial basınç (PPL) değerlerinin akıma bölünmesiyle hesaplanıldı. Deney sonuçlarımızda, uyaran injeksiyonundan önce ve injeksiyon sonunda elde edilen bulgular arasındaki farkın % değişimleri hesaplanıldı. Her uyaran uygulanmasında laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralü-minal basınç (PL)'da elde edilen değerlerin, injeksiyondan önceki değere göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterip göstermediği "küçük eşlendirilmiş dizilerde t testi" ile hesaplanıldı. Kontrol (vaguslar intakt) ve bilateral servikal vagotomize gruplarda aynı uyaranlara verilen cevaplar arasındaki anlamlılık "student t testi" ile analiz edildi.

B U L G U L A R

I- AKCİĞER VE KARDİAK RESEPTÖRLERİN UYARILMALARI

Çalışmamızın 1. bölümünde deney prosedüründe belirtilen uyarıların uygulanmasında aşağıdaki bulgular elde edilmiştir.

Kapsaisin (i.v)'in etkileri: Atmosfer havası soluyan anesteziye köpeklerde, pulmoner C-lif reseptörlerini uyarmak için kapsaisin (25-50 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v) intravenöz olarak verildiğinde laringeal vasküler rezistans (RLv) anlamlı olarak azaldı (% -30.2 \pm 5.0). İntralüminal laringeal basınç (PL)'da ise bifazik cevaplar gözlemlendi. Önce beklenen anlamlı artışı (% +6.9 \pm 2.0), anlamlı bir azalma izledi (% -8.5 \pm 3.1) (Tablo 1, Şekil 3).

Kapsaisin'in bu etkisinin, refleks olarak vagal yolla meydana gelip gelmediğini anlamak için bilateral orta servikal vagotomi yapıp tekrar kapsaisin injekte edildi. Bu durumda, vagotomi öncesi gözlenen vazodilatasyon tamamen ortadan kalkarak anlamsız bir artış meydana geldi (% +10.2 \pm 4.9). Kontrol ve vagotomize gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında bu artış anlamlı bulundu. PL'da ise, sadece artışın anlamlı olduğu bifazik cevaplar gözlemlendi (% +4.5 \pm 1.9; % -3.7 \pm 2.2) (Tablo 1, Şekil 3).

Tablo 1 . Belirtilen deney gruplarında kapsaisin ve bradikinin'in laringeal arterial basınç (PPL), laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralüminal laringeal basınç (PL) üzerine etkileri (M±SE)

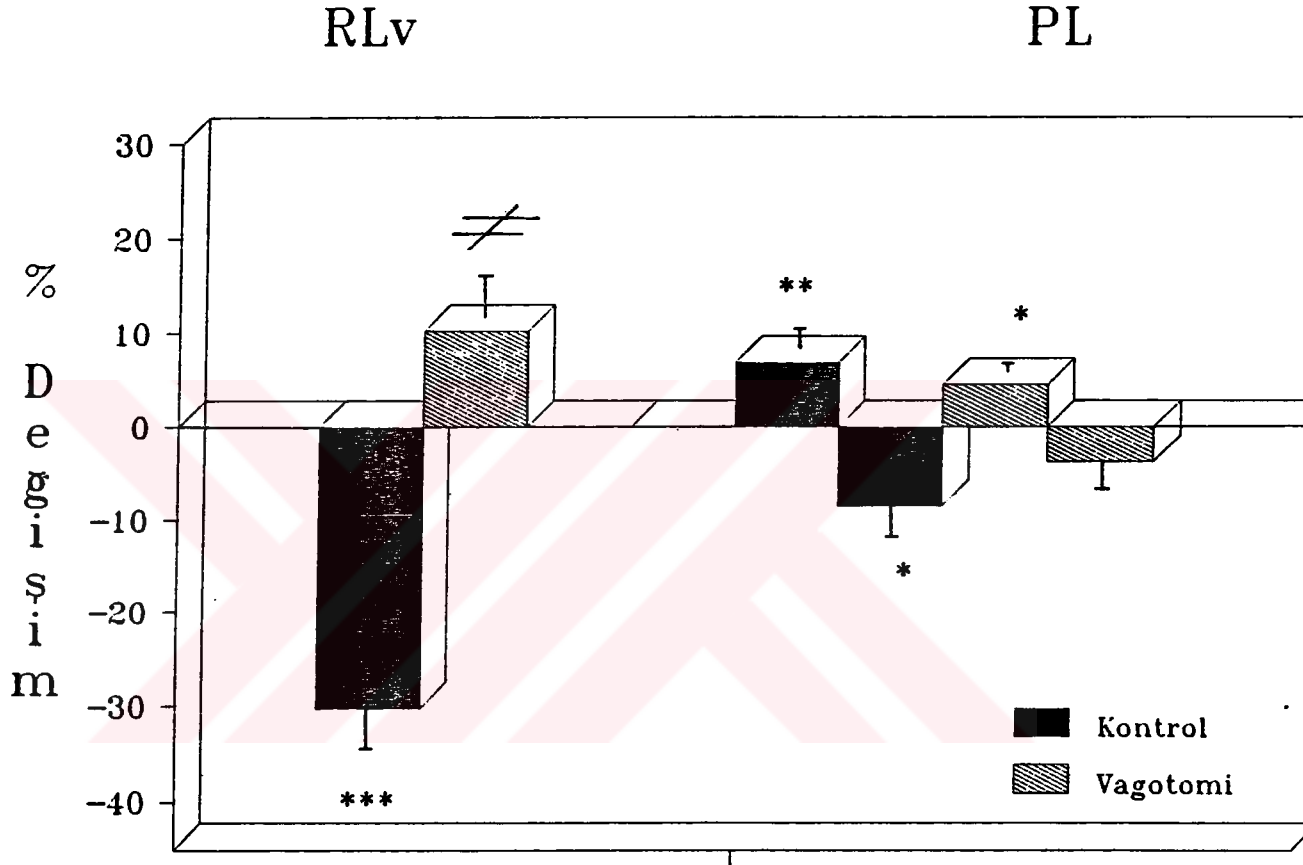
Uyaran	Deney Grubu	n	PPL (mmHg)		RLv (mmHg/ml dk ⁻¹)		PL (mmHg)		n	K	D	K-D	% Değişim
			K	D	K	D	K	D					
Kapsaisin (i.v)	Kontrol	13	133.6	94.3	9.5	6.7	20.4	21.5	12	20.4	21.5	+1.1	+6.9**
			±10.2	±9.2	±0.7	±0.7	±1.7	±1.6		±0.3	±2.0		
Vagotomi	Kontrol	10	158.0	176.4	11.3	12.6	14.8	15.6	10	14.8	15.6	+0.8	+4.5*
			±20.3	±24.4	±1.4	±1.7	±2.4	±2.3		±0.3	±1.9		
Bradikinin (i.v)	Kontrol	19	135.6	115.9	9.7	8.3	22.1	21.6	19	22.1	21.6	-0.5	-2.5**
			±6.8	±7.2	±0.5	±0.5	±1.9	±1.9		±0.1	±0.8		
Vagotomi	Kontrol	16	126.9	118.0	9.0	8.4	20.2	20.2	6	20.2	20.2	0.0	0.0 [†]
			±11.4	±14.4	±0.8	±1.0	±1.7	±1.7		±0.0	±0.0		
Bradikinin (Sağ atrium)	Kontrol	13	122.3	104.6	8.7	7.4	24.3	23.8	12	24.3	23.8	-0.5	-2.4*
			±8.8	±8.9	±0.6	±0.6	±2.7	±2.7		±0.2	±0.8		
Vagotomi	Kontrol	11	123.0	111.4	8.8	8.0	22.3	22.7	11	22.3	22.7	+0.4	+2.1 [‡]
			±9.2	±10.2	±0.6	±0.7	±2.3	±2.2		±0.2	±1.4		

n: Deney sayısı, K: İnjesiyondan önceki değer, D: İnjesiyondan sonraki değer

*: İnjesiyondan önceki değer ile sonraki değer arasındaki anlamlılığı göstermektedir.

†: Kontrol ve vagotomize gruplarda gözlenen cevaplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

‡ p<0.05, * p<0.01, ** p<0.001



Şekil 3 . Pulmoner C-lif reseptörlerinin kapsaisin (i.v) injeksiyonuyla uyarılmasında laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intraluminal laringeal basınç (PL)'da gözlenen % değişimler.

*: Kapsaisin (i.v) injeksiyonu sırasındaki değişim ile injeksiyon öncesi değer arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#: Kontrol ve vagotomize gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

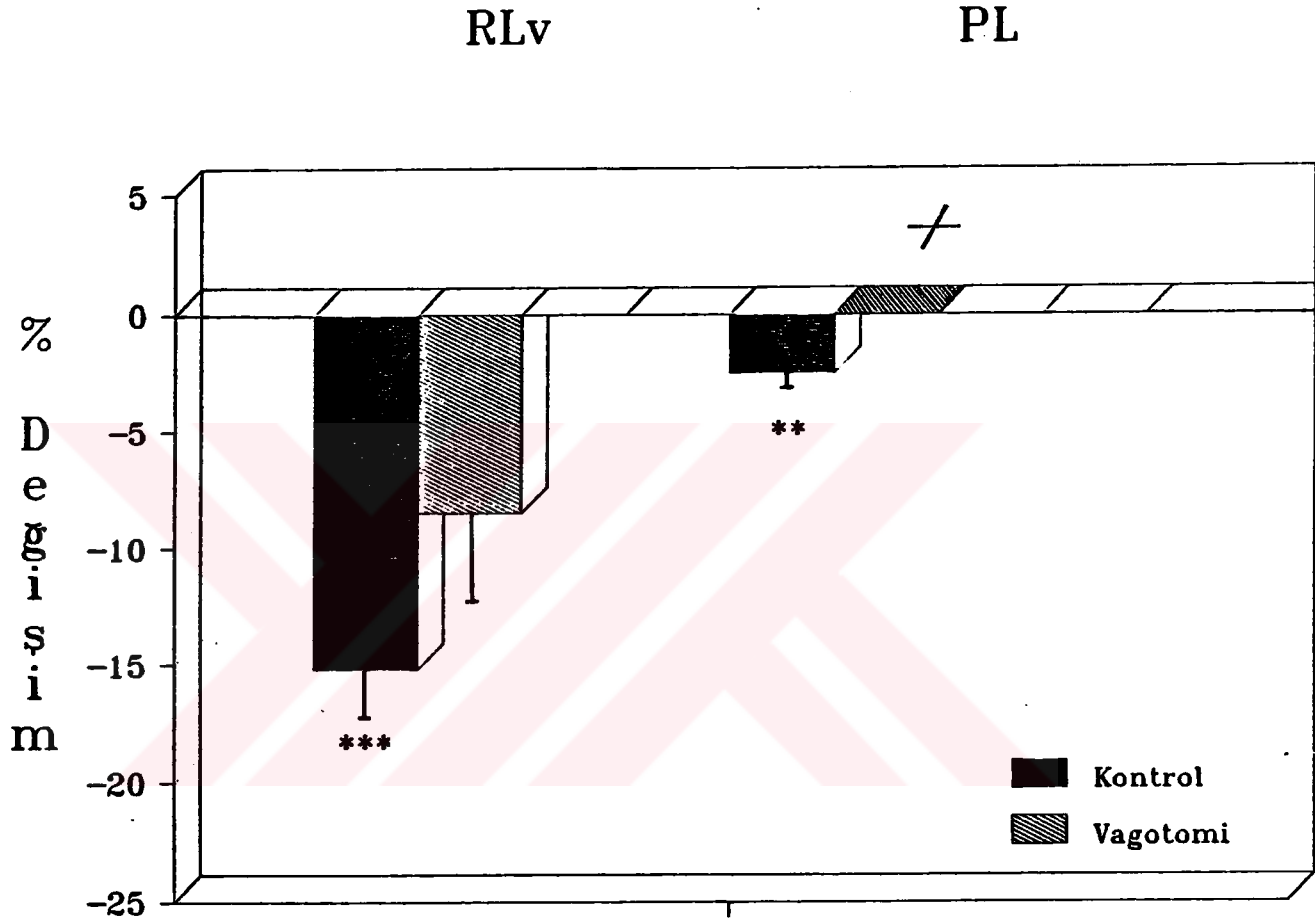
*, p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

Bradikinin'in etkileri: Normal şartlarda, bronşial C-liflerinin uyarılabilmesi için uygun dozdaki bradikinin'in doğrudan bronşial artere verilmesi gerekir(76). Bizim deney koşullarımızda köpeklerin göğsü açılıp suni olarak solutulup bronşial arter izole edilseydi, kan gazlarında oluşabilecek değişimler akciğer reseptörlerini etkileyecek ve dolayısıyla laringeal vaskülarite ve kas tonusunda farklı cevaplar oluşturacaktı(93,95). Bu nedenle bronşial arteri izole etmedik. Diğer taraftan bradikinin, lokal olarak kraniyal tiroid arterine veya sol atriuma verildiğinde ise bronşial C-liflerinin uyarılmasının oluşturacağı etkilerin, somatik afferentler tarafından engellendiği de bildirilmiştir(25). Biz bu nedenle, bronşial C-lif reseptörleri için spesifik dozda bradikinin'i intravenöz ve sağ atrial vererek, oluşan cevapların pulmoner C-liflerinin kapsaisin ile uyarılmasından farklı olup olmadığını incelemek istedik.

Bradikinin (i.v)'in etkileri: Vagusların intakt olduğu koşullarda bronşial C-lif reseptörlerini uyarmak için deney hayvanlarına intravenöz bradikinin ($2-3 \mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v) verildiğinde, RLV anlamlı olarak azaldı ($\% -15.2 \pm 2.2$). intralüminal laringeal basınçta da anlamlı bir azalma gözlemlendi ($\% -2.5 \pm 0.8$) (Tablo 1, şekil 4).

Vagotomiden sonra laringeal vasküler rezistans yine azaldı ise de bu cevabın kontrol gruba göre az ve anlamsız olduğu saptandı ($\% -8.5 \pm 4.1$). İntralüminal laringeal basınçta vagotomi öncesi gözlenen azalma tamamen ortadan kalktı ($\% 0.0 \pm 0.0$). Gruplar arası karşılaştırmada bu bulgu anlamlı olarak bulundu (Tablo 1, Şekil 4).

Bradikinin (Sağ atrium)'in etkileri: Anesteziye edilmiş köpeklerde C-lif reseptörlerinin bradikinin ($2-3 \mu\text{g.kg}^{-1}$) ile uyarılmasında, RLV ve PL'da meydana gelecek değişiklikleri gözlemek amacıyla bradikinin doğrudan sağ atriuma verildiğinde, intravenöz bradikinin injeksiyonunda görüldüğü gibi laringeal vasküler rezistansta ve intralüminal basınçta anlamlı azalmalar gözlemlendi ($\% -15.1 \pm 3.0$; $\% -2.4 \pm 0.8$) (Tablo 1, Şekil 5).

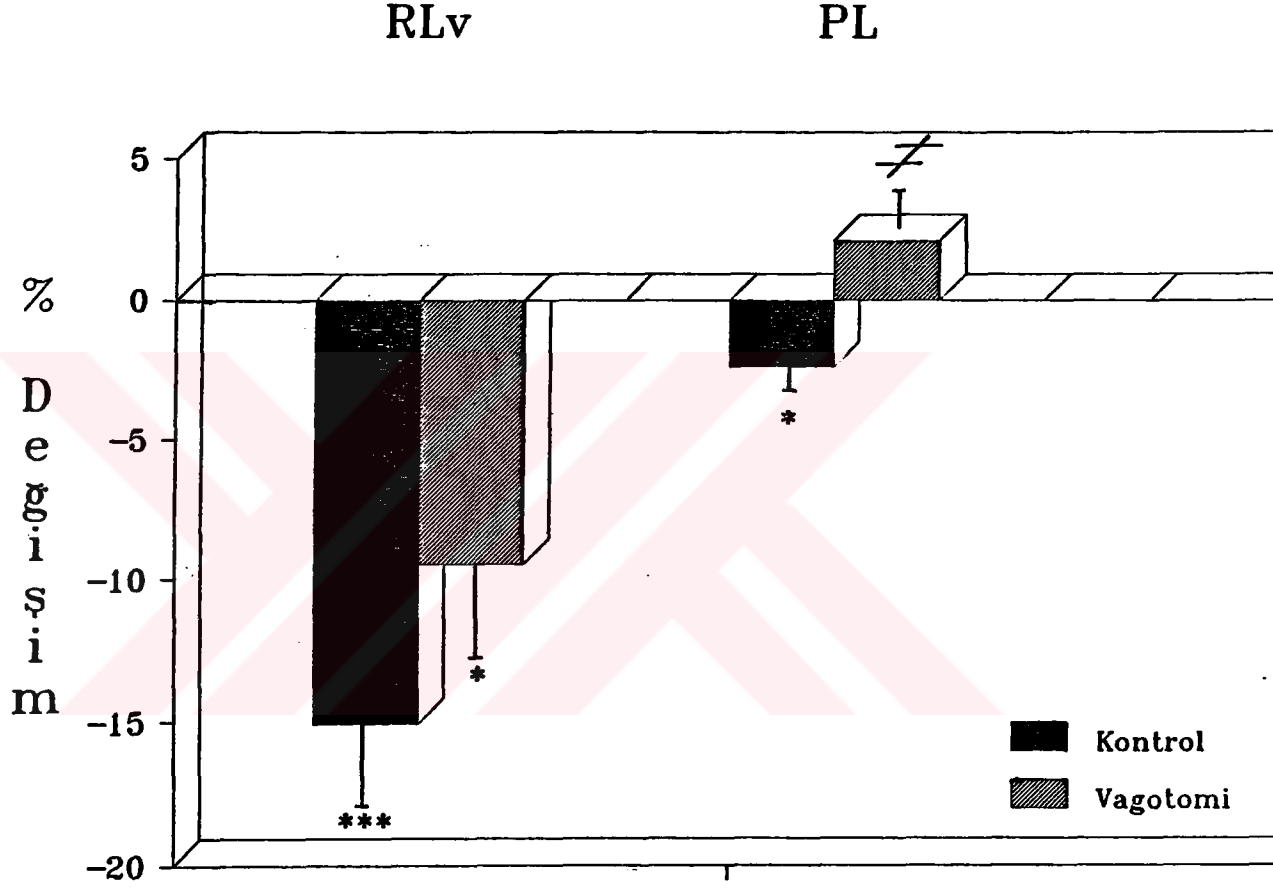


Şekil 4 . Bronşial C-lif reseptörlerinin bradikinin (i.v) enjeksiyonuyla uyarılmasında laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralüminal laringeal basınç (PL)'da gözlenen % değişimler.

*: Bradikinin (i.v) enjeksiyonu sırasındaki değişim ile enjeksiyon öncesi değer arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

+: Kontrol ve vagotomize gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001



Şekil 5 . C-lif reseptörlerinin bradikinin (sağ atrium) injeksiyonuyla uyarılmasında laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralüminal laringeal basınç (PL)'da gözlenen % değişimler.

*: Bradikinin (i.v) injeksiyonu sırasındaki değişim ile injeksiyon öncesi değer arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

≠: Kontrol ve vagotomize gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

Vagotomi, her ne kadar laringeal vasküler rezistansta meydana gelen cevabı azalttı ise de oluşan cevap istatistiksel olarak anlamlı bulundu (% -9.5±3.5). Buna karşın vagotomi, intralüminal laringeal basınçta gözlenen azalmayı tamamen ortadan kaldırdı. PL'da vagotomi öncesi gözlenen azalmanın yerine anlamsız bir artış oluştu (% +2.1±1.4). Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında PL'da vagotomiden sonra gözlenen bu artış, kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 1, Şekil 5).

Veratrin (i.v)'in etkileri: Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerini uyarmak için anesteziye hayvanlara intravenöz olarak veratrin (25-50 µg.kg⁻¹ i.v) verildiğinde, laringeal vasküler rezistansta anlamlı bir azalma gözlemlendi (% -30.1±5.3). İntralüminal laringeal basınçta ise bifazik cevaplar gözlemlendi. Önce anlamlı bir artış meydana gelirken (% +9.6±2.3), bunu anlamlı bir azalma izledi (% -8.1±2.3) (Tablo 2, Şekil 6,7).

Vagotomiden sonra, RLV'da meydana gelen azalma çok az ve anlamsız bulundu (% -4.8±2.6). Buna karşın PL'da gözlenen bifazik cevap tamamen ortadan kalktı. Bifazik cevabın yerine sadece anlamsız bir artış meydana geldi (% +0.7±0.7). Vagotomiden sonra gerek RLV'da gerekse PL'da gözlenen cevaplar, gruplar arası karşılaştırma yapıldığında anlamlı bulundu (Tablo 2, Şekil 7).

Veratrin (sol atrium)'in etkileri: Veratrin'in etkisinin yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin mi yoksa kardiyak reseptörlerin uyarılmasına mı bağlı olduğunu anlamak için veratrin (25-50 µg.kg⁻¹) doğrudan sol atriuma verildi.

Sol atrial veratrin anlamlı bir laringeal vazodilatasyon meydana getirirken (% -28.0±5.9), intralüminal laringeal basınçta anlamlı bir artış oluşturdu (% +4.0±1.3) (Tablo 2, Şekil 8).

Bilateral vagotomi vasküler cevabı tamamen ortadan kaldırdı ve çok az anlamsız artış oluşturdu (% +2.6±8.1). İntralüminal laringeal basınçta da vagotomi öncesi gözlenen artış tamamen ortadan kalktı (% 0.0±0.0). Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, gerek RLV'da gerekse PL'da vagotomi sonrası gözlenen cevaplar kontrol gruba göre anlamlı bulundu (Tablo 2, Şekil 8).

Akciğer inflasyonu (10 cm H₂O, 1 dk)'nın etkileri: Veratrin'in gerek intravenöz verilmesinde, gerekse kardiyak verilmesinde benzer bulgular elde edildiğinden, veratrin verilmesiyle oluşan cevapların yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin uyarılmasına mı yoksa kardiyak reseptörlerin uyarılmasına mı bağlı olduğu anlaşılammamaktadır. Bu nedenle, yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri akciğer inflasyonu yapılarak uyarıldı.

Köpeklerde akciğer inflasyonu yapıldığında, laringeal vasküler rezistansta anlamsız bir artış gözlemlendi (% +6.2 ± 3.5). İntralüminal laringeal basınçta ise anlamlı bir azalma saptandı (% -10.6±2.3) (Tablo 2, Şekil 9).

Bilateral vagotomiden sonra akciğer inflasyonu yapıldığında, laringeal vasküler rezistans kontrol gruptakine benzer şekilde anlamsız olarak arttı (% +6.3±6.9). Halbuki, PL'da vagotomi öncesi gözlenen cevap hemen hemen ortadan kalktı (% -4.7±6.3) (Tablo 2, şekil 9).

Tablo 2 . Belirtilen deney gruplarında veratrin ve akciğer inflasyonu'nun laringeal arterial basınç (PPL), laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralüminal laringeal basınç (PL) üzerine etkileri (M±SE).

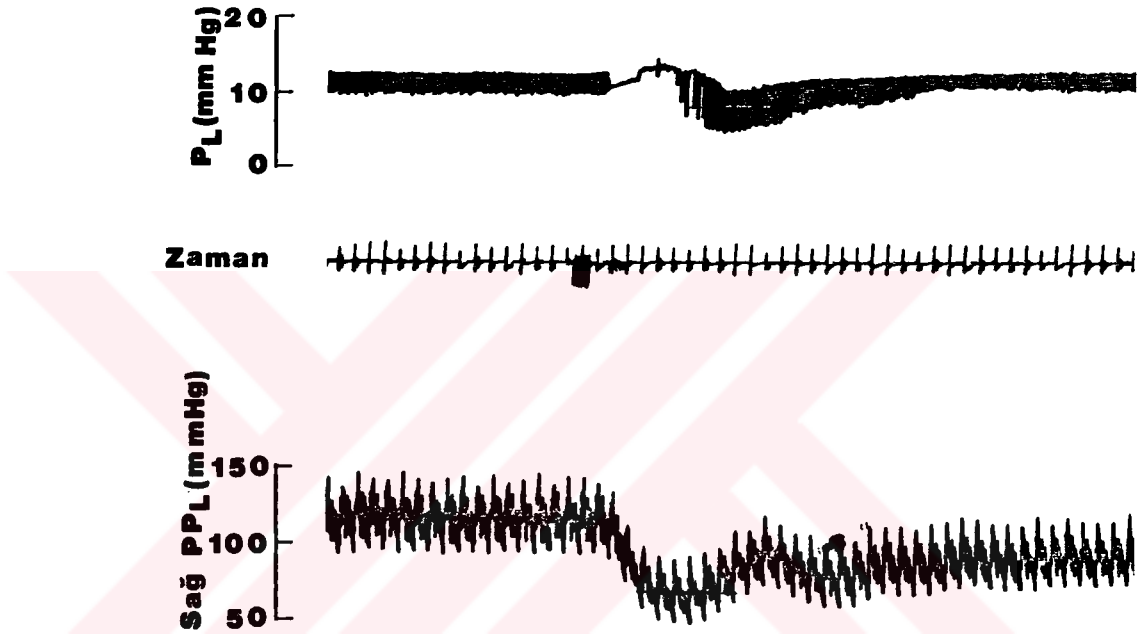
Uyaran	Deney Grubu	n	PPL (mmHg)		RLv (mmHg/midk ⁻¹)		n	PL (mmHg)		% Değişim	
			K	D	K	D		K	D		
Veratrin (i.v)	Kontrol	12	135.7	95.6	9.7	6.8	12	17.2	18.8	+1.6	+9.6**
			±9.4	±8.9	±0.7	±0.6		±16	±1.8	±0.4	±2.3
Veratrin (Sol atrium)	Vagotomi	10	146.0	137.1	10.4	9.8	10	18.1	18.3	+0.2	+0.7*†
			±16.9	±14.4	±1.2	±1.0		±2.0	±2.1	±0.2	±0.7
Veratrin (Sol atrium)	Kontrol	8	116.2	80.9	8.3	5.8	8	20.4	21.1	+0.7	+4.0*
			±10.1	±4.7	±0.7	±0.3		±2.8	±2.8	±0.2	±1.3
Veratrin (Sol atrium)	Vagotomi	8	136.5	138.1	9.8	9.9	8	19.6	19.6	0.0	0.0 †
			±10.5	±12.2	±0.8	±0.9		±3.2	±3.2	±0.0	±0.0
Akciğer inflasyonu (10 cm H ₂ O)	Kontrol	10	134.8	142.1	9.6	10.1	10	16.2	14.6	-1.6	-10.6**
			±13.0	±12.6	±0.9	±0.9		±1.9	±1.9	±0.3	±2.3
Akciğer inflasyonu (10 cm H ₂ O)	Vagotomi	10	127.6	134.7	9.1	9.6	10	15.8	15.0	-0.8	-4.7
			±11.8	±13.5	±0.8	±0.9		±2.9	±3.0	±1.1	±6.3

n: Deney sayısı, K: İnjesiyondan önceki değer, D: İnjesiyondan sonraki değer

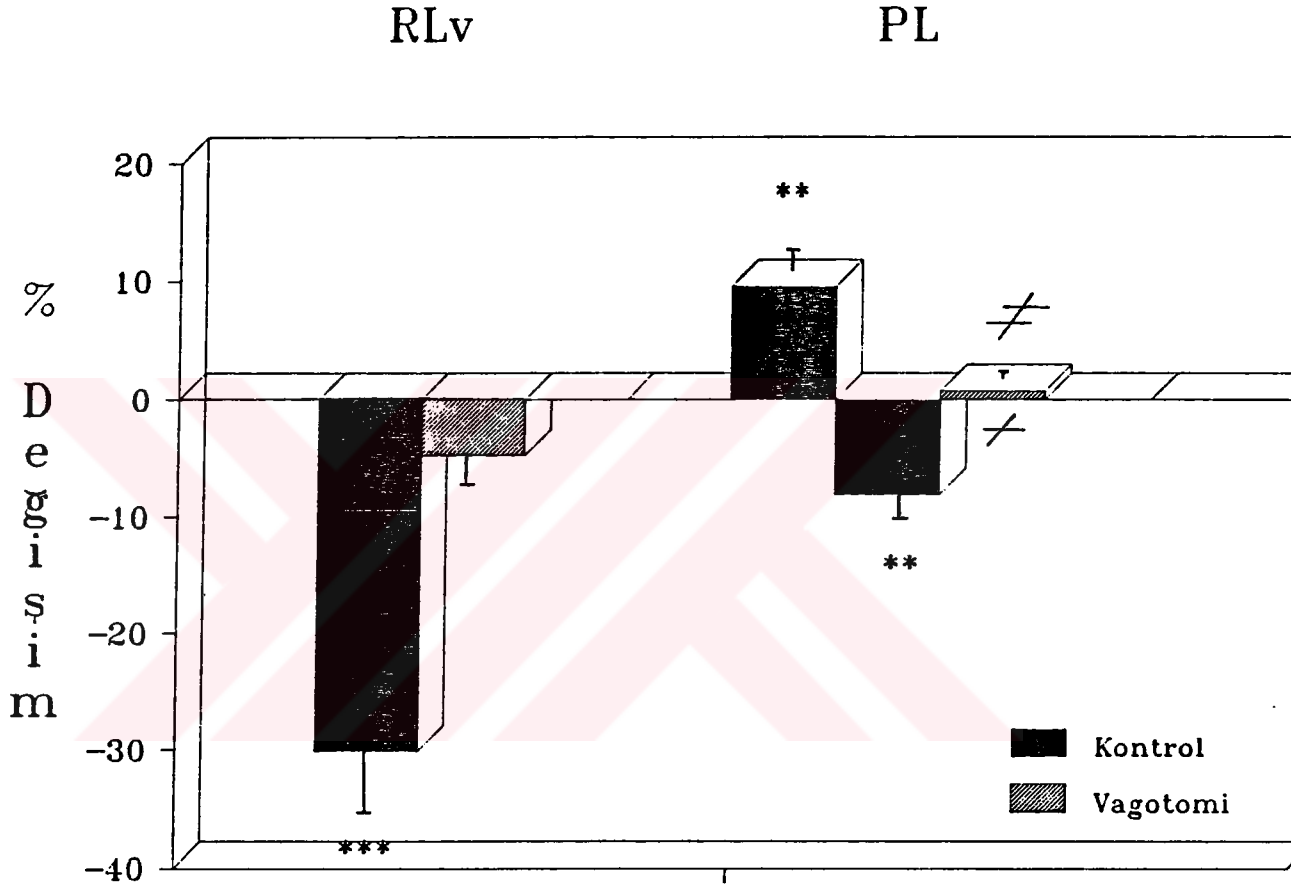
*: İnjesiyondan önceki değer ile sonraki değer arasındaki anlamlılığı göstermektedir.

†: Kontrol ve vagotomize gruplarda gözlenen cevaplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

* p<0.05, † p<0.01, ** p<0.001



Şekil 6 . Veratrin ($25-50 \mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v)'in intravenöz injeksiyonunda laringeal arterial basınç (PPL) ve intralüminal laringeal basınç (PL)'da gözlenen değişimler

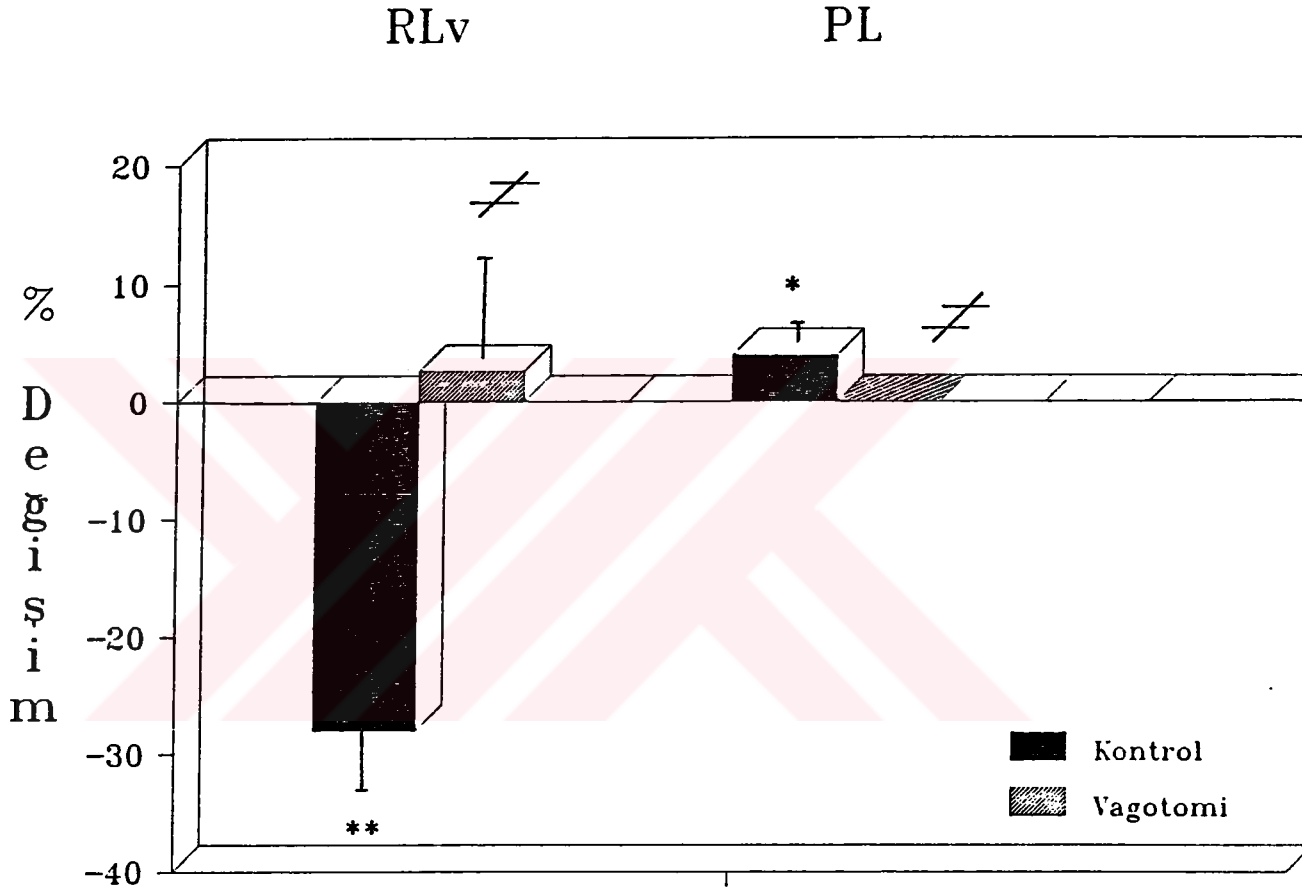


Şekil 7 . Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri ve kardiyak reseptörlerin veratrin (i.v) injeksiyonuyla uyarılmasında laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralüminal laringeal basınç (PL)'da gözlenen % değişimler.

*: Veratrin (i.v) injeksiyonu sırasındaki değişim ile injeksiyon öncesi değer arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

+: Kontrol ve vagotomize gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

*, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$, ***, $p < 0.001$

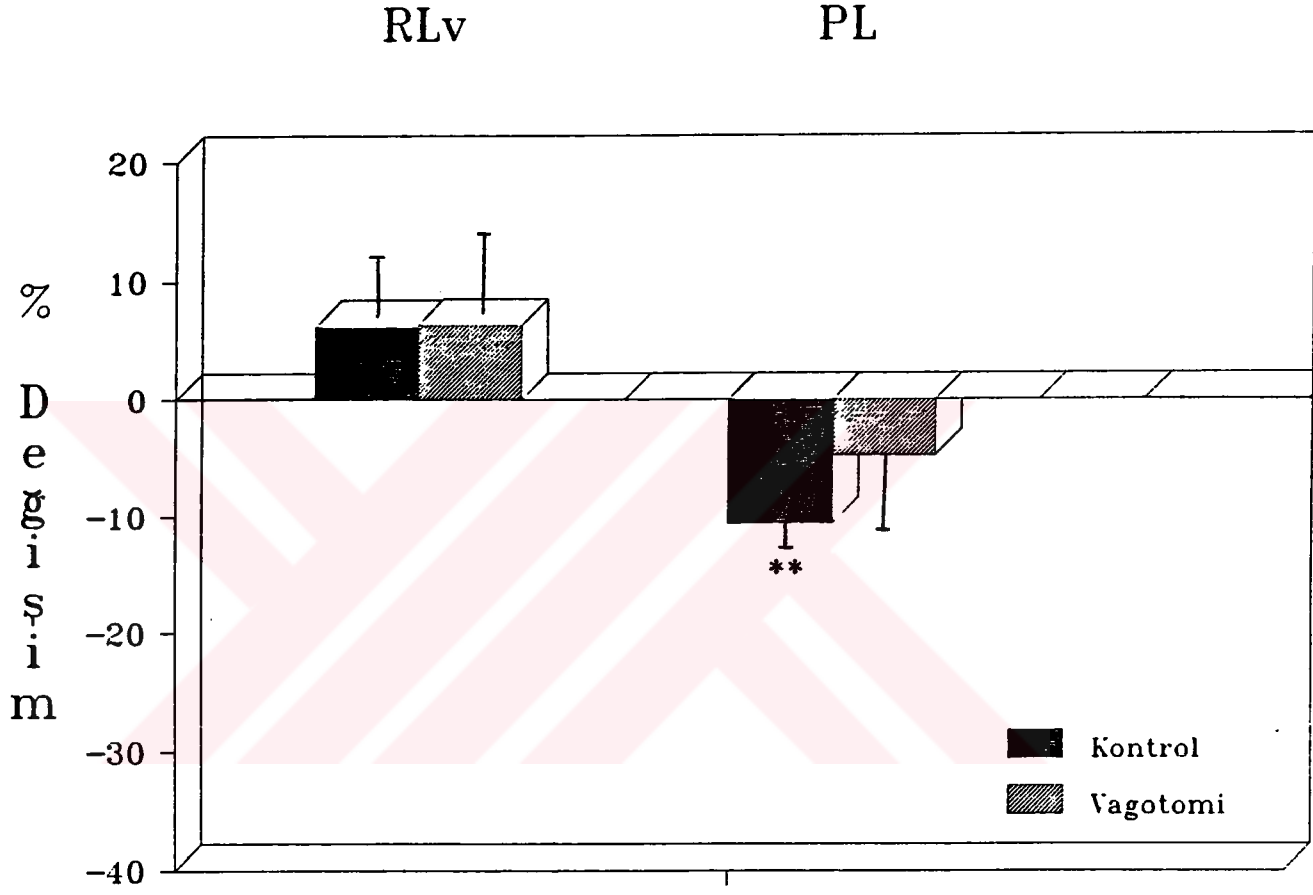


Şekil 8 . Ventriküler reseptörlerin veratrin (sol atrium) injeksiyonuyla uyarılmasında laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralüminal laringeal basınç (PL)'da gözlenen % değişimler.

*: Veratrin (i.v) injeksiyonu sırasındaki değişim ile injeksiyon öncesi değer arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#: Kontrol ve vagotomize gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

*, p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001



Şekil 9 . Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin doğrudan akciğer inflasyonu (10 cm H₂O, 1 dk) ile uyarılmasında laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralüminal laringeal basınç (PL)'da gözlenen % değişimler.

*: Akciğer inflasyonu sırasındaki değişim ile inflasyon öncesi değer arasındaki istatistiksel anlamlığı göstermektedir.

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

Histamin asit fosfat (i.v)'ın etkileri: Hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörleri intravenöz histamin asit fosfat ($15-20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v) verilerek uyarıldığında, laringeal vasküler rezistans anlamlı olarak azaldı ($\% -34.1 \pm 3.0$). İntralüminal laringeal basınçta da anlamlı bir azalma gözlemlendi ($\% -3.6 \pm 1.7$) (Tablo 3, Şekil 10).

Bu cevapların refleks olarak meydana gelip gelmediğini kontrol etmek için bilateral vagotomi yapıldığında, vagotomi RLv'da gözlenen cevapta bir azalma oluşturdu ise de yine anlamlı bir laringeal vazodilatasyon gözlemlendi ($\% -25.6 \pm 5.2$). Buna karşın PL'da kontrol grupta gözlenen azalma, vagotomi sonrası tamamen ortadan kalktı ($\% +0.1 \pm 2.4$) (Tablo 3, Şekil 10).

Karotid arter oklüsyonu'nun etkileri: Köpeklerde sinus caroticus baroreseptörlerini uyarmak amacıyla 1 dk süreyle bilateral karotid arter oklüsyonu yapıldığında, laringeal vasküler rezistansta anlamlı bir artış gözlemlendi ($\% +10.2 \pm 2.3$). İntralüminal laringeal basınçta ise çok az ve anlamsız bir azalma saptandı ($\% -2.3 \pm 2.3$) (Tablo 3, Şekil 11).

Bilateral servikal vagotomi vasküler cevabı engellemedi. Yine, istatistiksel olarak anlamlı bir laringeal vazokonstriksiyon oluştu ($\% +14.3 \pm 3.7$). PL'da ise vagotomi öncesi gözlenen anlamsız azalma yerine, anlamsız bir artış görüldü ($\% +5.1 \pm 3.9$) (Tablo 3, Şekil 11).

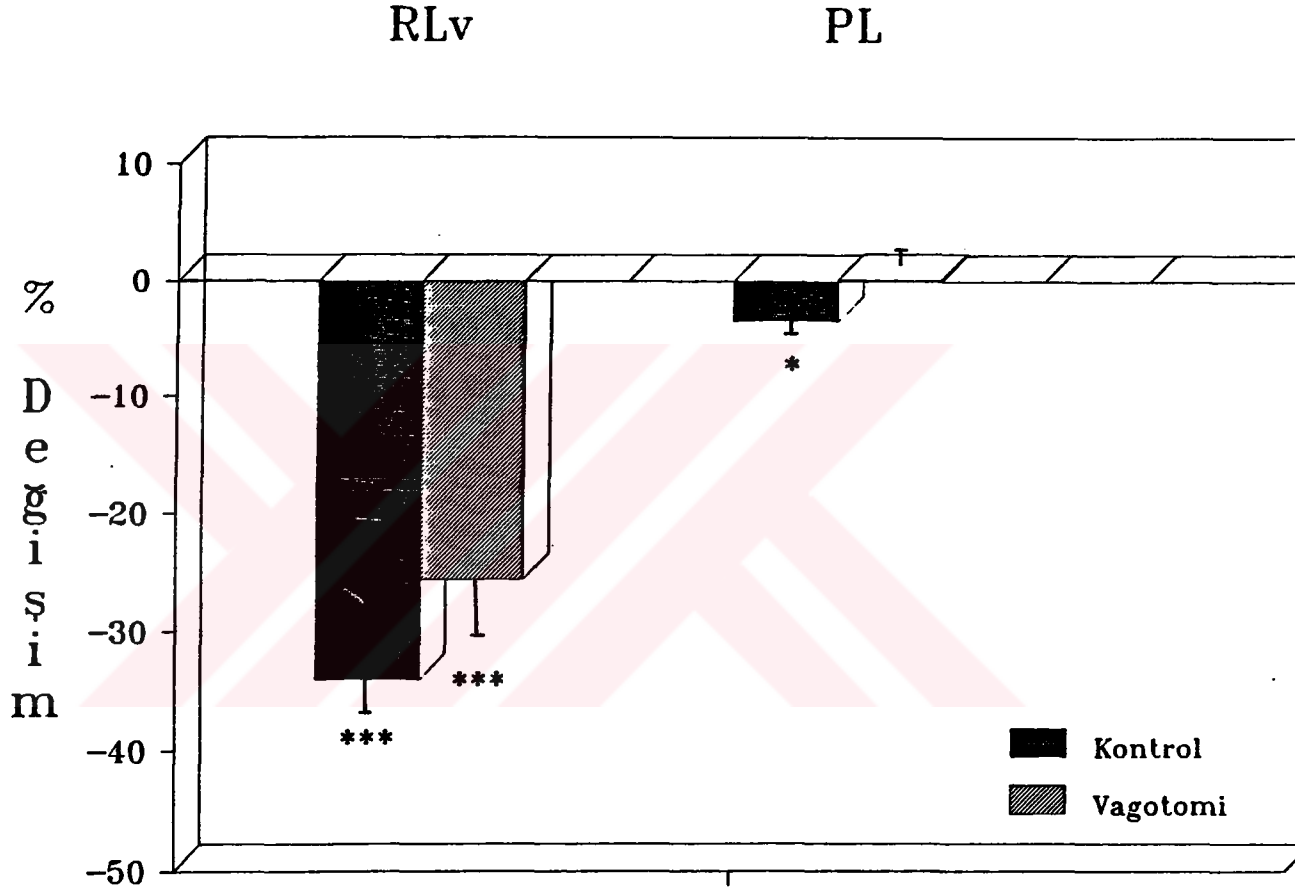
Tablo 3 . Belirtilen deney gruplarında histamin ve karotid arteri oklüzyonu'nun laringeal arterial basınç (PPL), laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralüminal laringeal basınç (PL) üzerine etkileri (M±SE)

Uyaran	Deney Grubu	n	PPL (mmHg)			RLv (mmHg/mldk ⁻¹)			PL (mmHg)		
			K	D	K	D	K	D	K	D	K-D
Histamin (i.v)	Kontrol	18	135.9 ±9.1	89.4 ±7.2	9.7 ±0.6	6.4 ±0.5	-3.3 ±0.4	-34.1*** ±3.0	20.5 ±1.6	-0.6 ±0.3	-3.6* ±1.7
	Vagotomi	16	132.1 ±13.7	100.7 ±14.7	9.4 ±1.0	7.2 ±1.1	-2.2 ±0.5	-25.6*** ±5.2	19.7 ±2.5	+0.2 ±0.3	+0.1 ±2.4
Oklüzyon (1 dk)	Kontrol	16	136.8 ±9.8	149.3 ±10.6	9.8 ±0.7	10.7 ±0.7	+0.9 ±0.2	+10.2*** ±2.3	21.7 ±1.3	-0.5 ±0.4	-2.3 ±2.3
	Vagotomi	14	137.7 ±14.6	159.3 ±18.8	9.8 ±1.0	11.3 ±1.3	+1.5 ±0.5	+14.3** ±3.7	21.3 ±1.7	+0.7 ±0.5	+5.1 ±3.9

n: Deney sayısı, K: İnjesiyondan önceki değer, D: İnjesiyondan sonraki değer.

*: İnjesiyondan önceki değer ile sonraki değer arasındaki anlamlılığı göstermektedir.

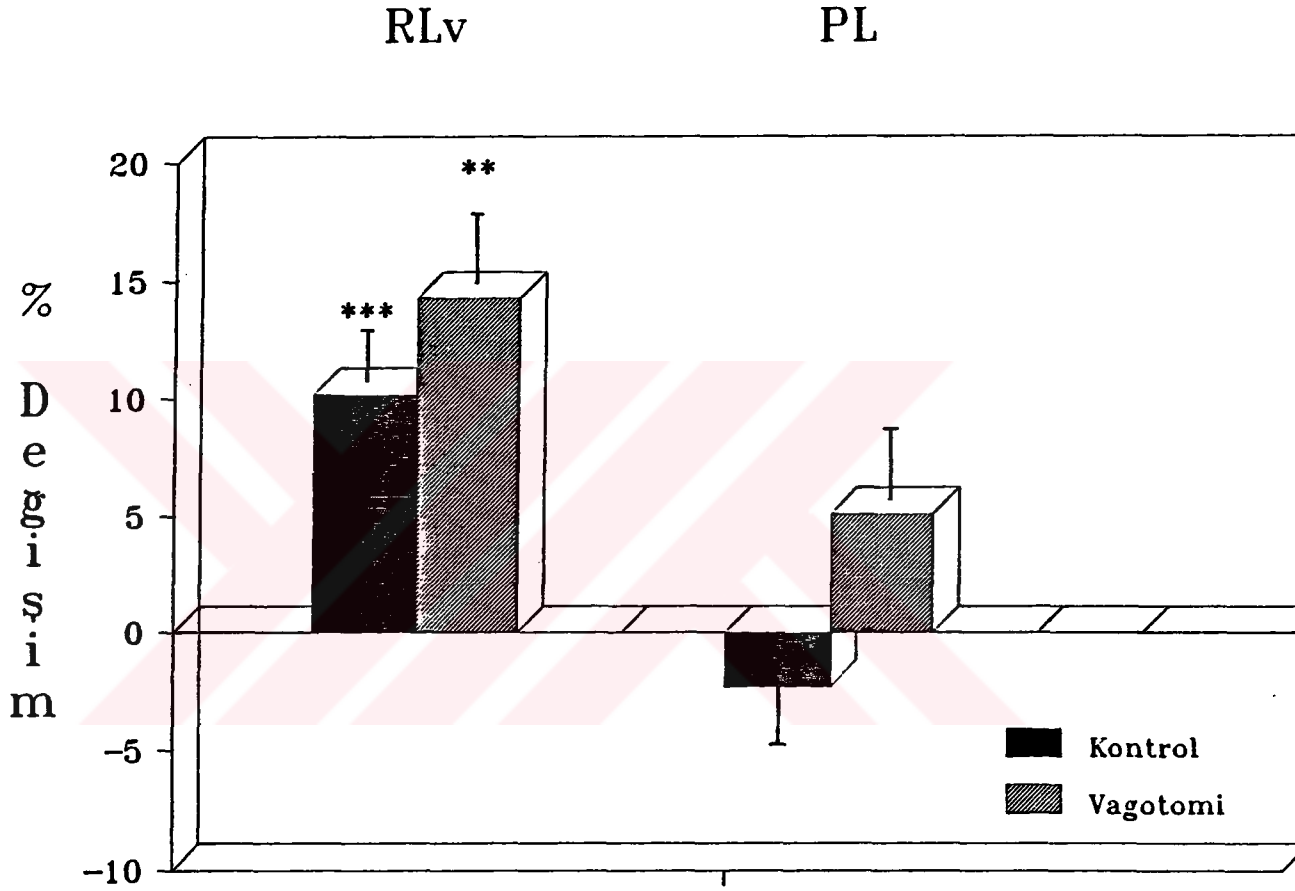
* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001



Şekil 10 . Hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin histamin asit fosfat (i.v) injeksiyonuyla uyarılmasında laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralüminal laringeal basınç (PL)'da gözlenen % değişimler.

*: İntravenöz histamin injeksiyonu sırasındaki değişim ile injeksiyondan önceki değer arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0,001$



Şekil 11 . Sinus caroticus baroreseptörlerinin arteria carotis communis (1 dk)'in bilateral oklüsyonu ile uyarılmasında laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralüminal laringeal basınç (PL)'da gözlenen % değişimler.

*: Oklüsyon sırasındaki değişim ile oklüsyon öncesi değer arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

II. LARİNGEAL RESEPTÖRLERİN UYARILMALARI

Çalışmamızın ikinci bölümünde, deney prosedüründe belirtilen maddelerin intraarterial olarak injeksiyonunda aşağıdaki bulgular elde edilmiştir.

Kapsaisin (laringeal arterial)'in etkileri: Anesteziye edilmiş deney hayvanlarına, laringeal reseptörleri uyarmak amacıyla kapsaisin ($25-50 \mu\text{g.kg}^{-1}$) laringeal duvarı perfüze eden katater aracılığıyla intraarterial olarak verildi. Bu durumda, laringeal vasküler rezistansta anlamlı bir artış saptandı ($\% +41.3 \pm 9.3$). İntralüminal laringeal basınçta da artış gözlemlendi ($\% +6.2 \pm 8.3$) (Tablo 4, Şekil 12).

Bilindiği gibi larinksin gerek vasküler, gerekse kassal motor innervasyonu vagusun aşağı kısmından ayrılan rekurrent laringeal sinirle sağlanmaktadır(94). Biz servikal vagotomi yaparak reseptörlerin uyarılmasıyla oluşacak olan cevabın, refleks olarak meydana gelip gelmediğini incelemek istedik. Bu amaçla, bilateral orta servikal vagotomi yapıldıktan sonra kapsaisin'e karşı oluşan cevap incelendiğinde, RLv'da anlamsız bir artış gözlenirken ($\% +22.8 \pm 10.5$), intralüminal laringeal basınçta kontrol grupta gözlenen artışın tamamen ortadan kalktığı saptandı. Bunun yerine çok az ve istatistiksel olarak anlamsız bir azalma meydana geldi ($\% -1.3 \pm 0.9$) (Tablo 4, Şekil 12).

Bradikinin (laringeal arterial)'in etkileri: Bradikinin ($2-3 \mu\text{g.kg}^{-1}$)'in laringeal duvarı besleyen arterden verilmesi, anlamlı bir laringeal vazokonstriksiyona neden oldu ($\% +14.3 \pm 4.4$). Buna karşın, intralüminal laringeal basınçta ise anlamlı bir azalma gözlemlendi ($\% -7.2 \pm 3.2$) (Tablo 4, Şekil 13,14).

Bilateral servikal vagotomi, kontrol grupta RLv'da görülen artışı oldukça azalttı. Oluşan artışın istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü ($\% +6.2 \pm 4.0$). Kontrol grupta, intralüminal laringeal basınçta gözlenen azalma, bilateral vagotomi ile tamamen ortadan kaldırıldı ($\% 0.0 \pm 0.0$) (Tablo 4, Şekil 14).

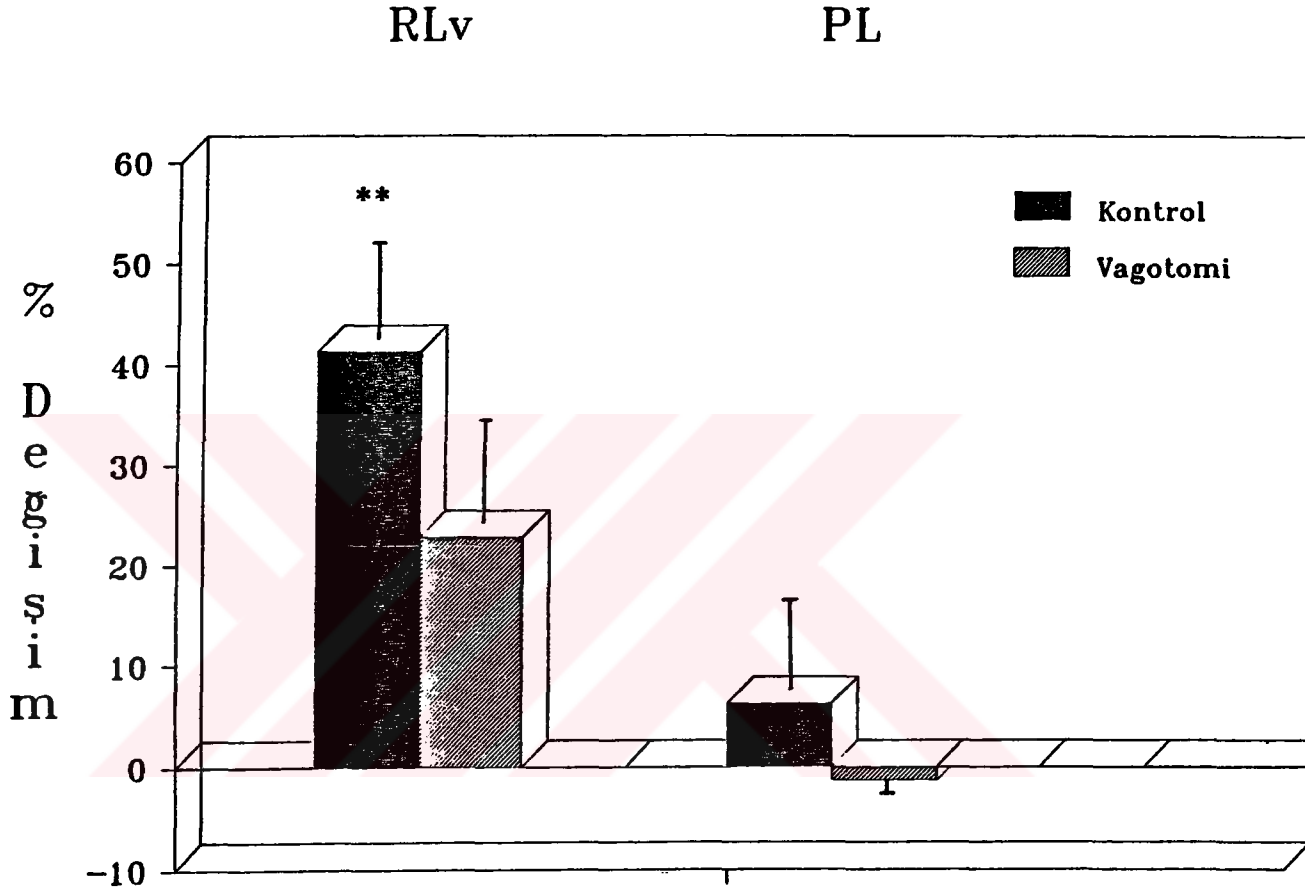
Tablo 4 . Belirtilen deney gruplarında kapsaisin, bradikinin, veratrin ve histamin'in laringeal arterial injeksiyonlarının, laringeal arterial basınç (PPL), laringeal vasküler rezistans (RLV) ve intralüminal laringeal basınç (PL) üzerine etkileri (M±SE)

Uyaran	Deney Grubu	n	PPL (mmHg)		RLV (mmHg/mlck ⁻¹)		PL (mmHg)						
			K	D	K	D	K	D					
Kapsaisin (laringeal arter)	Kontrol	9	92.2 ±7.9	131.1 ±15.9	6.6 ±0.6	9.4 ±1.1	+2.8 ±0.8	+41.3** ±9.3	9	22.9 ±2.6	24.1 ±2.7	+1.2 ±1.2	+6.2 ±8.3
	Vagotomi	7	121.4 ±8.6	146.0 ±12.0	8.6 ±0.6	10.4 ±0.8	+1.8 ±0.7	+22.8 ±10.5	7	22.5 ±3.5	22.1 ±3.0	-0.4 ±0.3	-1.3 ±0.9
Bradikinin (laringeal arter)	Kontrol	14	111.8 ±5.6	126.3 ±5.3	8.0 ±0.4	9.0 ±0.4	+1.0 ±0.3	+14.3** ±4.4	13	24.4 ±2.2	23.2 ±2.5	-1.2 ±0.4	-7.2* ±3.2
	Vagotomi	9	111.1 ±7.1	117.8 ±8.7	7.9 ±0.5	8.4 ±0.6	+0.5 ±0.3	+6.2 ±4.0	9	23.5 ±2.3	23.5 ±2.3	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
Veratrin (laringeal arter)	Kontrol	10	135.3 ±4.6	126.3 ±6.1	9.6 ±0.3	9.0 ±0.4	-0.6 ±0.5	-5.7 ±5.5	11	22.2 ±2.3	23.0 ±2.4	+0.8 ±0.4	+3.6* ±1.4
	Vagotomi	6	117.5 ±5.4	115.8 ±11.6	8.4 ±0.4	8.3 ±0.8	-0.1 ±0.7	-1.5 ±9.0	6	20.5 ±2.7	20.4 ±2.6	-0.1 ±0.1	-0.3 ±0.3
Histamin (laringeal arter)	Kontrol	13	128.8 ±3.2	105.0 ±7.4	9.2 ±0.2	7.5 ±0.5	-1.7 ±0.4	-19** ±5.0	13	24.4 ±3.6	25.6 ±3.6	+1.2 ±0.5	+5.9 ±3.1
	Vagotomi	8	109.1 ±8.0	97.2 ±9.2	7.7 ±0.6	6.9 ±0.7	-0.8 ±0.3	-11.6 ±5.3	8	21.4 ±3.1	21.4 ±3.1	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0

n: Deney sayısı, K: İnjesiyondan önceki değer, D: İnjesiyondan sonraki değer.

*: İnjesiyondan önceki değer ile sonraki değer arasındaki anlamlılığı göstermektedir.

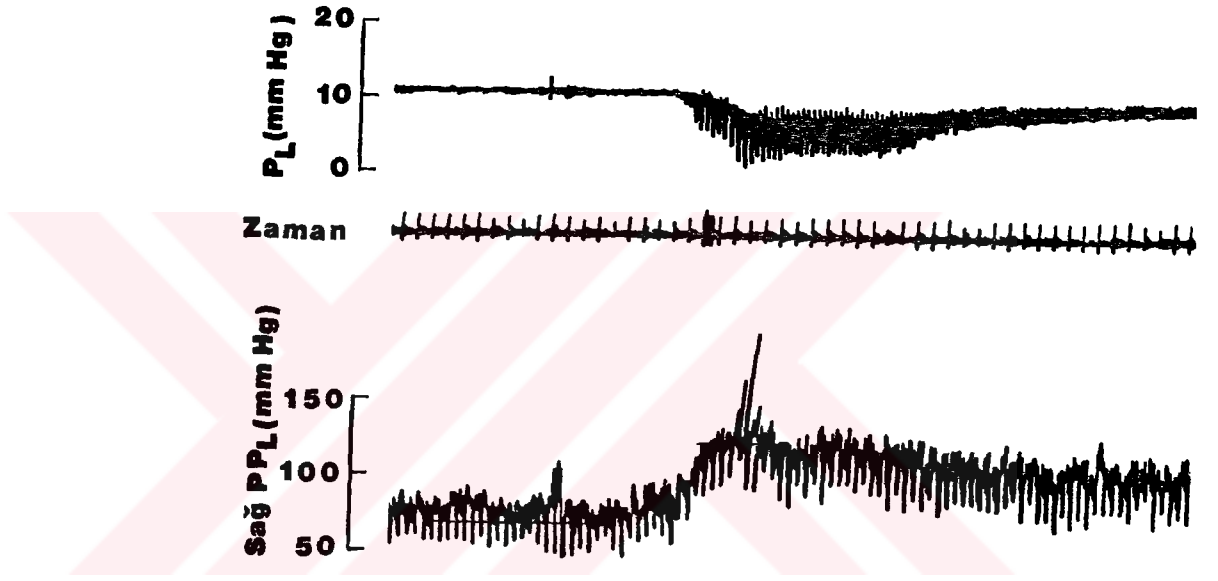
* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001



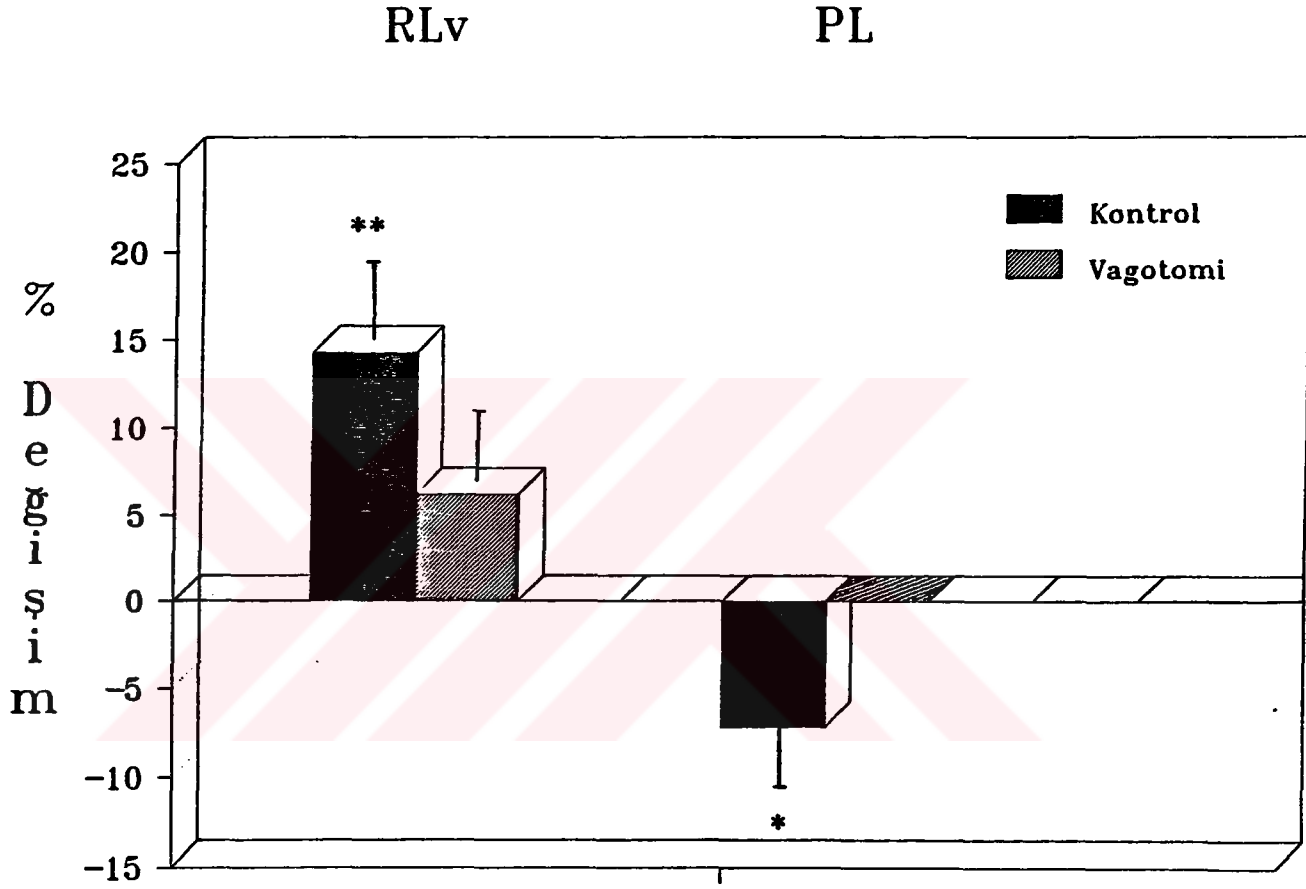
Şekil 12 . Laringeal bölgede lokalize olan reseptörlerin kapsaisin (laringeal arter) injeksiyonuyla uyarılmasında laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralüminal laringeal basınç (PL)'da gözlenen % değişimler.

*: Kapsaisin'in laringeal arterial injeksiyonu sırasındaki değişim ile injeksiyondan önceki değer arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$



Şekil 13 . Bradikinin ($2-3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)'in laringeal arterial injeksiyonunda laringeal arterial basınç (PPL) ve intralüminal laringeal basınç (PL)'da gözlenen değişimler.



Şekil 14 . Bradikinin (laringeal arter) injeksiyonuyla laringeal reseptörlerin uyarılmasında, laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralüminal laringeal basınç (PL)'da gözlenen % değişimler.

*: Bradikinin'in laringeal arterial injeksiyonu sırasındaki değişim ile injeksiyondan önceki değer arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Veratrin (laringeal arterial)'in etkileri: Larinkste yavaş adapte olan reseptörlerin varlığı ileri sürülmektedir(20,135,136). Biz de bunların yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerini uyaran, veratrin ile uyarılıp uyarılmayacağını anlamak amacıyla deney koşullarımızda veratrin'i larinksi besleyen artere injekte ettik.

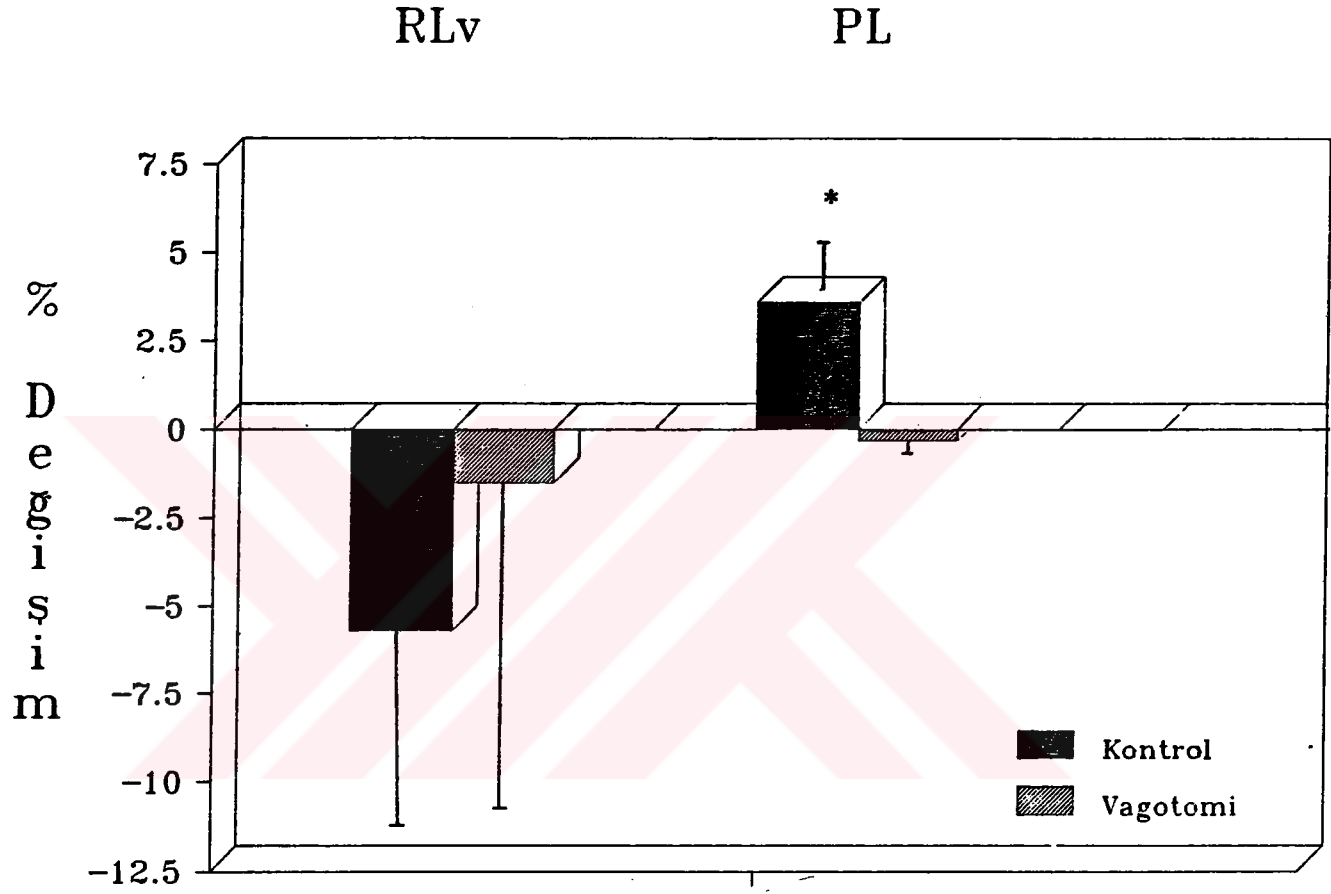
Veratrin (25-50 $\mu\text{g.kg}^{-1}$)'ın laringeal arterial injeksiyonu, oldukça değişken cevaplar oluşturdu. Ortalama olarak anlamsız bir laringeal vazodilatasyon saptandı (% -5.7 \pm 5.5). Buna karşın intralüminal laringeal basınçta, istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi (% +3.6 \pm 1.4) (Tablo 4, şekil 15).

Bilateral vagotomiden sonra veratrin'in oluşturduğu laringeal vazodilatasyon oldukça azaldı, yine istatistiksel olarak anlamsız bulundu (% -1.5 \pm 9.0). İntralüminal laringeal basınçta vagotomi öncesi gözlenen artış tamamen ortadan kalktı (% -0.3 \pm 0.3) (Tablo 4, Şekil 15).

Histamin asit fosfat (laringeal arterial)'in etkileri: Yine larinkste çabuk aktivite gösteren reseptörlerin varlığı ortaya koyulduğu için(44,45), bunların çabuk adapte olan akciğer gerim reseptörlerini uyaran histamin asit fosfat ile uyarılıp uyarılmayacağını incelemek amacıyla, histamin larinksi perfüze eden artere injekte edildi.

Anesteziye köpeklerde histamin (15-20 $\mu\text{g.kg}^{-1}$)'in laringeal arterial injeksiyonu, laringeal vasküler rezistansı anlamlı olarak azalttı (% -19.0 \pm 5.0). İntralüminal laringeal basınçta ise anlamsız bir artış meydana geldi (% +5.9 \pm 3.1) (Tablo 4, Şekil 16).

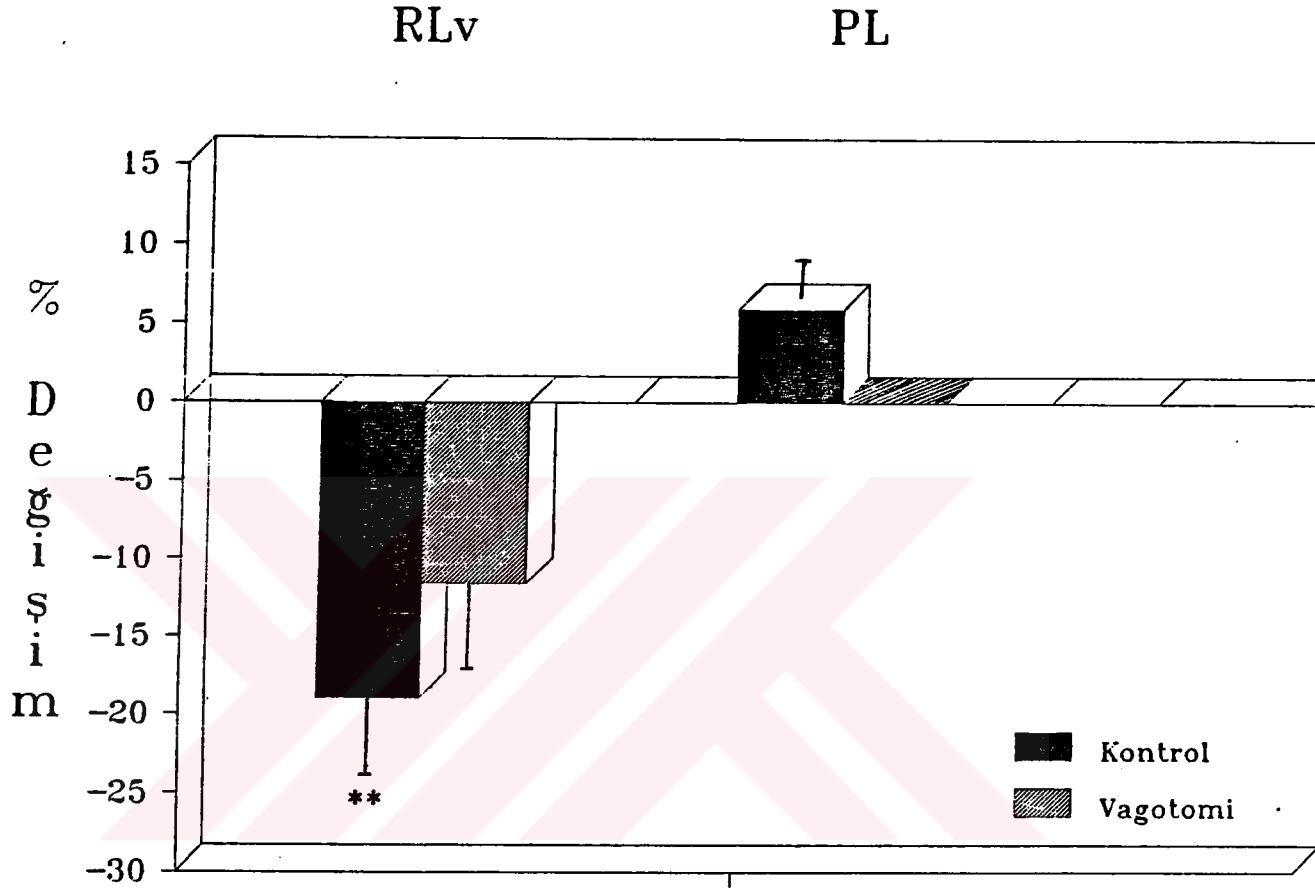
Bilateral servikal vagotomiden sonra RLv'da anlamsız bir azalma gözlenirken (% -11.6 \pm 5.3), intralüminal laringeal basınçta kontrol grupta gözlenen anlamsız artış, vagotomiden sonra tamamen ortadan kalktı (% 0.0 \pm 0.0) (Tablo 4, Şekil 16).



Şekil 15 . Veratrin'in laringeal arterial injeksiyonunun laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralüminal laringeal basınç (PL)'da oluşturduğu % değişimler.

*: Veratrin'in laringeal arterial injeksiyonu sırasındaki değişim ile injeksiyondan önceki değer arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$



Şekil 16 . Histamin asit fosfat (laringeal arter) injeksiyonu ile laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralüminal laringeal basınç (PL)'da gözlenen % değişimler.

*: Histamin'in laringeal arterial injeksiyonu sırasındaki değişim ile injeksiyondan önceki değer arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

T A R T I Ő M A

Çalışmamızda kullandığımız kapsaisin küçük dozlarda köpekte pulmoner C-lif reseptörleri için spesifik bir uyarandır. Hipotansiyon, bradikardi ve hızlı yüzeysel solunum bir sonucu olarak refleks yoldan apnöye neden olmaktadır(22,96). Bizim sonuçlarımızda köpeklere intravenöz kapsaisin verilmesinde, laringeal vasküler rezistansın anlamlı olarak azaldığı ve bilateral servikal vagotominin vasküler cevabı tamamen ortadan kaldırdığı saptanmıştır.

Bilindiği gibi pulmoner C-lif reseptörleri, vagusun miyelinsiz afferent lifleriyle innerve olur. Ayrıca bilateral vagotominin kapsaisin tarafından pulmoner C-lif reseptörlerinin uyarılmasıyla, Bezold-Jarisch refleksi yoluyla oluşan bradikardi ve arterial hipotansiyonu önlediği gösterilmiştir(34). Bilateral servikal vagotomi, akciğer ve kalpten çıkan bütün afferent yolu önler. Bizim çalışmamızda, kapsaisin'in pulmoner C-lif reseptörleri aracılığı ile laringeal vaskülariteye olan etkisi, bu reseptörlerden kaynaklanan vagal afferent yolla refleks olarak gerçekleşmektedir. Nitekim, Şahin ve arkadaşları köpeklerde pulmoner C-liflerinin intravenöz kapsaisin ile uyarılmalarında, refleks trakeal vazodilatasyon gözlemişler ve bu cevabın bizim bulgularımızda olduğu gibi bilateral vagotomi ile ortadan kalktığını göstermişlerdir(20).

Bu arada bazı araştışıcılar, kapsaisin ile oluşturulan vazodilatasyonda NANC sistemin bazı nöropeptidlerinin de etken olduğunu ileri sürmüşlerdir. Matran ve arkadaşları anesteziye edilmiş domuzlara aerosol şeklinde veya intravenöz kapsaisin verdiklerinde, doza bağlı olarak superior laringeal arterde ve bronşial arterde vazodilatasyonun oluştuğunu ve vasküler rezistansın azaldığını göstermişlerdir(60,61). Bu arada aynı araştırıcı grubu, P maddesi ve CGRP injeksiyonu ile kapsaisin'in vazodilatör etkisinin oluşturulabileceğini ve P maddesinin etkisinin daha güçlü olduğunu belirtmişlerdir(61). Ayrıca, kapsaisin'e duyarlı C-lif efferentlerinin uyarılmasında bu peptidlerin ağığa çıktığı ve vazodilatör etkiyi meydana getirdiği ileri sürülmüştür(1).

Alving ve arkadaşları, domuzlara aerosol şeklinde kapsaisin verdiklerinde nazal, laringeal ve bronşial dolaşımda kan akımının kesin bir şekilde arttığını ve vasküler direncin azaldığını göstermişlerdir. Bu cevapların yine C-lif efferentlerinin uyarılmasında, takikininlerin (SP) ve CGRP'nin salınmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir(1).

Bizim bulgularımızda kapsaisin ile oluşturulan laringeal vazodilatasyonun vagotomi ile ortadan kalkması, oluşan cevapta NANC sinir sisteminin ve dolayısıyla bu sistemin nöropeptidlerinin etkisinin olmadığını, direkt vagal efferent liflerin etken olduğunu göstermektedir.

Bulgularımızda görüldüğü gibi intravenöz kapsaisin, intralüminal laringeal basınçta anlamlı bir artışı anlamlı bir azalmanın izlediği bifazik cevaplar oluşturdu. Bilateral vagotomiden sonra, sadece artışı anlamlı olduğu bifazik cevaplar saptandı. Bilindiği gibi pulmoner C-liflerinin uyarılması trakeabronşial kas tonusunu artırır(24). şahin ve arkadaşları köpeklere intravenöz kapsaisin verdiklerinde, trakeal düz kas tonusunda artışı oluştuğunu gözlemişlerdir. Vagotomi kassal cevabı oldukça azaltılmasına karşın tam önleyememiştir(96). Ayrıca, Palacek ve arkadaşları intravenöz kapsaisin'in (10 μ g), 15 köpektan 8'inde laringeal rezistansı arttırdığını saptamışlardır(71). Bizim bulgularımızda ise intralüminal laringeal basınçta bifazik değişim gözlenmiştir. Buna karşın, Salonen ve arkadaşları

kapsaisin (10-100 n mol) injekte edildiğinde trakeal düz kasta bifazik cevaplar gözlemişler, kontraksiyonu takiben gözlenen gevşemeye nöropeptidlerin neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Peptidlerin etkisinin zayıf olmasını da hava yolu epitel hücreleri ve vasküler endotel tarafından etkili bir şekilde metabolize edilmelerinin neden olduğunu bildirmişlerdir(77). Ayrıca Coleridge ve arkadaşları köpeklerde kapsaisin'i sağ atriuma vererek pulmoner C-liflerini uyardıklarında, trakeal kontraksiyonu trakeal gevşemenin izlediği bifazik cevaplar gözlemişler ve bifazik cevapların vagotomiden etkilenmediğini saptamışlardır(25).

Bulgularımızda, vagotomiden sonra intralüminal laringeal basınçta cevaplar azalmasına karşın, halen mevcut olmasının bize göre iki nedeni olabilir. Birincisi; bilindiği gibi bilateral vagotomi akciğer ve kalbe ait efferent yolları engellemektedir. Hemen hemen laringeal kasa giden motor yolları da engeller. Larinksin motor innervasyonunu sağlayan rekurrent ve pararekurrent sinirler, yukarı torasik bölgede vagusu terk ederek larinkse gider ve larinkse efferent impulslar taşırlar(76,94). Bu durum, rekurrent laringeal sinir sağlam olduğu için vagotomiden sonra hala neden kassal cevapların var olduğunu açıklamaktadır. Nitekim, McCaffrey ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kapsaisin'i (10 µg/kg) sağ atriuma injekte ettiklerinde, laringeal dirençteki artışın vagusun rekurrent sinirinin kaynaklanma yerinin altından kesilmesinden sonra tamamen ortadan kalktığını gözlemişlerdir(62). Bizim deneylerimizde deney hayvanlarında göğüs açılmadığı için servikal vagotomi yapıldı. Bu nedenle vagotomiden sonra hala bir miktar kassal cevap görülebilir. İkincisi; belki de Salonen ve arkadaşlarının ileri sürdükleri gibi, oluşan cevaplar kapsaisin'in pulmoner C-liflerini uyarımında açığa çıkan nöropeptidlerin etkisi ile oluşabilir. Bunun kesin gösterilebilmesi için bizim de vagusu, göğüste rekurrent sinirin kaynaklanma yerinin altından kesmemiz gerekirdi. Halen kapsaisin'e kassal cevap görürsek ancak o zaman peptidlerin etkisinden bahsedebilirdik.

Deney havyanlarına intravenöz bradikinin verildiğinde kapsaisin'e verilen cevaba benzer şekilde anlamlı bir laringeal vazodilatasyon gözlenmiş, buna karşın intralüminal laringeal basınçta anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bilateral vagotomi vasküler cevabı oldukça azaltırken, kassal cevabı tamamen ortadan kaldırmıştır. Bulgularımızda açıkladığımız gibi bizim asıl amacımız bronşial C-liflerini uyarmaktır. Köpeklerin bronşial arterine küçük dozlarda bradikinin injekte edilerek bronşial C-lifleri uyarıldığında, pulmoner C-liflerinin uyarılmasında olduğu gibi trakeal düz kasta kontraksiyon gözlenir(76).

Bradikinin, lokal olarak kranial tiroid arterine veya sol atriüma verildiğinde ise bronşial C-liflerinin uyarıldıklarını gösteren trakeal kontraksiyon gözlenmez(76). Bu nedenle, bu reseptörler için spesifik bir uyarıcı olan bradikinin'in bronşial artere verilmesi gerekirdi. Ayrıca, Coleridge ve arkadaşları pulmoner ve bronşial C-liflerini uyarmak için kapsaisin'i uygun dozlarda sağ ve sol atriüma injekte etmişlerdir. Sağ atrial injeksiyonda pulmoner C-liflerinin uyarılmasına bağlı olarak beklenen trakeal kontraksiyon gözlenirken, sol atrial injeksiyonda sistemik dolaşım ile beslenen bronşial C-liflerinin uyarılmasından doğan etkilerin, somatik efferentlerin refleks etkisi ile maskelendiğini ve trakeal gevşemenin oluştuğunu bildirmişlerdir(25).

Deneylerimizde köpeklerin göğüsü açılıp suni olarak solutulduğunda kan gazlarında oluşabilecek değişimler, akciğer reseptörlerini ve dolayısıyla laringeal vaskülariteyi, kas tonusunu ve solunumu etkileyebilecekti(93). Biz bu nedenlerle bradikinin'i sol atrial veya sistemik dolaşıma verdiğimizde, yine doğrudan bronşial C-liflerini uyaramayacağımız için bronşial dolaşımın pulmoner dolaşım ile anastomozlar yaptığını düşünerek, bradikinin'i bronşial C-liflerinin uyarılmaları için spesifik olan düzeyde intravenöz ve sağ atrial olarak verdik.

Weber ve arkadaşları, bradikinin'in köpeklerde güçlü bir trakeal vazodilatasyon oluşturduğunu göstermişlerdir. Reseptör aracılıklı bu etkinin hangi reseptörlerle gerçekleştirildiği bilinmemektedir. Koyun trakeal dolaşımında bradikinin, B₂-reseptörleri aracılığı ile vazodilatasyon oluşturmaktadır(99). Bu çalışmalar bizim bulgularımızı desteklemektedir. Deneylerimizde bilateral vagotomiden sonra vasküler cevap daha az olmakla beraber yine mevcuttu.

Bradikinin'in sağ atrial injeksiyonunda, yine laringeal vasküler rezistansın anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bradikinin'in intravenöz ve sağ atrial injeksiyonu benzer vasküler cevaplar oluşturmakta ve bu cevaplar diğer çalışmaların sonuçlarına uygunluk göstermektedir. C-liflerinin uyarıldığı kesindir. Yalnız vagotominin cevabı tamamen engellememesi, oluşan cevapta NANC sisteminde etken olabileceğini düşündürmektedir. Bu arada Matran ve arkadaşları, bradikinin'in hava yollarında C-lif efferentlerini aktive ederken, akciğerlerdeki kapsaisin'e duyarlı duysal sinir uçlarından takikinin-L1 salınabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çünkü, efferent lifler kapsaisin ile duyarsızlaştırıldığında bile, bradikinin verildiğinde superior laringeal arter ve bronşial arterde vasküler rezistans azalmıştır. Bundan dolayı, bradikinin intravenöz verildiğinde vasküler düz kas üzerindeki etkisini duysal sinirlerden bağımsız olarak meydana getirdiği ileri sürülmektedir(52,61). Buna karşın, Ichinose ve arkadaşları, kobaylara intravenöz bradikinin verildiğinde bronkokonstriksiyon gözlendiğini ve bu cevap, indomethacin ile bloke edildiği için siklooksijenazların salınmasına bağlı olduğunu, aynı zamanda kolinerjik refleksin de etken olduğunu göstermişlerdir. Daha önceki bilgilerin aksine NANC sinirlerin yani nöropeptid salınmasının önemli olmadığını ileri sürmüşlerdir(40).

Bizim çalışmamızda intralüminal laringeal basınç bradikinin'in her iki şekilde verilmesinde de anlamlı olarak azalmış, bilateral vagotomiden sonra ise ortadan kalkmıştır. Bu sonuç, bradikinin'in üst hava yollarında oluşturduğu güçlü konstriktör etkiye ve kapsaisin ile elde edilen bulguya ters düşmektedir. Cevabın vagotomi ile ortadan kalkması, etkinin refleks olarak vagal efferentlerin stimülasyonu ile meydana geldiğini göster-

mektedir. Bu cevap, bradikinin'in irritan reseptörler üzerindeki etkisi ile de meydana gelmiş olamaz. Çünkü, bu reseptörlerin uyarılması da hava yolu kas tonusunu arttırmaktadır(24). Yavaş adapte olanların uyarılması hava yolları düz kasını gevşetmektedir. Yalnız bunların trakeal vasküler rezistans üzerinde bir etkileri olmadığı da gösterilmiştir(24,96).

Bilindiği gibi, sempatik sistemin uyarılması trakeal düz kası gevşetir(24,97). Sempatik sinirlerden salınan katekolaminler veya dolaşıma injekte edilenler, düz kaslardaki β adrenerjik reseptörlerle hava yolu düz kasını gevşetirler. Ayrıca, katekolaminler vagal tonusu inhibe ederek düz kasın gevşemesini sağlarlar(5). Eğer bradikinin injeksiyonu ile kardiyak sempatik efferentler uyarılsa idi vagotominin cevabı tamamen önlemesi söz konusu olamazdı. Çünkü, laringeal kasın innervasyonu torasik sempatik zincirden, rekurrent ve pararekurrent laringeal sinirlerden direkt olarak gelir. Sinir pleksusları trakea ve özofagus arasındadır(94,96).

Kimyasal olarak efferent liflerin uyarılmasıyla başlatılan hava yolu kasının refleks gevşemesinin belki de fizyolojik bir anlamlılığı olabilir.

Deneylerimizde yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerini uyarmak için intravenöz veratrin injekte edildiğinde, anlamlı bir laringeal vazodilatasyonun oluştuğunu gözledik. İntralüminal laringeal basınçta ise anlamlı bir artışı, anlamlı bir azalmanın izlediği bifazik cevaplar gözlemlendi. Bilateral vagotomiden sonra gerek vasküler, gerekse kassal cevaplar ortadan kalktı. Bilindiği gibi, yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerini uyarmak için veratrum alkaloidler kullanılır. Bunlar sodyum permeabilitesini arttırarak uyarılabilen bir çok membran tipinde ard arda aktiviteyi arttırır(24). Veratrin, düşük dozlarda bile torasik refleksleri aktive eder ve santral sinir sisteminden kaynaklanan bazı vagal olmayan etkiler görülebilir. Ayrıca, veratrin intravenöz olarak verildiğinde akciğerlerdeki yavaş adapte olan gerim reseptörlerini uyardığı gibi, kardiyak reseptörleri de uyarır(96).

Şahin ve arkadaşları, yapay olarak trakeal perfüzyon yapılan köpeklere veratrin'i hem intravenöz hem de doğrudan kardiyak reseptörleri uyarmak için sol atriuma vermişlerdir. Veratrin'in iki şekilde verilmesinde de trakeal vasküler dirençte azalma sistemik hipotansiyon ve trakeal düz kas tonusunda değişken cevapların oluştuğunu saptamışlardır. Bu cevapların bilateral vagotomiden sonra ortadan kalktığı bildirilmiştir(96). Ayrıca Zucker ve arkadaşları köpeklerde veratrin'in gerek intravenöz, gerekse sol ventriküle verilmesinde sol ventrikülde bulunan reseptörlerin uyarılması sonucu kolinerjik vazodilatasyonda olduğu gibi, sempatik lifler tarafından Bezold-Jarisch refleksi yoluyla bradikardi, hipotansiyon ve total periferal dirençte azalmanın oluştuğunu göstermişlerdir(104). Bizim intravenöz veratrin bulgularımız, her iki çalışmanın sonuçlarına uygunluk göstermektedir. Veratrin, sol kalbe verildiğinde yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerine ulaşamaz ve esas etki kalpten kaynaklanır. Bu şekilde bir çok yan etki de engellenmiş olur(24,104). Biz de bu nedenle, doğrudan kardiyak reseptörleri uyarmak amacıyla veratrin'in sol atriuma verdik. Sol atrial veratrin verilmesi laringeal vasküler rezistansı anlamlı olarak azaltırken, intralüminal laringeal basıncı anlamlı olarak arttırdı. Bilateral vagotomi vasküler ve kassal cevapları ortadan kaldırdı.

Bulgularımızda veratrin'in gerek intravenöz verilmesinde, gerekse kardiyak verilmesinde benzer sonuçlar elde edildiğinden gerçek etkinin yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerinden mi yoksa kardiyak reseptörlerinden mi kaynaklandığı anlaşılamamaktadır. Bu nedenle akciğer gerim reseptörleri akciğer inflasyonu ile direkt uyarıldığında(96), laringeal vasküler rezistansta az ve anlamsız bir artış gözlenirken, intralüminal laringeal basınçta anlamlı bir azalma saptadık. Bilateral vagotomiden sonra vasküler cevapta bir değişim gözlenmezken, intralüminal laringeal basınçta gözlenen azalma tamamen ortadan kalktı. Tüm bu sonuçlar bize, veratrin'in laringeal vaskülerite üzerindeki etkisinin yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin uyarılmasına bağlı olmadığını, kardiyak reseptörlerin vagal yolla refleks olarak uyarılmasına bağlı olduğunu göstermektedir.

Bilindiği gibi orta derecede akciğer inflasyonu kalp hızını artırır, periferel direnci azaltır. Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin uyarılması sonucu oluşan refleks değişiklik, aktif dokulara kan akımını artırır(24). Bu arada 10 cm H₂O'luk akciğer inflasyonunun trakeal vasküler direnç üzerinde bir etkisinin olmadığı, arterial kan basıncını ve trakeal kas tonusunu ise anlamlı olarak azalttığı, vagotominin ise kassal cevabı ortadan kaldırdığı gösterilmiştir(96). Buna karşın, akciğer inflasyonunun bronşial dolaşım üzerindeki etkisinin farklı olduğu, bronşial kan akışını azalttığı ve vasküler direnci arttırdığı gösterilmiştir. Bu değişik cevabın, bronkopulmoner anastomatik damarların sıkıştırılması ve gerilmesinden dolayı olabileceği ileri sürülmüştür(29). Ayrıca, büyük akciğer inflasyonu pulmoner C-liflerinin uyarılmasına bağlı olarak vasküler rezistansı azaltır(96). Bu nedenle, bizim çalışmamızda yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerini uyarmak için akciğer inflasyonu düşük düzeyde tutulmuştur.

Çalışmalarda görüldüğü gibi akciğer inflasyonunun trakeabronşial dolaşım üzerindeki etkileri inflasyonun derecesine, bu dolaşımın belki de anatomik yapısına veya fonksiyonlarına göre değişmektedir.

Yavaş adapte akciğer gerim reseptörlerinin uyarılmaları laringeal vasküler rezistansta bir değişiklik oluşturmazken, intralüminal laringeal basıncı vagal yolla refleks olarak azaltmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılmalarının trakeal düz kası gevşettiği de bilinmektedir(96). Ayrıca, McCaffrey ve arkadaşları sürekli bir akciğer inflasyonunun laringeal dirençte tonik bir azalma oluşturduğunu, bu cevabın intrapulmoner reseptörlerden kaynaklandığını ve vagal efferent liflerin kesilmesinden sonra ortadan kalktığını göstermişlerdir(62). Bu çalışmanın sonucu da bulgumuzu desteklemektedir.

Hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörleri, intravenöz histamin asit fosfat verilerek uyarıldığında laringeal vasküler direncin ve intralüminal laringeal basıncın anlamlı olarak azaldığını gözledik. Bilateral vagotomiden sonra vasküler cevaplarda fazla bir değişim gözlenmezken, intralüminal laringeal basınçta vagotomi öncesi gözlenen cevap tamamen ortadan kalktı.

Histamin pulmoner dolaşımında vazokonstriksiyon, hava yolu düz kasında kontraksiyon ve sistemik vasküler yataklarda vazodilatasyona neden olmaktadır(99). Long ve arkadaşları, koyunlara histamin'i aerosol şeklinde verdiklerinde bronşial vasküler yataklarda vazodilatasyonların oluştuğunu, bronşial arterial kan akışının arttığını ileri sürmüşlerdir. Histamin'in H₁-reseptörleri aracılığı ile bronkokonstriksiyon oluştururken, muhtemelen direnci yüksek olan damarlarda lokalize H₂-reseptörleri aracılığı ile de bronşial arterial kan akımında artışa neden olduğu bildirilmiştir(51). Alving ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada histamin'in aerosol şeklinde verilmesinde nazal, laringeal ve bronşial dolaşımında kan akışlarının açık ve kesin bir şekilde arttığını ve vasküler direncin azaldığını göstermişlerdir. Ayrıca, histamin'in domuzlarda oluşturduğu bronkokonstriksiyona sadece H₁-reseptörlerinin aracı olduğunu, H₂-reseptörlerinin bronşial dolaşımında daha etkili olmasına karşın, H₁-reseptörlerinin nazal ve laringeal dolaşımında daha önemli olduğunu bildirmişlerdir. Fakat, yine de histamine karşı oluşan vazodilatasyonun önlenmesi için H₁ ve H₂ reseptör antagonistleri (terfenadin ve simetidin)'nin beraberce kullanılması gerekir(1).

Bilindiği gibi laringeal vaskülarite sistemik dolaşımdan kan alır ve yine sistemik dolaşıma direne olur(93). Histamin'in sistemik dolaşım üzerindeki vazodilatör etkisini laringeal dolaşımında da gözlüyoruz. Bu arada histamin, sistemik dolaşımdan kan alan koyun trakeal vaskülaritesi üzerinde kompleks bir etkiye sahip olurken, köpek trakeal dolaşımında H₁-reseptörleri aracılığı ile vazodilatasyon oluşturmaktadır(99). Görüldüğü gibi histamin'in etkisi, trakeabronşial dolaşımın farklı kısımlarında farklı reseptörler aracılığıyla oluşabilir. Bulgularımızda bilateral vagotomiden sonra histamine karşı oluşan vazodilatasyonun önlenememesi, cevabın reseptör aracılıklı olduğunu bir kere daha gösterir.

Bulgularımızda histamin'in intralüminal laringeal basınçta oluşturduğu azalma, histamin'in laringokonstriktör etkilerine ters düşmektedir. İntravenöz histamin asit fosfat'ın larinksin ekspiratuvar kontraksiyonuna ve ekspiratuvar laringeal motor nöronların deşarjlarında artışa neden olduğu bilinmektedir(92). Ancak, Okpako ve arkadaşlarının kobaylarda

yaptıkları bir çalışmada H_1 -reseptörlerinin hava yolu düz kasının kontraksiyonuna, H_2 -reseptörlerinin ise gevşemeye yol açtığını ve H_1 -reseptörlerinin aktivasyonu ile oluşan etkilerin, kobaylarda trakeabronşial kasta bulunan H_2 -reseptörleriyle module edildiğini bildirmişlerdir(69). Çalışmamızda histamin'in intralüminal laringeal basınçta oluşturduğu azalma, belki de türlerin farklı reseptör içermelerinden dolayı olabilir. Ya da H_2 -reseptörlerinin etkisinin, H_1 -reseptörlerinin olası etkisini maskeleyesinden olabilir. Buna karşın, intravenöz histamin ile pulmoner iritan reseptörlerinin uyarılmasında takipnö, soluk hacminde azalma ile birlikte inspiratuar ve ekspiratuar laringeal hava yolu direncinin azaldığı ve vagotomi ile bu cevabın önlendiği gösterilmiştir(62). Bizim bulgularımızda da histamine karşı oluşan intralüminal basınçtaki azalmanın bilateral vagotomi ile ortadan kalkması, cevabın vagal efferent liflerle refleks olarak oluştuğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, kesin bir yolla sinus caroticus baroreseptörlerinin refleks etkisini değil, kan basıncındaki değişmelerin baroreseptörler aracılığı ile laringeal vaskülarite üzerinde olan etkilerini incelemek istedik.

Anesteziye köpeklerde, bilateral karotid arter oklüsyonu yapılarak sinus caroticus baroreseptörleri uyarıldığında laringeal vasküler rezistansta anlamlı bir artış gözlenirken, intralüminal laringeal basınçta anlamlı bir değişim görülmemiştir. Bilateral orta servikal vagotomiden sonra laringeal vasküler rezistansta bir değişim gözlenmemiş, intralüminal laringeal basınçta anlamsız bir artış saptanmıştır. Vasküler cevaplarda vagotomiden sonra farkedilebilir bir değişimin olmaması, oluşan cevaplarda sempatik efferent liflerin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu arada karotid arter oklüsyonunun trakeal dolaşım üzerinde etkisinin olmadığı, kas tonusunda da küçük bir artış oluşturduğu saptanmıştır(96). Buna karşın bizim deney koşullarımızda karotid arter oklüsyonu, laringeal vasküler direnci vagal olmayan bir yolla arttırmaktadır. Nitekim, intralüminal laringeal basınçta anlamsız da olsa bir azalmanın meydana gelmesi, bir kere daha sempatik sistemin aktivasyonunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın ikinci bölümünde kapsaisin, bradikinin, veratrin ve histamin'in laringeal arterial injeksiyonunda, bu maddelerin laringeal reseptörler üzerine olan etkilerini gözledik.

Anesteziye köpeklere kapsaisin laringeal arterden verildiğinde anlamlı bir laringeal vazokonstriksiyon oluşurken, intralüminal laringeal basınçta anlamsız bir artış saptandı. Bilateral orta servikal vagotomiden sonra vasküler cevap yarı yarıya azaldı. Vagotomi sonrası gözlenen bu artış istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Buna karşın intralüminal laringeal basınçta gözlenen artış vagotomiden sonra tamamen ortadan kalktı.

Salonen ve arkadaşları, köpeklere trakeal vasküler yataklara kan desteği sağlayan kateter aracılığı ile intraarterial olarak kapsaisin verdiklerinde, doza bağlı olarak trakeal vasküler rezistansta hızlı bir artışı yavaş ve küçük bir azalmanın izlediğini gözlemişlerdir. İntraarterial kapsaisin, trakea düz kasında önce kontraksiyona neden olmuş ve bunu gevşemenin izlediği bifazik cevaplar oluşturmuştur(77). Araştırmacılar, kapsaisin'in kompleks etkiye sahip olduğunu, başlangıçtaki kontraksiyonun noradrenalin veya sempatik motor nöronlardan NPY gibi konstriktör nöropeptidlerin salınmasına veya 5-hidroksitriptamin'in lokal olarak salınmasından olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bununla beraber vazodilatör etkinin duysal sinir sonlanmalarından P maddesi, nörokininler veya CGRP'nin lokal olarak salınması ile oluşabileceğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak da kapsaisin'in lokal injeksiyonunun sistemik arterial kan basıncını değiştirdiğini, solunum hızını arttırdığını bildirmişler ve kapsaisin'e cevapların, hiç olmazsa bazılarında santral refleks bir mekanizma tarafından desteklendiğini bildirmişlerdir(77).

Bilindiği gibi larinksten kaynaklanan miyelinsiz efferent liflerin varlığı gösterilmiş ve bu sonlanmaların refleks etkilerinin, akciğer ve aşağı solunum yollarında lokalize olan C-lif reseptörlerinin etkileri gibi önemli olabileceği ileri sürülmüştür(79). Belki de intraarterial kapsaisin verildiğinde bu efferent sonlanmalar uyarılarak, vazokonstriktör nöropeptidler salınmakta ve aynı zamanda intralüminal laringeal basıncı da arttırmakta-

dır. Bulgularımızda vagotomiden sonra anlamsız da olsa hala laringeal vazokonstriksiyon görülmesi, Salonen ve arkadaşlarının yorumunu desteklemekte ve oluşan cevapta NANC sisteminin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Kapsaisin intraarterial olarak verildiğinde anlamsız da olsa intralüminal laringeal basınç artmıştır. Bu bulgu, C-lif sonlanmalarının uyarılmasında gözlenen havayolu kasının kontraksiyonunu anımsatmaktadır. Bu arada, larinksin efferent innervasyonu superior laringeal sinir ve esas efferent innervasyonu rekurrent laringeal sinir ile sağlanmaktadır. Vagotomi laringeal kasa giden tüm motor yolları engellemektedir(94). Vagotomiden sonra kassal cevabın ortadan kalkması, cevabın miyelinsiz efferent sonlanmaların uyarılması sonucu vagal yolla refleks olarak meydana geldiğini göstermektedir.

Deney havyanlarına laringeal arterden bradikininin verildiğinde laringeal vasküler rezistansta anlamlı bir artış gözlenirken, intralüminal laringeal basınçta anlamlı bir azalma saptandı. Bilateral vagotomiden sonra laringeal vazokonstriksiyon oldukça azaldı. Buna karşın, vagotomi öncesi intralüminal laringeal basınçta gözlenen azalma tamamen ortadan kalktı.

Laitinen ve arkadaşları, köpeklerde trakeal vasküler yataklara kan sağlayan arterial kateter içine bradikininin injekte ettiklerinde bizim bulgularımızın aksine, trakeal vasküler direncin azaldığını göstermişlerdir. Bu vazodilatasyonun , hava yollarında efferent sinir sonlanmalarından salınan P maddesi gibi vazodilatör nöropeptidlerin salınmasına bağlı olabileceğini ima etmişlerdir. Ayrıca, vasküler direnç ile karşılaştırıldığında bradikin'in trakeal düz kas tonusu üzerine etkisiz olduğunu veya küçük bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir(48). Roberts ve arkadaşları ise bradikin'in'i trakea'ya kan desteği sağlayan kranial tiroid artere injekte ettiklerinde, 9 köpeğin 7'sinde trakeal tonusun değişmediğini, 2'sinde trakeal kontraksiyon oluştuğunu, bu kontraksiyonun atropin verilmesiyle ya da superior laringeal sinirin kesilmesiyle önlendiğini göstermişlerdir. Bu cevabın, vasküler yatak içinde uzanan efferent sinir sonlanmaları üzerine bradikin'in'in irritan etkisiyle oluşturulan lokal vagal bir refleks olabileceğini bil-

dirmişlerdir(76).

Bizim deney koşullarımızda gözlediğimiz laringeal vazokonstriksiyon, belki de bu bölgede bradikinin'in etkisiyle NPY gibi vazokonstriktör nöropeptidlerin salınmasına bağlı olabilir. Ya da laringeal mukozada bulunan miyelinsiz efferent sonlanmalarının lokal etkisi sonucu gerçekleşmiş olabilir. Vagotomiden sonra az da olsa laringeal vazokonstriksiyon gözlenmesi, oluşan cevapta nöropeptidlerin veya sempatik liflerin uyarılmasının etken olabileceğini düşündürmektedir. Vagotomi, daha önce açıkladığımız gibi vasküleritenin sempatik innervasyonunu engelleyememektedir.

İntralüminal laringeal basınçta gözlenen azalma vagotomiden sonra ortadan kalktığı için, vagal yolla refleks olarak meydana gelmektedir. Bradikinin'in oluşturduğu kassal cevap daha önceki intravenöz ve sağ atrial injeksiyonlara uymaktadır.

Deneylelerimizde laringeal arterial kateterden veratrin verildiğinde, laringeal vasküler rezistansta değişken cevaplar oluştu. Bu nedenle, azalma şeklinde gözlenen ortalama değer yüksek olmasına rağmen anlamsız bulundu. Buna karşın, intralüminal laringeal basınç anlamlı olarak arttı. Bilateral vagotomi, vasküler ve özellikle kassal cevabı tamamen ortadan kaldırdı. Bu sonuçlar veratrin'in gerek intravenöz, gerekse sol atrial verilmesinde elde edilen laringeal bulgulara tamamen uymaktadır. Deneylelerimizde intravenöz ve kardiak cevabı birbirinden ayırmak için inflasyon yapılmıştı. Yalnız, burada intraarterial olarak verilen veratrin'in ilk etkisi larinks üzerinde olmaktadır. Daha sonra ilacın kardiak etkileri oluşabilir. Şimdiye kadar intraarterial olarak veratrin verilmesinin trakeabronşial dolaşım ve hava yolu kası üzerindeki etkisi incelenilmemiştir.

Kirchner ve arkadaşları, laringeal mukozada yavaş aktivite gösteren deşarjlar göstermişlerdir(44,45). Belki de bu reseptörler, yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri ile benzer özelliklere sahiptir. Bu durumda oluşan cevaba göre, laringeal mukozadaki bu reseptörlerin vagal yolla vasküler rezistansı azaltırken, intralüminal laringeal basıncı arttırdığını düşü-

nebiliriz.

Histamin asit fosfat'ın deney hayvanlarına laringeal arterden verilmesinde anlamlı bir laringeal vazodilatasyonu, intralüminal laringeal basınçtaki anlamsız bir artış izledi. Bilateral vagotomiden sonra anlamsız bir laringeal vazodilatasyon gözlenirken, intralüminal laringeal basınçta vagotomi öncesi gözlenen cevap tamamen ortadan kalktı.

Laitinen ve arkadaşları, histamin'i arterial kateter aracılığı ile doğrudan vasküler yataklara injekte ettiklerinde trakeal vasküler direncin azaldığını gözlemişlerdir(48). Roberts ve arkadaşları, histamin'in kranial tiroid arterine lokal injeksiyonunun trakeal kontraksiyona yol açtığını göstermişlerdir(76). Bizim deneysel koşullarımızda gözlediğimiz laringeal vazokonstriksiyon ve intralüminal laringeal basınçtaki artış, bu iki çalışma tarafından desteklenmektedir.

Ayrıca Kirchner ve arkadaşları, larinkste iki tip reseptör deşarjının varlığını göstermişlerdir. Bu deşarjların yavaş aktivite olan veya hızlı aktivite olan cevaplar şeklinde olduğu bildirilmiştir(44,45). Belki de histamin bu bölgede bulunan ve hızlı aktivite deşarjları gösteren reseptörleri uyarmış olabilir. Çünkü, cevaplar histamin ile hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin uyarılmasında elde edilen bulgulara uymaktadır(48,76). Vagotomiden sonra histamin'e vasküler cevabın az da olsa mevcut olması, rekurrent sinirin sağlam olması ile açıklanabilir. İntralüminal laringeal basınçtaki artışın ortadan kalkması ise, kassal cevabın vagal yolla refleks olarak meydana geldiğini gösterir.

S O N U Ç

- Pulmoner ve bronşial C-lif reseptörleri ve kardiyak reseptörlerin uyarılması, laringeal vasküler rezistansın vagal yolla refleks azalmalar oluştururken, yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri intralüminal basıncı yine vagal yolla azaltmasına karşın, laringeal vaskülarite üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

- Hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörleri reseptör aracılığı ile laringeal vasküler rezistansı azaltırken, intralüminal basınçtaki azalmanın vagal yolla refleks olarak oluştuğu gözlenmiştir.

- Bilateral arteria carotis communis'in oklüsyonu, vagal olmayan bir yolla muhtemelen sempatik liflerin etkisi ile laringeal vazokonstriksiyon oluştururken, intralüminal basınç üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

- Laringeal miyelinsiz efferent sonlanmaların kapsaisin ile uyarılmaları, hem vagal hem de NANC sistemden bazı nöropeptidlerin salınması ile gerçekleşebileceği düşünülen bir mekanizma ile laringeal vazokonstriksiyon oluştururlarken, doğrudan vagal yolla intralüminal basıncı arttırdığı saptandı.

- Yavaş aktivite gösteren laringeal reseptörlerinin, veratrin ile uyarılmalarında oluşan laringeal vazodilatasyonun ve intralüminal basınçta oluşan artışın vagal yolla refleks olarak gerçekleştiği görüldü.

- Hızlı aktivite gösteren reseptörlerin, histamin ile uyarılmaları vagal yolla refleks laringeal vazodilatasyon ve intralüminal basınçta artış oluşturdu.

- Sonuçlarımızdan da görüldüğü gibi akciğer, kardiyak ve laringeal reseptörlerin uyarılmalarında laringeal vaskülerite ve kas tonusunda aynı veya birbirinden farklı mekanizmalar ile farklı cevaplar meydana gelebilmekte, laringeal vaskülerite de oluşan cevaplar direkt kas tonusundaki değişmelerin etkisi ile mekanik olarak etkilenmemektedir.

Ö Z E T

Akciğer ve kardiak reseptörler periferel vasküler yatak üzerinde kuvvetli motor etkilere sahiptir. Bu reseptörlerin uyarılmalarının trakeal ve bronşial dolaşım üzerinde de refleks etkiler oluşturduğu bilinmektedir. Bu reseptörler ve laringeal mukozada lokalize olan reseptörlerin, laringeal vaskülarite üzerindeki etkileri solunumsal patofizyolojik durumlarda, bu vaskülaritenin rolünün ayarlanmasında önemli olabilir.

İki gruptan oluşturduğumuz çalışmamızın birinci grubunda, ortalama ağırlıkları 16.5 kg olan 17, ikinci grubunda ise ortalama ağırlıkları 15.75 kg olan 6 adet Na-Pentobarbital ile anesteziye edilmiş köpekler kullanıldı.

Çalışmamızda akciğer, kardiak ve laringeal reseptörleri uygun uyarılar ile uyararak laringeal vasküler rezistans (RLv) ve intralüminal laringeal basınç (PL)'daki değişimleri kaydettik. RLv ve PL arasındaki ilişkiyi belirledik.

Laringeal vaskülarite, kranial superior tiroid arterinin larinksi besleyen dalının, sabit akım hızında, tek taraflı perfüzyonuyla gerçekleştirildi. Laringeal vasküler rezistans, sabit perfüzyon akımında laringeal arteriel basınç (PPL) değerlerinin akıma bölünmesiyle hesaplandı. İntralüminal laringeal basınç, larinkse içi 3-5 ml serum fizyolojik ile doldurulmuş ince cidarlı bir balon sokularak, basınç transdüseri aracılığı ile poligrafta kaydedildi.

Anesteziye köpeklere intravenöz kapsaisin ($25-50 \mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v) injekte edilerek pulmoner C-lif reseptörleri uyarıldığında, RLV anlamlı olarak azaldı. PL'da ise bifazik cevaplar gözlemlendi. Bilateral orta servikal vagotomiden sonra, laringeal vasküler rezistansta gözlenen azalma ortadan kalktı. PL'da ise sadece artışın anlamlı olduğu bifazik cevaplar meydana geldi.

Bronşial C-lif reseptörleri, intravenöz bradikinin ($2-3 \mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v) injekte edilerek uyarıldığında, RLV ve PL'da anlamlı bir azalma saptandı. Vagotomiden sonra RLV'da az ve anlamsız bir azalma gözlenirken, PL'da vagotomi öncesi gözlenen azalma tamamen ortadan kalktı.

Bradikinin'in etkisini daha iyi inceleyebilmek için bradikinin ($2-3 \mu\text{g.kg}^{-1}$) sağ atriuma injekte edilerek bronşial C-lif reseptörleri uyarıldığında, RLV ve PL'da anlamlı azalmalar meydana geldi. Bilateral vagotomi, vasküler cevabı azalttı ise de bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. PL'da ise vagotomi öncesi gözlenen azalma tamamen ortadan kalktı.

Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerini uyarmak için veratrin ($25-50 \mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v) intravenöz olarak injekte edildiğinde RLV'da anlamlı bir azalma gözlenirken, PL'da ise anlamlı bifazik cevaplar saptandı. Vagotomiden sonra RLV'da az ve anlamsız bir azalma oluştu. PL'da ise bifazik cevap ortadan kalkarak yerine anlamsız bir artış meydana geldi.

Veratrin ($25-50 \mu\text{g.kg}^{-1}$) kardiyak reseptörleri uyarmak için sol atriuma injekte edildiğinde, RLV ve PL'da intravenöz veratrin injeksiyonuna benzer cevaplar elde edildi.

Akciğer inflasyonu ($10 \text{ cm H}_2\text{O}$, 1 dk) yapılarak doğrudan, yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin uyarılmasında, RLV'da anlamsız bir artış saptanırken, PL'da ise anlamlı bir azalma gözlemlendi. Bilateral vagotomi RLV'da değişiklik oluşturmazken, PL'da gözlenen cevabı tamamen ortadan kaldırdı.

Hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin histamin asit fosfat ($15-20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v) ile uyarılmasında, RLV ve PL'da anlamlı azalmalar gözlemlendi. Bilateral vagotomi RLV'da bir değişiklik oluşturmazken, PL'da gözlenen cevabı tamamen ortadan kaldırdı.

Sinus caroticus baroreseptörleri arteria carotis communis'in bilateral oklüsyonu ile uyarıldığında, RLV'da anlamlı bir artış gözlenirken, PL'da az ve anlamsız bir azalma saptandı. Bilateral vagotomi RLV'da oluşan cevabı engellemedi. Buna karşın, PL'da gözlenen azalma tamamen ortadan kalktı.

Çalışmamızın ikinci bölümünde, laringeal reseptörleri uyarmak amacıyla uyarılar intraarterial olarak verildi.

Anesteziye köpeklere kapsaisin ($25-50 \mu\text{g.kg}^{-1}$)'in laringeal arterden verilmesi RLV'ı anlamlı olarak arttırırken, PL'da anlamsız bir artış oluşturdu. Bilateral vagotomiden sonra RLV'da anlamsız bir artış gözlenirken, PL'da vagotomi öncesi gözlenen artışın ortadan kalktığı saptandı.

Bradikinin ($2-3 \mu\text{g.kg}^{-1}$)'in laringeal arterial injeksiyonu RLV'da anlamlı bir artış oluştururken, PL'da anlamlı bir azalmaya neden oldu. Bilateral vagotomiden sonra RLV'da az ve anlamsız bir artış saptandı. PL'da ise vagotomi öncesi gözlenen cevap ortadan kalktı.

Veratrin ($25-50 \mu\text{g.kg}^{-1}$)'in laringeal arterial injeksiyonunda RLV'da anlamsız bir azalma gözlenirken, PL'da anlamlı bir artış saptandı. Vagotomiden sonra RLV'da gözlenen cevap oldukça azalırken, PL'da gözlenen artış tamamen ortadan kalktı.

Histamin asit fosfat ($15-20 \mu\text{g.kg}^{-1}$)'in laringeal arterden verilmesinde, RLV'da anlamlı bir azalma oluştu. PL'da ise anlamsız bir artış meydana geldi. Vagotomiden sonra RLV'da anlamsız bir azalma oluşurken, PL'da vagotomi öncesi gözlenen artış ortadan kalktı.

Sonuç olarak, pulmoner ve bronşial C-lifleri ve kardiyak reseptörler vagal yolla laringeal vazodilatasyon oluşturdu. Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin vaskülerite üzerinde etkisinin olmadığı, buna karşın intralüminal basıncı vagal yolla azalttığı görülmüştür.

Hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin ise vasküler etkisini, reseptör aracılığı ile gösterdiği düşünülmektedir.

Sinus caroticus baroreseptörleri vaskülerite üzerinde vagal olmayan bir yolla artışa neden olurken intralüminal laringeal basınçta vagal yolla refleks azalma oluşturdu.

Laringeal mukozada miyelinsiz efferent sonlanmaların, yavaş ve hızlı aktive gösteren reseptörlerin, akciğerlerde olduğu gibi bazı kimyasal maddelere karşı duyar oldukları belirlenmiştir.

Ayrıca, tüm bulgulardan vasküler cevapların, kassal cevaplar tarafından etkilenmediği de saptanmıştır.

S U M M A R Y

Pulmonary and cardiac receptors have strong effect on peripheral vascular bed. It is also known that stimulation of these receptors cause reflex effects on tracheal and bronchial circulation. Effects of these receptors and receptors localized in laryngeal mucosa, on laryngeal vasculature may be important in role of this vasculature on respiratory pathophysiological conditions. There fore, we aimed to investigate the role of these receptors on laryngeal vasculature in our study.

Our study included two grups. In the first grup, 17 anesthetized dogs (pentobarbitone sodium 30 mg·kg⁻¹ i.v) with a mean weight of 16.5 kg, and in the second group 6 anesthetized dogs with a mean weight of 15.75 kg were used.

In our study, by stimulating pulmonary, cardiac and laryngeal receptors with appropriate stimulants, we determined changes in laryngeal vascular resistance (RLv) and intraluminal laryngeal pressure (PL). We also determined the relationship between RLv and PL.

Laryngeal vascularity was performed by perfusion of laryngeal branch of cranial superior thyroid artery by means of a constant flow velocity. Laryngeal vascular resistance was calculated by dividing laryngeal arterial pressure (PPL) by flowrate. Intraluminal laryngeal pressure was recorded by polygraph by inserting a thin walled balloon filled with 3-5 ml saline into the larynx.

When pulmonary C-fibre receptors were stimulated by intravenous injection of capsaicin ($25-50 \mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v) RLv decreased significantly. Biphasic responses were observed in PL. After bilateral mid cervical vagotomy, decrease in laryngeal vascular resistance diminished. In PL biphasic responses, of which only increase was significant, were dedected.

When bronchial C-fibre receptors were stimulated by intravenous bradykinin ($2-3 \mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v) injection, a significant decrease in RLv and PL was determined. After vagotomy, while a small nonsignificant decrease was observed in RLv, prevagotomic decrease in PL diminished completely.

When veratrin ($25-50 \mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v) injected intravenously to stimulate slowly adapting pulmonary stretch receptors, a significant decrease in RLv and a significant biphasic response in PL were dedected. After vagotomy a small in significant decrease in RLv was observed. In PL, biphasic response disappeared and a nonsignificant increase was seen.

When veratrin ($25-50 \mu\text{g.kg}^{-1}$) injected into the left atrium to stimulate cardiac receptors, changes similar to intravenous injection were observed in RLv and PL.

Direct stimulation of slowly adapting pulmonary stretch receptors by inflation significant decrease in PL. Bilateral vagotomy had no effect on RLv, but diminished the response in PL.

When rapidly adapting pulmonary stretch receptors were stimulated by intravenous histamine acid phosphate ($15-20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v) a significant decrease was observed both in RLv and PL. Although vagotomy caused a decrease in the response observed in RLv, it was still statistically significant. Responses observed in disappeared completely.

In second part of our study, stimulants are administered intraarterially to stimulate laryngeal receptors.

Injection of capsaicin ($25-50 \mu\text{g.kg}^{-1}$) into laryngeal artery caused a significant increase in RLv and a nonsignificant increase in PL. After vagotomy a nonsignificant increases in RLv was observed. But in PL the increase observed before vagotomy diminished.

Injection of bradykinin ($2-3 \mu\text{g.kg}^{-1}$) into laryngeal artery caused a significant increase in RLv and decrease in PL. After bilateral vagotomy a small and nonsignificant increase in RLv was dedected. In PL the response, that was observed before vagotomy, disappeared.

After injection of veratrin ($25-50 \mu\text{g.kg}^{-1}$) into laryngeal artery, a nonsignificant decrease in RLv and a significant increase in PL were observed. After vagotomy the response in RLv decreased, ant the increase in PL totally disappeared.

After injection of histamine acid phosphate ($15-20 \mu\text{g.kg}^{-1}$) into laryngeal artery, a significant decrease in RLv was seen. In PL a nonsignificant increase was observed. After vagotomy a nonsignificant decrease in RLv was dedected and in PL the increase observed before vagotomy diminished completely.

As a results, pulmonary and bronchial C-fibres, and cardiac receptors caused laryngeal vasodilation trough vagal route. It was observed that slowly adapting pulmonary stretch receptors have no effect on vasculature, but increases intraluminal laryngeal pressure through vagal route.

It is thought that vascular effect of rapidly adapting pulmonary stretch receptors was receptor mediated.

Carotid sinus baroreceptors increased the vasculature through a non-vagal mechanism. On the other hand, carotid sinus baroreceptors have decreased the intraluminal laryngeal pressure through vagal route.

It was determineted that nonmyelinated afferent nerve endings, slowly and rapidly acting receptors are effected by some chemicals, as in the lungs.

In adding, using the above data, it was determinated vascular responses are not effected by muscular responses.

K A Y N A K L A R

- 1- Alving,K., Matran,R., Lacroix,J.S., Lundberg,J.M.: Capsaicin and histamine antagonist-sensitive mechanisms in the immediate allergic reaction of pig airways. *Acta.Physiol.Scand.* 138:49-60, 1990.
- 2- Aramendia,P., Martinez,L., De Letona,J., Aviado,D.M.: Responses of the bronchial veins in a heart-lung-bronchial preparation. *Circul.Res.* 10:3-10, 1962.
- 3- Baile,E.M., Osborne,S., Pare,P.D.: Effect of anatomic blockade on tracheobronchial blood flow. *J.Appl.Physiol.* 62:520-525, 1986.
- 4- Baile,E.M., Pare,P.D.: Response of the bronchial circulation to acute hypoxemia and hypercarbia in the dog. *J.Appl.Physiol.* 55:1474-1479, 1983.
- 5- Baker,D.G., Don,H.: Catecholamines abolish vagal but not acetylcholine tone in the intact cat trachea. *J.Appl.Physiol.* 63(6):2490-2498, 1987.
- 6- Baker,B., Peatfield,A.C., Richardson,P.S.: The nervous control of mucus secretion from human bronchus. *J.Physiol.London* 365:297-305, 1985.

- 7- Barnes,P.J.: Neural control of human airway in health and disease. *Am.Rev.Respir.Dis.* 134:1289-1314, 1986.
- 8- Barnes,P.J., Basbaum,C.B., Nadel,J.A., Roberts,J.M.: Localization of β -adrenoceptors in mammalian lung by light microscopic autoradiography. *Nature* 299:444-447, 1982.
- 9- Barnes,P.J., Boschetto,P., Rogers,D.F., Belvisi,M., Roberts,N., Chung,K.F., Evans,T.W.: Effects of treatment on airway microvascular leak. *Eur.Respir.J.* 3 suppl. 12, 663_s-671_s, 1990.
- 10- Bartlett,D.J., Remmers,J.E., Gautier,H.: Laryngeal regulation of respiratory airflow. *J.Appl.Physiol.* 18:194-204, 1973.
- 11- Biggs,D.F., Goel,V.: Does capsaicin cause reflex bronchospasm in guinea-pigs? *Eur.J.Pharm.* 115:71-80, 1985.
- 12- Boggs,D.F., Bartlett,D.: Chemical specificity of a laryngeal apneic reflex in puppies. *J.Appl.Physiol.: Respirat.Environ.Exercise Physiol.* 53:455-462, 1982.
- 13- Bosler,D.C., Chandler,M.J., Garrison,D.W., Foreman,R.D.: Effects of intracardiac bradykinin and capsaicin on spinal and spinoreticular neurons. *Am.J.Physiol.* 257 (Heart circ. Physiol. 26): H 1453-H1550, 1989.
- 14- Boushey,H.A., Richardson,P.S.: The reflex effects of intralaryngeal carbon dioxide on the pattern of breathing. *J. Physiol. London*, 228:181-192, 1973.
- 15- Boushey,H.A., Richardson,P.S., Widdicombe,J.G., Wise,J.C.N.: Reflex effects of laryngeal irritation on the pattern of breathing and total lung resistance. *J.Physiol. London* 224:501-513, 1972.

- 16- Boushey,H.A., Richardson,P.S., Widdicombe,J.G., Wise,J.C.M.: The response of laryngeal afferent fibres to mechanical and chemical stimuli. *J.Physiol. London* 240:153-175, 1974.
- 17- Bystrzycka,E., Nail,B.S., Purves,M.J.: Central and peripheral neuro-respiratory activity in the mature sheep foetus and newborn lamb. *Respir. Physiol.* 25:199-215, 1975.
- 18- Charan,N.B., Turk,G.M., Ripley,R.: Measurement of bronchial arterial blood flow and bronchovascular resistance in Sheep. *J.Appl.Physiol.* 59:305-308, 1985.
- 19- Cheng,E.Y., Kay,J., Hoka,S., Bosnjak,Z.J., Coon,R.L., Seagard,J.L., Kampine,J.P.: Influence of lung inflation reflex on vascular capacitance in the systemic circulation. *Am. J. Physiol.* 257 (Regulatory Integrative Comp. Physiol: 26): R1004-R1011, 1989.
- 20- Cherry,P.D., Furchgott,R.F., Zwadzki,J.W., Jothianandan,D.: Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin. *Proc.Natl.Acad.Sci* vol.79, pp.2106-2110, 1982.
- 21- Cohen,By M.I., Feldman,J.L., Sommer,D.: Caudal medullary expiratory neurone and internal intercostal nerve discharges in the cat: Effects of lung inflation. *J. Physiol.* 368:147-178, 1985.
- 22- Coleridge,H.M., Coleridge,J.C.G.: Impulse activity in afferent vagal C-fibres with endings in the intrapulmonary airways of dogs. *Respir. Physiol.* 29:125-142, 1977.
- 23- Coleridge,J.C.G., Coleridge,H.M: Afferent vagal C-fibre innervation of lungs and airways and its functional significance. *Review of Physiology. Biochemistry and Pharmacology.* 99:1-110, 1984.

- 24- Coleridge,H.M., Coleridge,J.C.G.: Reflex evoked from tracheobronchial tree and lungs. In Handbook of Physiology. The respiratory system. Control of breathing, ed. Cherniack,N.S and Widdicombe,J.G., pp.395-430. Bethesda,MD, USA: The American Physiological Society. 1986.
- 25- Coleridge,J.C.G., Coleridge,H.M., Roberts,A.M., Kaufman,M.P., Baker,D.G.: Tracheal contraction and relaxation initiated by lung and somatic afferents in dogs. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 52(4):984-990, 1982.
- 26- Corstairs,J.R., Nimmo,A.J., Barnes,P.J.: Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. Am. Rev. Res. Dis. 132:541-547, 1985.
- 27- De Burghdaly, By M., Kirkman,E.: Differential modulation by pulmonary stretch afferents of some reflex cardioinhibitory responses in the cat. Journal of physiology 417:323-341, 1989.
- 28- Deffebach,M.E., Charan,N.B., Lakshminarayan,S., Butler,J.: The bronchial circulation small, but a vital attribute of the lung. Am. Rev. Respir. Dis. 135:463-481, 1987.
- 29- Deffebach,M.E.: Lung mechanical effects on the bronchial circulation. Eur. Res. J.3, Suppl.12, 586_s-590 , 1990.
- 30- Delpierre,S., Grimaud,C.H., James,Y., Mei,N.: Changes in activity of vagal bronchopulmonary C-fibres by chemical and physical stimuli in the cat. J.Physiol. 316:61-74, 1980.
- 31- Godden,D.J.: Reflex and nervous control of the tracheobronchial circulation. Eur.Respir. J. 3, Suppl, 12, 602_s - 607_s, 1990.

- 32- Hanacek,J., Davies,A., Widdicombe,J.G.: Influence of lung stretch receptor on the cough reflex in rabbits. *Respiration* 45:161-168, 1984.
- 33- Harding,R.: Function of the larynx in the fetus and newborn, *Am. Rev. Physiol.* 46:645-659, 1984.
- 34- Haxhiu,M.A., Van Lunteren,E., Deal,E.C., Cherniack,N.S.: Effect of stimulation of pulmonary C-fiber receptors on canine respiratory muscles. *J.Appl.Physiol* 65(3):1087-1092, 1988.
- 35- Hayward,J.S., Hay,C., Matthews,B.R., Overwell,C.H., Radford,D.D.: Temperature effect on the human dive response in relation to cold water near-drowning. *J.Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 202-206, 1984.
- 36- Himori,N., Taira,N.: A method for recording smooth muscle and vascular responses of the blood-perfused trachea in situ. *Br.J.Pharmacol.* 56:293-299, 1976.
- 37- Holmes,H.R., Remmers,J.E.: Stimulation of vagal C-fibers alters timing and distribution of respiratory motor output in cats. *J. Appl. Physiol.* 67(6):2249-2256, 1989.
- 38- Hughes,T.: Microcirculation of the tracheobronchial tree. *Nature* 206:425-426, 1965.
- 39- Hwang,J.C., St.John,W.M., Bartlett,Jr.D.: Receptors corresponding to changes in upper airway pressure. *Respir.Physiol.* 55:355-366, 1984.

- 40- Ichinose, M., Belvisi, M.G., Barnes, P.J.: Bradykinin-induced bronchoconstriction in guinea pig in vivo: role of neural mechanisms. *The Journal of Experimental Therapeutics*. Vol. 253. No.2, 594-599, 1990.
- 41- Kappagoda, C.T., Skepper, J.N., McNauhton, L., El Siew, E., Nauratram, V: Morphology of presumptive rapidly adapting receptor in the rat bronchus. *J.Anat.* 168:265-276, 1990.
- 42- Karaturan, N.: İnce ve kalın vagal afferentlerin solunum tipine ve CO₂'e karşı oluşan solunumsal cevaba etkileri. (Doktora tezi). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 1991.
- 43- Kaufman, M.P., Iwamoto, G.A., Ashton, J.H., Cassydy, S.S.: Responses to inflation vag afferent with endings in the lung of dog. *Circ.Res.* 51:525-531, 1982.
- 44- Kirchner, J.A., Wyke, B.D.: Articular reflex mechanism in the larynx. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 74:749-769, 1965.
- 45- Kirchner, J.A., Wyke, B.D.: Afferent discharges from laryngeal articular mechanoreceptors. *Nature* 205:86-87, 1965.
- 46- Laitinen, L.A., Laitinen, M.V.A., Widdicombe, J.G.: Parasympathetic nervous control of tracheal vascular resistance in the dog. *J. Physiol. London* 385:135-146, 1987.
- 47- Laitinen, L.A., Laitinen, A., Widdicombe, J.G.: Effects of inflamatur and other mediators on airway vascular beds. *Am.Rev.Res.Dis.* 135:S67-S70, 1987.
- 48- Laitinen, L.A., Laitinen, M.A., Widdicombe, J.G.: Dose-related effects of pharmacological mediators on tracheal vascular rezistance in dogs. *Br.J.Pharmacol.* 92:703-709, 1987.

- 49- Laitinen,A., Partanen,M., Hervonen,A., Laitinen,L.A.: Electron microscopic study on the innervation of human lower respiratory tract. Evidence of adrenergic nerves. *Eur.J.Respir. Dis.* 67:209-215, 1985.
- 50- Laitinen,L.A., Robinson,M.P, Laitinen,A., Widdicombe,J.G.: Relationship between tracheal mucosal thickness and vascular resistance in dogs. *J.Appl. Physiol.* 61:2186-2193, 1986.
- 51- Long,W.M., Sprung,C.L., El Fawal,H., Yerger,L.D., Eyre,P., Abraham,W.M., Wanner,A.: Effects of histamine on bronchial artery blood flow and bronchomotor tone. *J.Appl.Physiol.* 59(1):254-261, 1985.
- 52- Lundberg,J.M., Saria,A.: Capsaisin-induced desensitization of airway mucosa to cigarette smoke, mechanical and chemical irritants. *Nature* 302:251-253, 1983.
- 53- Lung,M.A., Phipps,R.C., Wang,J.C.C., Widdicombe,J.G.: Control of nasal vasculature and airflow resistance in the dog. *J.Physiol.* 349:535-551, 1984.
- 54- Lung,M.A., Wang,J.C.C.: Effects of hypercapnia and hypoxia on nasal vasculature and airflow resistance in the anesthetized dog. *J.Physiol.* 373:261-275, 1986.
- 55- Magno,M.: Comparative anatomy of the tracheobronchial circulation. *Eur.Respir. J.* 3, Suppl. 12, 557_s-563_s, 1990.
- 56- Martensson,A.: Proprioceptive impulse patterns during contraction of intrinsic laryngeal muscles. *Acta. Physiol. Scand.* 62:176-194, 1964.
- 57- Martinez,L., De Letona,J., Castro de la Mata,R., Aviado,D.M.: Local and reflex effects of bronchial arterial injection of drugs. *J.Pharmacol. Exp. Ther.* 133:295-303, 1961.

- 58- Martling,C.R., Gazelius,B., Lundberg,J.M.: Nervous control of tracheal blood flow in the cat measured by the laser doppler technique. *Acta. Physiol. Scand.* 130:409-417, 1987.
- 59- Mathew,O.P., Sant' Ambrogio,G., Fisher,J.T., Sant'Ambrogio,F.B.: - Laryngeal pressure receptors. *Respir. Physiol.* 57:113-122, 1984.
- 60- Matran,R., Alving,K., Lundberg,J.M.: Cigarette smoke, nicotine and capsaicin aerosol-induced vasodilatation in pig respiratory mucosa. *Br.J.Pharmacol.* 100:535-541, 1990.
- 61- Matran,R., Alving,K., Martling,C.R., Lacroix,J.S., Lundberg,J.M.: Effects of neuropeptides and capsaicin on tracheobronchial blood flow of the pig. *Acta Physiol.Scand.* 135:335-342, 1989.
- 62- McCaffery,T.V., Kern,E.B.: Laryngeal regulation of airway resistance: II. Pulmonary receptor reflexes. *Ann.Otol.* 89:462-466, 1980.
- 63- McCormack,D.G., Salonen,R.O., Widdicombe,J.G., Barnes,P.J.: Sensory neuropeptides or potent vasodilators of canine bronchial arteries in vitro. *Am.Rev.Respir.Dis.* 137:139, 1988.
- 64- Miller,E.M.: Thy respiratory system "Anatomy of the dog" Chapter 14, Edited by Miller,E.M., Saunders Company P.P. 713-740, 1968.
- 65- Mitra,J., Cherniack,U.S.: The effects of hypercapnia and hypoxia on single hypoglossal nerve fibre activity. *Respir. Physiol.* 54:55-66, 1983.
- 66- Nganele,D.M., Hintze,T.H.: Cardiac chemical reflex control of preload in conscious dogs. *Am.J.Physiol.* 258 (Heart circ. Physiol. 27): H1055-1063, 1990.

- 67- Nishino,T., Hiraga,K., Mizuguchi,T., Honda,Y.: Respiratory reflex responses to stimulation of the tracheal mucosa in enflurane anesthetized humans. *J. Appl. Physiol.* 65:1069-1074, 1988.
- 68- Nishino,T., Hiraga,K., Yokokawa,N.: Laryngeal and respiratory responses to tracheal irritation at different depths of enflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 73:46-51, 1990.
- 69- Okpako,D.T., Chand,N., Eyre,P.: The presence of inhibitory histamine H₂-receptors in guinea pig tracheobronchial muscle. *J.Pharm.Pharmac.* 30:181-182, 1978.
- 70- Pack,R.J., Richardson,P.S.: The aminergic innervation of the human bronchus. *J.Anat.* 138:493-502, 1984.
- 71- Palacek,F., Sant'Ambrogio,G., Sant' Ambrogio,F.B., Mathew,O.P.: - Reflex responses to capsaicin: intravenous, aerosol and intratracheal administration. *J. Appl. Physiol.* 67(4):1428-1437, 1989.
- 72- Parsons,G.H., Kramer,G.C., Link,D.P., Lantz,B.M., Gunther,R.A., Green,J.F., Croos,C.E.: Studies of reactivity and distribution of bronchial blood flow in sheep. *Chest* 87:180_s-182_s, 1985.
- 73- Parsons,G.H., Pare,P.D., White,D.A., Baile,E.M.: Airway blood flow response to dryair hyperventilation in sheep. *J.Appl.Physiol.* 66:1443-1447, 1989.
- 74- Remmers,J.E., Bartlett,D.J.: Reflex control of expiratory air flow and duration. *J.Appl. Physiol.* 42:80-87, 1977.
- 75- Richardson,J.B.: Nerve supply to the lungs. *Am.Rev.Respir.Dis.* 119:785-802, 1979.

- 76- Roberts,A.M., Kaufman,M.P., Baker,D.G., Brown,J.K., Coleridge,H.M., Coleridge,J.C.G.: Reflex tracheal contraction induced by stimulation of bronchial C-fibers in dogs. *J.Appl.Physiol.: Respirat. Environ. Exercise. Physiol.* 51(2):485-493, 1981.
- 77- Salonen,R.O., Webber,S.E., Widdicombe,J.G.: Effects of neuropeptides and capsaicin on the canine tracheal vasculature in vivo. *Br. J. Pharmacol.* 95:1262-1270, 1988.
- 78- Salonen,R.O., Webber,S.E., Widdicombe,J.G.: Effects of neurotransmitters on tracheobronchial blood flow. *Eur. Respir. J.* 3, Suppl.12, 603_s - 637_s, 1990.
- 79- Sant' Ambrogio,G.: Information arising from the tracheobronchial tree of mammals. *Physiol.Rev.* 62:531-569, 1982.
- 80- Sant' Ambrogio,G., Anderson,J.W., Sant' Ambrogio,F.B., Mathew,O.P: Response of laryngeal receptors to water solutions of different osmolality and ionic composition. *Respiratory Medicine* 85 (supplement A):57-60, 1991.
- 81- Sant' Ambrogio,F.B., Fisher,J.T., Sant' Ambrogio,G.: Adaptation of airway stretch receptors in newborn and adult dogs. *Respir. Physiol.* 52:361-363, 1983a.
- 82- Sant' Ambrogio,G., Mathew,O.P., Fischer,J.T., Sant'Ambrogio,F.B.: Laryngeal receptors responding to transmural pressure air flow and local muscle activity. *Respir.Physiol.* 54:317-333, 1983.
- 83- Sant' Ambrogio,G., Mathew,O.P., Sant' Ambrogio,F.B.: Mode of activation of laryngeal "drive" receptors (Abstract). *Federation. Proc.* 44:1001, 1985.

- 84- Sant' Ambrogio,G., Mathew,O.P., Sant' Ambrogio,F.B., Fischer,J.T.: Laryngeal cold receptors. *Respir.Physiol.* 59:35-46, 1985.
- 85- Sant' Ambrogio,G., Sant' Ambrogio,F.B., Davies,A.: Airway receptors in cough. *Clin. Respir. Physiol.* 20:43-47, 1984.
- 86- Sasaki,C.T., Suziki,M.: Laryngeal reflex in cat, dog and man. *Arch. Otolaryngol.* 102:400-402, 1976.
- 87- Silva,D.G., Ross,G.: Ultrastructural and fluorescence histochemical studies on the innervation of the tracheobronchial muscle of normal cats treated with 6-hydroxydopamine. *J.Ultrastruct.Res.* 47:310-328, 1984.
- 88- St.John, By W.M., Zhou,D.: Discharge of vagal pulmonary receptors differentially alters neural activities during various stage of expiration in the cat. *Journal of Physiology* 424:1-12, 1990.
- 89- Storey,A.T.: A Functional analysis of sensory units innervating epiglottis and larynx. *Exp.Neurol.* 20:366-383, 1968.
- 90- Stransky,A., Szereda-Przestaszewska,M., Widdicombe,J.G.: The effects of lung reflexes on laryngeal resistance and motoneuron discharge. *J.Physiol. London* 231:417-438, 1973.
- 91- Suziki,M., Kirchner,J.A.: Sensory fibres in the recurrent laryngeal nerve. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 78:21-31, 1969.
- 92- Szereda-Przestaszewska,M., Widdicombe,J.G.: Reflex effects of chemical irritation of the upper airways on the laryngeal lumen in cats. *Respiration Physiology* 108:107-115, 1973.

- 93- Şahin,G., Oruç,T., Terzioğlu,M.: Hipoksi ve hiperkapninin larincial vasküler rezistans ve kas tonusu üzerine etkileri. Solunum 14:343-351, 1989.
- 94- Şahin,G., Oruç,T., Terzioğlu,M.: Larincial vasküler rezistans ve kas tonusunun sinirsel regülasyonu. Solunum 14:352-360, 1989.
- 95- Şahin,G., Webber,S.E., Widdicombe,J.G.: Chemical control of tracheal vascular resistance in dogs. J.Appl.Physiol.: 63(3):988-995, 1987.
- 96- Şahin,G., Webber,S.E., Widdicombe,J.G.: Lung and cardiac reflex actions on the tracheal vasculature in anaesthetized dog. J.Physiol. 387:47-57, 1987.
- 97- Şahin,G., Webber,S.E., Widdicombe,J.G.: Nervous control of tracheal vascular resistance (Abstract). Clin. Respir. Physiol. Vol.23, Suppl. 12, p.3845, 1987.
- 98- Vidrak,E.H., Hahn,H.L., Nadel,J.A., Sampson,S.R.: Mechanism by which histamine stimulates rapidly adapting receptors in dog lung. J.Appl.Physiol. 43(3):397-402, 1977.
- 99- Webber,S.E., Salonen,R.O., Corfield,D.R., Widdicombe,J.G.: Effects of non-neurol mediators and allergen on tracheobronchial blood flow. Eur. Respir. J. 3, Suppl 12, 638_s-644_s, 1990.
- 100- Weiner,D., Mitra,J., Salomone,J., Cherniack,N.S.: Effect of chemical stimuli on nerves supplying upper airway muscles. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 52:530-536, 1982.

- 101- Widdicombe,J.G.: Sensory innervation of lung and airways. *Brain Research*. Vol. 67, Chapter 5, p.49-64, 1986.
- 102- Widdicombe,J.G.: Reflex from the upper respiratory tract. In *Handbook of Physiology*, section 3: The respiratory system. Vol.II, Control of breathing. Part I, Chapter 11, American Physiological Society, Bethesda,U.S.A., pp.363-394, 1986.
- 103- Widdicombe,J.G.: Comparison between the vascular beds of upper and lower airways *Eur.Respir.J.* 3, Suppl, 12, 564_s-571_s, 1990.
- 104- Zucker,I.H., Cornisch,K.G.: The Bezold-Jarisch reflex in the conscious dog. *Circ.Res.* 49:940-948, 1981.

ÖZGEÇMİŞ

1961 yılında Samsun'un Çarşamba ilçesinde doğdum. İlk öğrenimimi Çarşamba Cumhuriyet İlkokulunda (1973), orta ve lise öğrenimimi Çarşamba Lisesi'nde (1979) tamamladım. 1983 yılında vatani görevimi yaptım. 1984 yılında 19 Mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümüne kaydoldum. 1986 yılında İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümüne yatay geçiş yaptım. 1989 yılında mezun oldum. 1990 yılında Yüksek Lisans eğitimine başladım.