

18249.

T.C.  
Istanbul Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
DANIŞMAN: PROF.DR.TÜLİN ORUÇ

İNCE VE KALIN VAGAL AFFERENTLERİN  
SOLUNUM TİPİNE VE CO<sub>2</sub>'E KARŞI OLUŞAN  
SOLUNUMSAL CEVABA ETKİLERİ

(DOKTORA TEZİ)

T. C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi

M.sc.Nermin Karaturan

Istanbul - 1991

## TEŞEKKÜR

Araştırmamı çok yakın bir ilgi ve titizlikle izleyen, üstün bilimsel yeteneği, derin bilgi ve olumlu eleştirileri ile beni yönlendiren değerli hocam, Sayın Prof.Dr.Tülin Oruç'a minnet ve şükranlarımı arz ederim.

Ayrıca, bana her zaman yardımcı olan, değerli bilgilerinden yararlandığım, Sayın Hocam Doç.Dr.Gülderen şahin'e ve çalışmalarım sırasında yardımlarını benden esirgemeyen başta Doç.Dr.şefik Dursun olmak üzere tüm Fizyoloji ve Biofizik Anabilim Dalı hocalarıma teşekkür borçluyum.

Deneylerin hazırlanmasında büyük emeği geçen Başlaborant Nezahet Özen'e, Laborant İlhan Behramoğlu'na çizimleri için ressam Necati Çeken'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
<b>GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER</b> .....	1
<b>ARAŞTIRMANIN AMACI</b> .....	21
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	22
<b>BULGULAR</b> .....	27
<b>TARTIŞMA</b> .....	45
<b>ÖZET</b> .....	58
<b>SUMMARY</b> .....	61
<b>KAYNAKLAR</b> .....	64
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	80

## SEM B O L L E R

$f$ ( $dk^{-1}$ )	: Soluk frekansı
$V_T$	: Soluk hacmi
$\dot{V}_E$	: Solunum dakika hacmi
$T_I$	: Inspirasyon süresi
$T_E$	: Ekspirasyon süresi
$V_T/T_I$	: Ortalama inspiratuar akım hızı
$V_T/T_E$	: Ortalama ekspiratuar akım hızı
$T_I/T_T$	: Inspirasyon süresinin, inspirasyon ve ekspirasyon sürelerinin toplamına oranı
CIA	: Santral inspiratuar aktivite
IOS	: Inspiratory off-switch
DRG	: Dorsal respiratuar grup
VRG	: Ventral respiratuar grup

## GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Solunum sistemi, organizmaya yeterli miktarda  $O_2$  sağlamak ve organizmadan uygun miktarda  $CO_2$ 'i dışarı atmak gibi iki ana fonksiyona sahiptir. Solunum sisteminin bu fonksiyonları ile gazlar, akciğerlerin gaz değişim bölgelerinde içeri ve dışarı hareket ettirilir. Solunum faaliyeti hem sinirsel hem de kimyasal faktörlerle kontrol edilmektedir.

Solunum kontrol sistemi üç esas elementten oluşur:

1- Solunum Merkezleri: Solunum ritminin doğuşu ve refleks yoldan düzenlenmesi ile ilgili merkezler, beyin sapı ve medulla spinaliste lokalize olmuştur. Bu merkezler, duysal inputları entegre etmek ve solunum kasları ile ilgili motor impulsları meydana getirmekten sorumludur.

2- Farklı Tipteki Duyar Yapılar: Üst hava yollarında bulunan, öksürükten sorumlu duyar yapılar ve akciğerler ile toraksta bulunan, solunum ritmi ve kemoduyarlığı değiştirebilen duyar yapılar aynı zamanda solunum faaliyetini de değiştirebilirler.

3- Effectörler: Kasılmalarıyla akciğerlerin içine ve dışına gaz hareketini sağlayan solunum kaslarıdır. Bunların

faaliyeti solunum merkezlerinden gelen motor impulslarla sağlanmaktadır.

Kalp gibi bazı fizyolojik sistemlerin sinir sistemi olmaksızın, fonksiyon yapmasına karşın solunum sistemi, sinir sistemi olmaksızın fonksiyon yapamaz.

## 1- SOLUNUMUN SİNİRSEL KONTROLÜ

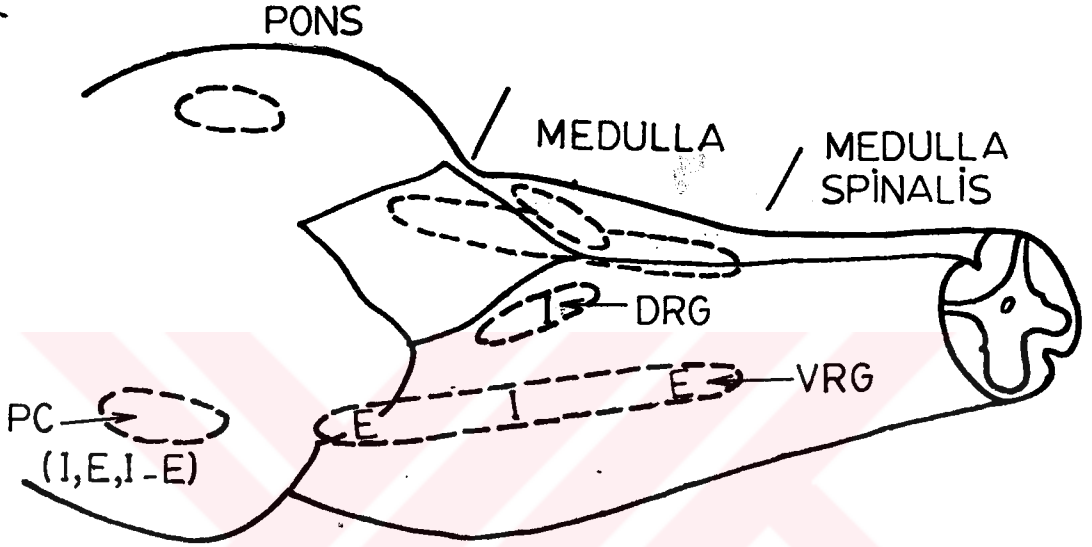
**Solunum Ritminin Düzenlenmesi:** Santral sinir sistemi tarafından solunum ritminin düzenlenmesi, solunum kaslarının ritmik olarak kasılmalarıyla meydana getirilir. Bütün periferik duysal inputların eksikliğinde bile beyin sapı solunum ritmini meydana getirebilir(86). Solunum ritminin düzenlenmesi, bir santral generatör modelden doğar. Solunum santral generatör modeli anatomik olarak, tarif edilememesine karşın bununla ilgili çeşitli gözlemler yapılmaktadır. Beyin sapı, orta saggital hatta kesilirse, beyin sapının her iki tarafından birbirinden bağımsız solunum ritimleri ortaya çıkar(96). Bu beyin sapı içinde iki santral generatör modeli olduğunu gösterir, fakat bunların outputları genellikle koordine edilmektedir. Solunum santral generatör modeli, ritmik inspiratuar ve ekspiratuar motor aktiviteyi meydana getirir. İnspiratuar aktivite derece derece tamamlanır, fakat birdenbire sona erer. Ekspiratuar aktivite de inspiratuar aktiviteye benzerlik gösterir.

Solunum siklusu genel olarak, inspirasyon ve ekspirasyon fazları olmak üzere iki faz içermektedir. Ancak, bazı araştırmacılar, solunum siklusunu üç faza ayırmaktadırlar. 1- İnspiratuar faz, 2- Post inspiratuar faz, 3- Aktif ekspiratuar faz(85).

Solunum ritminden sorumlu başlıca alanlar ve bunların modülasyonu pons, medulla ve medulla spinaliste lokalize olmuştur(103).

### 1.1. Medullar Solunum Merkezleri

Medullada solunumsal aktivite ile ilgili nöron toplulukları yer almaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Solunum nöronlarının pons ve medulladaki dağılımı

- |     |  |
|-----|--|
| PC  | = Pnömotaksik merkez   |
| DRG | = Dorsal respiratuar grup  |
| VRG | = Ventral respiratuar grup   |
| I   | = Inspiratuar  |
| E   | = Eksiratuar   |
| I-E | = Inspiratuar-eksiratuar faz dönüşüm nöronları<br>Berger ve Hornbein'den(7). |

a) Inspiratuar nöronlar: Bu nöronlar, dorsal ve ventral respiratuar nöronlar olmak üzere iki gruptan oluşur(6,35, 95). Dorsal grup inspiratuar nöronlar, nucleus tractus solitarius (NTS) bölgesinde lokalize olmuştur. Ventral grup inspiratuar nöronlar ise nucleus paraambigualiste bulunur(11, 35). Dorsal grup ve ventral gruptaki inspiratuar nöronlar, medulla spinaliste bulunan frenik ve eksternal interkostal motor nöronlara impulslar gönderirler. Bu nöronların deşarjı, santral inspiratuar aktivite (CIA)'yi oluşturur. Yapılan çalışmalar, dorsal gruptaki (NTS) inspiratuar nöronların deşar-

jinin, frenik motor nöron deşarjından hemen önce başladığını ve frenik motor nöron deşarjı süresince devam ettiğini göstermiştir. NTS yakınındaki, inspiratuar nöronlar  $R_{\alpha}$  ve  $R_{\beta}$  olarak 2'ye ayrılmaktadır(12).  $R_{\beta}$ 'lar, akciğerlerin gerilmesi ile aktive olmakta,  $R_{\alpha}$ 'lar ise akciğerlerin gerilmesinden etkilenmemektedir(12). Daha sonra  $R_{\alpha}$  ve  $R_{\beta}$  nöronlarına  $I_{\alpha}$  ve  $I_{\beta}$  adı verilmiştir(12). Berger ve arkadaşları(5,6) akciğer gerim reseptörlerinden ve dorsal grup nöronlardan aktivite kaydederek, akciğer gerim reseptörlerinin uyarılmasından kısa bir süre sonra  $I_{\beta}$  nöronlarında aktivitenin arttığını saptamışlardır. Bu bulgulara göre, akciğer gerim reseptörlerinden kaynaklanan impulslar,  $I_{\beta}$  nöronlarında sonlanmaktadır. Ayrıca  $I_{\beta}$  nöronlarının yalnızca inspiratuar nöronlar olmadığı aynı zamanda, akciğer gerim reseptörlerinden gelen vagal impulslar ile aktive olarak inspiratuar aktivitenin sona erdirilmesinde rol oynadıkları ileri sürülmektedir(12).

Von Euler ve arkadaşları(35) dorsal grup nöronlara  $20^{\circ}\text{C}$ 'lik lokal soğuk blok uygulaması ile apnösiz meydana geldiğini gözlemişlerdir. Bu bulgularına dayanarak, dorsal grup nöronların inspiratuar aktivitenin devam süresinde etkili olduklarını ileri sürmüşlerdir. Ventral grup inspiratuar nöronlara lokal soğuk bloku uygulandığında ise inspiratuar aktivitenin amplitüdünün azaldığı buna karşın sürenin fazla etkilenmediği belirtilmiştir(35). Bu araştırmacılar, dorsal grup inspiratuar nöronların zamanlama (inspirasyon süresi) ile ilgili olmalarına karşın, ventral grup inspiratuar nöronların, inspiratuar aktivitenin amplitüdü yani şiddeti ile ilgili olduklarını ileri sürmüşlerdir.

**b) Ekspiratuar Nöronlar:** Ventral respiratuar grup nöronların, kaudal ucunda bulunan ve rostral bölgesinde bulunan nöronlar, ekspirasyon sırasında aktive olan nöronlardır. Rostral grup nöronlar Bötzingler kompleksi adını alır. Bötzingler kompleksi, ekspirasyon sırasında hem medulla oblongatoda-



ki inspiratuar nöronların, hem de medulla spinalisteki inspi-  
rasyon kasları ile ilgili motor nöronların aktivitesini inhi-  
be ederler.

### 1.2. Pnömotaksik Merkez

Ponsun üst kısmının dorsolateral bölgesinde yer alır. Nukleus parabrakialis medialis ile Kölliker-Fuse nukleusu birlikte pnömotaksik merkezi oluştururlar(7). Bu bölgenin lezyonu solunum düzenlenmesini önemli derecede değiştirir. Soluk frekansının azalmasına, soluk hacminin ise artmasına neden olur. Bilateral vagotomide benzer değişikliklere neden olmaktadır. Anesteziye edilmiş hayvanlarda, vagotomi ve pnö-  
motaksik merkez lezyonu birlikte olursa, inspirasyon spazmı veya apneusis adı verilen derin ve uzun süren inspirasyon meydana gelir(42,53).

Pnömotaksik merkezin aktivitesi, inspirasyonun son bulması ve ekspirasyonun başlamasını sağlamaktadır.

### 1.3. Apnöstik Merkez

Bu merkez ponsun orta ve alt kısmında yer almaktadır. Apnöstik merkezin uyarılması, apneusis denilen inspirasyon spazmına neden olur. Pnömotaksik merkez ve vaguslar birlikte apnöstik merkezin faaliyetini inhibe etmektedirler(104). Ap-  
nöstik merkezin üstünden bir kesit yapılarak, apnöstik mer-  
kezle pnömotaksik merkez birbirinden ayrılacak olursa, soluk hacmi artar, inspirasyon süresindeki uzamaya bağlı olarak da soluk frekansı azalır(104).

Pnömotaksik merkez ve apnöstik merkezi içeren pons ta-  
mamen çıkarıldığında, uzun süreli ekspirasyon ve kısa süreli  
inspirasyondan oluşan "gaspıng" tipinde solunum meydana ge-  
lir.

Ponstan daha yukarıdaki merkezi sinir sistemi yapıları da solunumu etkilemektedir. Duysal motor korteks, orbital frontal korteks, limbik lop, amigdale, hipotalamus ve mezen-sefalon bölgelerinin elektriksel olarak uyarılması solunumda eksitasyon veya inhibisyon meydana getirmektedir(50).

#### Solunum Ritminin Düzenlenmesi ile İlgili Mekanizmalar:

Solunum ritmini meydana getiren beyin sapı mekanizmaları deneysel bulgulara dayanan fonksiyonel bir modelle açıklanmıştır(31,32,34).

İnspirasyon santral inspiratuar aktivite (CIA)'nin faaliyeti ile başlar. Santral ve periferik kimoreseptörlerden gelen impulslar muhtemelen Nukleus Traktus Solitarius (NTS)'daki inspiratuar nöron havuzunda (A-nöron havuzu) toplanır. Bu nöronlar respiratuar spinal motor nöronları etkilerler ve santral inspiratuar aktivitenin yükseliş hızını kuvvetlendirirler. CIA frenik motor aktivitenin yükselme hızını gösterir ve aynı zamanda NTS'da bulunan B-nöron havuzunu uyarır. B-nöron havuzuna akciğer gerim reseptörlerinden de impulslar gelir. Akciğer gerim reseptörlerinden gelen impulslar ile A-nöron havuzundan gelen impluslar B-nöron havuzunda toplanır. B-nöron havuzu, A-nöron havuzunu inhibe eden inspiratuar off-switch nöronlarını (C-nöron havuzu) aktive eder. C-nöron havuzunda eksitasyon kritik seviyeye ulaştığı zaman, A-nöron havuzunun aktivitesi inhibe edilir. Böylece inspirasyon sona erer, ekspirasyon başlar. Bu inhibitör periyod sırasında, akciğer gerim reseptörlerinin eksitasyonu, C-nöron havuzunu daha fazla uyarabilir, bu nedenle uzun bir ekspirasyon meydana gelir.

Kimoreseptörlerden gelen impuls artışı CIA'yi arttırır ve IOS'in CIA üzerindeki inhibitör etkisi ortadan kalkar. böylece, inspirasyonun başlaması ile yeni bir solunum siklusu başlamış olur. Kimoreseptörlerden gelen impulslar aynı zaman-

da "off switch" in eşik değerini yükseltir ve bu şekilde inspirasyon süresinde bir değişim olmadan, soluk hacmi artırılabilir. Vagotomize hayvanlarda, pnömotaksik merkezin çıkarılması, CIA'yi etkilemeden "off-switch" in eşik değerini yükseltir ve inspirasyon süresini uzatır(11) (Şekil 2).

## 2- SOLUNUM REGÜLASYONUNDA VAGUSLARIN ROLÜ

Bilindiği gibi solunum merkezlerinin faaliyeti periferden gelen impluslarla değiştirilmektedir. 1868'de Hering ve Breuer(9) solunum düzenlenmesi üzerine akciğerlerin gerilmesinin etkisini tanımladılar. Akciğerlerin gerilmesinin, inspirasyonu sona erdirip ekspirasyonu başlattığını buna karşın akciğerlerin daralmasının, ekspirasyonu sona erdirip inspirasyonu başlattığını gözlediler. Hering ve Breuer, bilateral vagotomiden sonra ise bu durumun oluşmadığını gözlemleyerek solunumun, merkezi bulbusta bulunan ve vaguslar aracılığı ile uyandırılan refleks bir mekanizma ile düzenlendiğini ileri sürdüler.

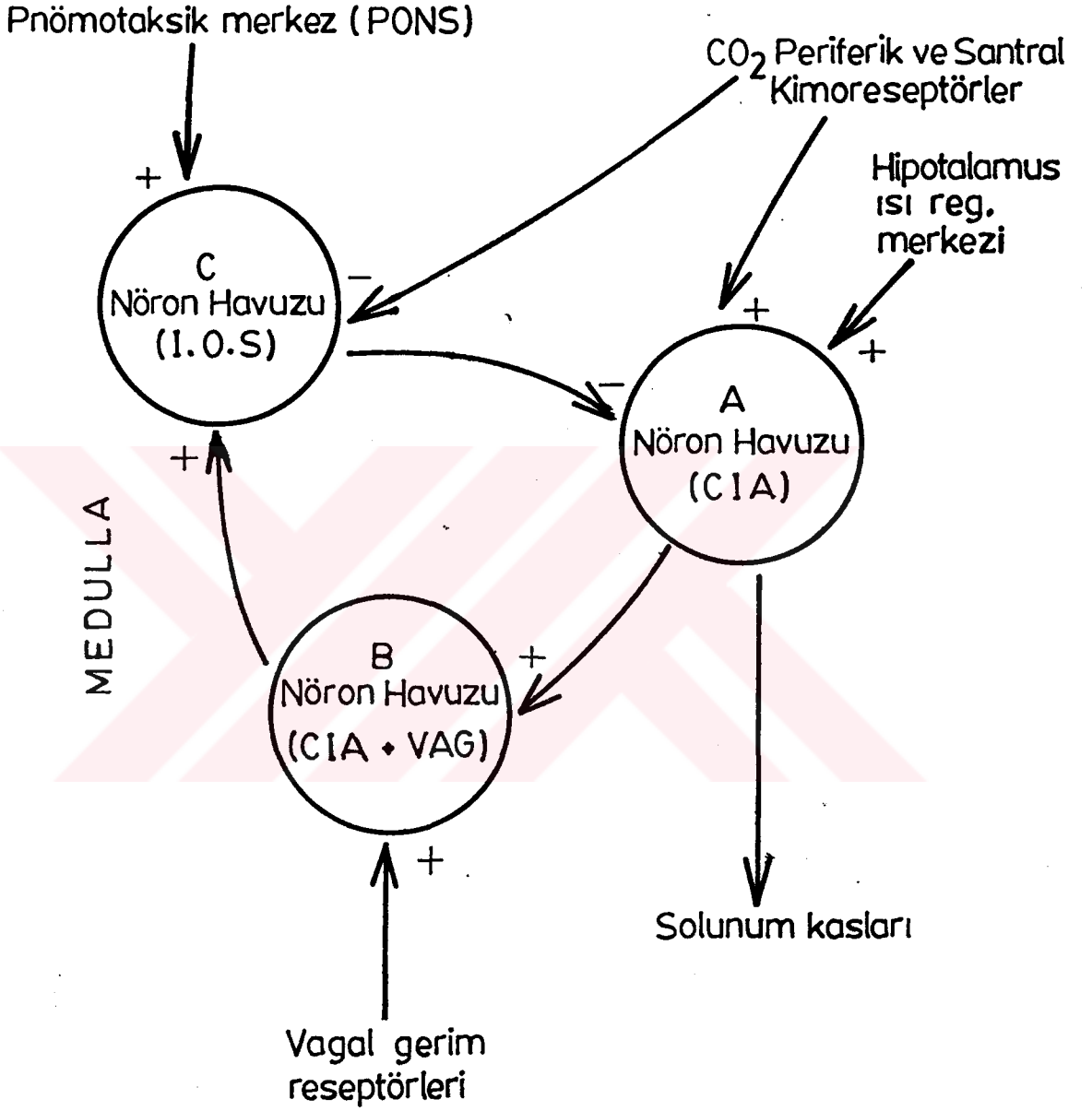
Daha sonra yapılan çalışmalar ise vagus sinirlerinin soluk frekansı ve soluk hacmini etkileyen respiratuar reflekslerin afferent yolları olduğunu kanıtlamıştır(40).

Vagal reflekslerin, solunum faaliyeti üzerine olan etkileri uzun süredir bilinmesine rağmen, bu reflekslerle ilgili reseptörler ancak son yıllarda açıklığa kavuşmaktadır.

### 2.1. Hava Yolu ve Akciğer Reseptörleri

#### a) Miyelinli Vagal Lifler

- Yavaş adapte olan reseptörler
- Çabuk adapte olan reseptörler.



Şekil 2. Solunum ritmini düzenleyen beyin sapı mekanizmalarının fonksiyonel organizasyonu. (+) eksitator, (-) inhibitör impulsları göstermektedir.

Von Euler (31-32)'den modifiye edilmiştir.

**b) Miyelinsiz Vagal Lifler (C-lif Sonlanmaları)**

- Pulmoner C-lif sonlanmaları
- Bronşial C-lif sonlanmaları

**i) Yavaş Adapte Olan Akciğer Gerim Reseptörleri**

İlk defa 1933 yılında Adrian, yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin aktivitesini kaydetmiş ve tanımlamıştır(1,107). Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin intra ve ekstra torasik hava yollarının düz kas hücreleri arasında lokalize oldukları kabul edilmektedir(106). Yavaş adapte olan reseptörlerin afferent inervasyonu vagusun  $A_{\alpha}$  ve  $A_{\beta}$  grubu miyelinli lifleri ile sağlanmaktadır. Bu liflerin ileti hızı 14-59 m/sn kadardır(25-78). Bu lifler vagusun 8-10°C arasında soğutulmasında bloke olmaktadır(25).

Yavaş adapte olan reseptörler mekanoreseptörlerdir, akciğerlerin ve hava yollarının gerilmesine cevap verirler. Bu reseptörler aynı zamanda solunumla ilgili bazı reflekslerden de sorumludurlar. Hering-Breuer inflasyon refleksi: Akciğerlerin gerilmesi durumunda yavaş adapte olan reseptörler uyarılır, inspirasyon refleksi yoldan inhibe edilir, ekspirasyon başlar. Sabit akciğer inflasyonu, ekspirasyon süresinde uzamaya neden olduğu için bu refleksi solunum frekansında azalma meydana getirir(7,81). Hering-Breuer Deflasyon Refleksi: Akciğerlerin büzülmesi solunum frekansında artma meydana getirir, bu refleksi Hering-Breuer deflasyon refleksi adını alır. Yavaş adapte olan reseptörlerin bir çoğu fonksiyonel residual kapasite (FRC) seviyesinde aktive oldukları için(87) bu refleksi solunum frekasında artmaya neden olmaktadır. Ayrıca bu tür reseptör aktivitesinden dolayı bronkodilatasyon ve taşikardi meydana gelir(109).

**ii) Çabuk Adapte Olan Akciğer Gerim Reseptörleri**

1946'da Knowlton ve Larrabee(57) aktivasyon için düşük

akciğer hacmine sahip olan yavaş adapte olan reseptörlere ilâve olarak çabuk adapte olan akciğer gerim reseptörlerini tanımladılar. Bu reseptörler deflasyon reseptörleri veya irritan reseptörler olarak da adlandırılmaktadır(108).

Bu reseptörler hava yolu epitel hücreleri arasında lokalize olmuştur(77,87). Çabuk adapte olan akciğer gerim reseptörleri hem mekaniksel deformasyona hem de kimyasal uyarılara cevap verirler.

Diğer taraftan trakea ve geniş bronşların epitelindeki kolumnar hücrelerin arasında lokalize olan, kimyasal ve mekanik irritanlar inhale edildiği zaman uyarılarak, öksürük refleksini meydana getiren reseptörler ise öksürük reseptörü adını almaktadır. Bu reseptörlerde vagusun miyelinli lifleri ile inerve olmakta ve uyarana çabuk adaptasyon göstermektedir(108).

Çabuk adapte olan reseptörler vagusun A $\delta$  grubu afferent lifleri ile inerve olmaktadır(108). Bu reseptörlerin öpneik soluk hacmi seviyesinde deşarj yapmadıkları, ancak akciğerlerin fazla gerilmesinde ve pnömotoraksta olduğu gibi fonksiyonel residüel kapasitenin altında büzülmesi ile deşarj yaptıkları gösterilmiştir(92,93).

Histamin(13) ve prostoglandinler(101) gibi kimyasal ajanlar bu reseptörleri stimüle etmektedir. Bu reseptörler bazı akciğer hastalıklarında salgılanan maddeler tarafından da stimüle olduğu için fonksiyonel olarak da önem taşımaktadırlar(7).

Çabuk adapte olan reseptörlerin mekaniksel aktivasyonu çeşitli reflekslere neden olur. Trakea ve geniş bronşlarda lokalize olan bu reseptörlerin aktivasyonu, öksürük, bronko-konstriksiyon ve mukus sekresyonuna sebep olur(77,87,109).

Akciğerlerde lokalize olan çabuk adapte olan reseptörlerin aktivasyonu soluk frekansında artma meydana getirir(109). Akciğerlerin büzülmesi ile bu reseptörlerin uyarılmasının ekspirasyon süresini kısalttığı gösterilmiştir(56).

### iii) C-Lif Sonlanmaları

Akciğerlerden kaynaklanan vagal afferent sinir liflerinin % 80'inin miyelinsiz lifler olduğu saptanmıştır. Bunlar 2.5 m/s'den daha az ileti hızına sahiptirler(2). C-lifleri pulmoner ve bronşial olarak iki alt gruba ayrılmaktadır(14,27,43). Yapılan çalışmalarda, pulmoner C-lif sonlanmalarının Paintal'in J-reseptörlerine uydukları gösterilmiştir(38,79).

C-lif sonlanmalarını uyarmak için pulmoner veya bronşial dolaşım içine capsaicine veya phenyldiguanide gibi ilaçlar enjekte edilir(7,27,43,52). Bu maddeler sağ atrium içine enjekte edildiği zaman pulmoner C-lif sonlanmaları, bronşial dolaşıma (ascending aorta içine) enjekte edildiği zaman ise bronşial C-lif sonlanmaları uyarılmaktadır(27,43,52).

Ayrıca histamin, bradikinin, serotonin ve bazı prostoglandinleri içeren endojen ajanlar da C-lif sonlanmalarını uyarmaktadır. Bu maddelerin bir çoğu bazı patolojik durumlarda salgılanmaktadır. Bu nedenle astım, pulmoner vasküler basıncın yükselmesiyle meydana gelen pulmoner konjestiyon, pulmoner embolizm ve akut akciğer harabiyeti durumlarında C-lif sonlanmalarının bir rolü olabilir(7,27). C-lif sonlanmaları akciğerlerin gerilmesi durumunda da aktive olmaktadır(14,54). Tidal volüm düşük olduğu zaman normal sakin solunumda C-lif reseptörlerinin iki tipi de düşük aktivite göstermektedir. Çünkü yavaş adapte olan reseptörlerin aksine pulmoner C-lif sonlanmaları, istirahat tidal volümünün bir, iki katı, bronşial sonlanmalar ise daha yüksek değerlerde uyarılmaktadırlar(14).

Pulmoner dolaşım içine capsaicine enjekte edildiği zaman pulmoner kemorefleks meydana gelir(14). Bu refleks çok derin bradikardi, hipotansiyon, hızlı yüzeyel soluma ve bunu takiben oluşan apnöyü içine almaktadır. C-lif sonlanmaları capsaicine ile aktive olduğu için pulmoner kemorefleksin C-liflerinin uyarılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. C-lif sonlanmalarının uyarılması aynı zamanda bronkokonstriksiyon ve mukus sekresyonu meydana getirmektedir.

Capsaicine ile pulmoner C-lif sonlanmalarının uyarılması, üst solunum yollarını gevşeten kaslar, inspiratuar göğüs duvarı kasları ve abdominal kasların elektriksel aktivitesini inhibe etmiş ve bilateral vagotomi ise bu etkileri ortadan kaldırmıştır(43).

Bronkopulmoner C-liflerinin, end-tidal CO<sub>2</sub> konsantrasyonu artarken deşarj frekanslarının arttığı buna karşın yüksek CO<sub>2</sub> seviyesi korunduğu zaman bu reseptörlerin adapte oldukları ileri sürülmektedir(27).

Ayrıca, hiperkapni ile C-liflerinin aktivasyonunun ke-dilerde, akciğer direncinde erken artmaya neden olduğu ve hiperkapniye cevap olarak soluk frekansındaki artıştan da sorumlu olduğu öne sürülmektedir(52). Buna karşılık, inspire edilen havadaki O<sub>2</sub> azlığının ise bronkopulmoner C-lif sonlanmalarının spontan aktivitesini etkilemediği gösterilmiştir(52).

## 2.2. Göğüs Kafesi Reseptörleri

Solunum kas lifleri arasında bulunan göğüs kafesi reseptörleri solunumda meydana gelen değişiklikleri algırlar. Bu reseptörler golgi tendon organları, eklem reseptörleri, pacini cisimcikleri ve serbest sinir uçlarını içine alan diğer reseptörlere benzerlik gösterirler.



Diyafragmada kas iğciği yoğunluğu azdır, fakat interkostal kaslarda yoğunluk diğer postural kaslardaki gibidir(29). Bu iğcikler solunum yükünü düzenleme mekanizmasına yardım eden refleks yayının bir bölümünü oluşturur: Solunum hareketi azalması hem  $\alpha$ -motor nöronları hem de  $\gamma$ -motor nöronları uyarır.  $\gamma$ -aktivitesinin artması, infrafusal kas liflerinin kontraksiyonuna neden olur. Bu da kas iğciklerindeki aktiviteyi artırır. Kas iğciği  $I_a$ -afferent lifler aracılığı ile  $\alpha$ -motor nöronların eksitasyonunu sağlar. Bu şekilde  $\alpha$ -motor nöronların eksitasyonunda meydana gelen artma, solunum kas kontraksiyonunda artma meydana getirerek solunum sistemine eklenen yükleri kompanse eder.

Diyafragmada interkostal kaslara göre daha fazla yoğunlukta golgi tendon organları bulunur. Bunların rolleri tam olarak bilinmemesine karşın aşırı kas gerimini önlemek için  $\alpha$ -motor nöronların aktivitesini inhibe ettikleri öne sürülmektedir(29,70).

### 3- SOLUNUMUN KİMYASAL KONTROLÜ

Solunum, yükseklik ve egzersiz hipoksisi gibi fizyolojik stresler ve  $pCO_2$  ve  $[H^+]$ 'da meydana gelen artma gibi diğer streslere cevap olarak artmaktadır. Solunumdaki bu değişiklikler, uygun gaz değişimlerini sağlayarak vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılamaktadır. Vücutta, kimyasal çevredeki değişimleri algılayan periferik ve santral kimoreseptörler olarak adlandırılan 2 duysal sistem bulunmaktadır.

#### 3.1. Periferik Kimoreseptörler

Periferik kimoreseptörler, Arteria carotis communis'in bifurkasyon bölgesinde lokalize olan glomus caroticum ve arcus aortadaki glomus aorticum'dan meydana gelir.

Glomus caroticum; A.carotis communis'in A.carotis externa ve A.carotis internaya çatallandığı bölgede 5 mm uzunluğunda, yaklaşık 2 mg ağırlığında küçük bir nodüldür(7). Glomus caroticum kan ihtiyacını A.pharyngea ascenden'dan sağlar(7), venöz kan ise internal jugular vene akar.

Daly ve arkadaşları(22) kedide bu bölgede kan akımının beyin kan akımının yaklaşık 40 katı (2000 ml/dk/100 gr.doku) olduğunu göstermişlerdir. Bu yapının oksijen tüketimi ise oldukça düşüktür (9 ml/dk/100 gr.doku).

Glomus caroticum'un inervasyonu N.caroticus (Hering veya sinüs siniri) ile olmaktadır. Bu sinir G.caroticum'dan çıktıktan sonra kısa bir mesafe yalnız seyreder ve daha sonra N.glossopharyngicus ile beyne gider. N.caroticus'ta hem afferent hem de efferent liflerin bulunduğu ve liflerin çoğunun miyelinsiz olduğu(69), glomus caroticum'un hipoksi ile uyarılmasında N.caroticus'dan kaydedilen aksiyon potansiyellerinin deşarj frekansının ve amplitüdünün arttığı gösterilmiştir(97).

Glomus caroticum yapısal olarak, Glomus hücreleri (Tip I hücreleri) ve destek hücreleri (Tip II hücreleri)'nden oluşmaktadır(7,15). Tip I hücreleri içerdikleri vesikül sayısına göre Tip A ve Tip B olmak üzere ikiye ayrılmaktadır(65). Tip A hücrelerinde vesiküller daha büyük ve sayıca daha fazladır. Afferent sinir uçları Tip I hücreleri ile sinaps yapmaktadırlar(100). Yapılan çalışmalarda, vesiküllerde 5-hidroksitriptamin(71) ve katekolaminlerin(111) bulunduğu, rezepinin ise Tip I hücrelerindeki vesikül sayısını artırdığı gösterilmiştir. Hipoksi de ise vesiküller degranüle olmaktadır(47).

Glomus aorticum; Aorta kimoreseptörleri arcus aorta ve subclavian arter çevresinde başlıca dört bölgede lokalize olmuştur.

- 1- Sağ A.subclavia ve Sağ A.carotis communis arasında,
- 2- Sol A.subclavia ve Sol A.carotis communis arasında,
- 3- Aort yayı ve A.Pulmonalis arasında,
- 4- Aort yayının ventral yüzeyinde ductus arteriosusun yukarısında(15,49).

Aortik kimoreseptörlerden çıkan afferent lifler vagus sinirinde veya tavşan hariç vagusla beraber seyreden N.aorticus (cyon siniri) ile taşınır. Aortik sinirin miyelinli liflerden oluştuğu bilinmektedir(45).

Periferik kimoreseptörler, arterial  $PO_2$ 'nin azalması, arterial  $pCO_2$ 'nin ve  $[H^+]$ unun artması ile uyarılırlar(8,36).

### 3.2. Santral Kimoreseptörler

Periferik kimoreseptörlerin denervasyonundan sonra arterial kanda  $pCO_2$  artması ve pH azalmasının solunum faaliyetini artırdığı gözlenmiştir. Bu gözlem periferik kimoreseptörlerden, anatomik ve fonksiyonel olarak farklılık gösteren kimoreseptörlerin bulunduğunu göstermiştir.

1954'de Luesen(59,88) köpeklerde yaptığı çalışmalarda ventrikülo-sisternal sistemin asit solüsyonlarla perfüzyonunun solunumu stimüle ettiğini ileri sürmüştür. Winterstein ve Gökhan(110) cisterna magna içine amonyum klorür injekte ettiklerinde, serebrospinal sıvıdaki  $[H^+]$ 'nu değişikliklerinin solunum merkezindeki nöronlar tarafından algılandığını bildirmişlerdir.  $H^+$  konsantrasyonu değişikliklerine karşı duyar yapıların medullar solunum merkezlerinin dışında olduğunu ilk olarak Loeschocke ve ark.(60) göstermişlerdir. Beyindeki kimosensitif alanlar, medullanın ventral yüzeyinde bilateral olarak yer alır(10,68,91). Bu kimosensitif alanlar anatomik olarak rostral, intermediate ve caudal olarak lokalize olmuşlardır. Bu alanlar, ilk defa bu bölgeleri keşfedenlerin isim-

lerine atfen L (Loeschke), M (Mitchell) ve S (Schlaefke) olarak da adlandırılır(62,68,90).

Bazı araştışıcılar serebrospinal sıvıdaki CO<sub>2</sub> ve [H<sup>+</sup>]'nu değişikliklerine duyar yapıların medulla oblongata'nın ventralinde yüzeyel olarak yerleştiklerini ileri sürmüşlerdir(62,68,90). Daha sonraları ise bu yapıların yüzeyel değil daha derinde yerleştikleri saptanmıştır(19,37). Çakar ve Terzioğlu(19,20) anesteziye edilen kedilerde beyin sapında bulunan kimosensitif alan (M) içine stereotaksik yöntemle elektrodlar yerleştirmişler ve çeşitli derinliklerde potansiyel kaydetmişlerdir. Bu araştışıcılar, hava ve hiperkapnik gaz karışımı solunması sırasında yüzeyden itibaren 400 µ derinlikte potansiyel artışının başladığını 600-1000 µ arasında maksimuma ulaştığını, 1400 µ da ise hiçbir cevabın oluşmadığını gözlemişlerdir. Aynı araştışıcılar yaptıkları bir başka çalışmada kimodenerve kedilere A.vertebralis yolu ile yüksek CO<sub>2</sub> ile dengelenmiş Ringer-Locke çözeltisi verdiklerinde CO<sub>2</sub>'e karşı duyar yapıların 500-1300 µ derinlikte bulduklarını saptamışlardır.

Santral kimoduyar alanların medullayı perfüze eden kan, serebrospinal sıvı ve beyin interstisyel sıvısındaki pCO<sub>2</sub> artması veya pH azalmasıyla uyarıldığı çeşitli araştışıcılar tarafından gösterilmiştir(21,63,68,80,88,90,98). Ayrıca çeşitli araştışıcılar santral kimoduyar alanların direkt olarak uyarılmasının soluk hacmini artırdığını buna karşın soluk frekansında bir değişiklik meydana getirmediğini göstermişlerdir(60,61,82,88,89).

#### 4- AKUT SOLUNUMSAL CEVAPLAR

##### 4.1. Karbondioksit

İnspire edilen havada  $CO_2$  konsantrasyonunun artması, (Hiperkapni) hem periferik hem de santral kimoreseptörleri uyarmak sureti ile solunum faaliyetini artırır.

Deney hayvanlarına hiperkapnik gaz karışımı solutulmasında, alveolar  $pCO_2$  yükselir, medulla oblongata'ya  $CO_2$  içeriği yüksek kan gelir ve böylece solunum faaliyeti artar,  $CO_2$  atılımı hızlanır ve alveolar  $pCO_2$  normal değerine düşürülür.  $pCO_2$  herhangi bir nedenle normal değerine düşmezse yeni bir denge oluşturulur. Bu denge durumunda alveolar  $pCO_2$  çok az yükselir ve  $CO_2$  solunması devam ettiği sürece hiperventilasyon devam eder(41).

Hering-Breuer inflasyon refleksinin parsiyal vagal soğutma ile inhibisyonu, alveolar hiperventilasyona ve  $CO_2$ 'e karşı oluşan solunumsal cevapta artmaya neden olmaktadır. Buna karşın vagotomi ise hiperkapniye karşı oluşan solunumsal cevabı bozmaktadır(81). Hering-Breuer inflasyon refleksinden sorumlu reseptörlerin, normal ventilasyonu inhibe ettiği ve hiperkapni sırasında ventilasyonu azalttığı, buna karşın, bronkopulmoner iritasyon reseptörlerinin ise  $CO_2$ 'e karşı oluşan solunumsal cevabı arttırdığı ileri sürülmektedir(81).

Ayrıca, insanlarda, hiperkapninin primer olarak tidal volümde artış oluşturduğu, soluk frekansını ise belirgin olarak etkilemediği, oysa kedi, tavşan ve köpek gibi hayvanlarda ise hiperkapninin soluk frekansını artırdığı belirtilmektedir(66).

Sheldon ve Green adlı araştırmacılar, sistemik dolaşımdan ayrı olarak, pulmoner dolaşımdaki  $CO_2$  basıncındaki artmaya bağlı olarak, ventilasyonda artış olduğunu ve bunun da vagotomi ile ortadan kalktığını gözlemişlerdir(94). Bu bulgula-

rına dayanarak, akciğerlerde, spontan ventilasyonun kontrolünde etkili olan ve nonpulmoner kimoreseptörler ile etkileşen CO<sub>2</sub>'e duyar kimoreseptörlerin bulunduğunu ileri sürmüşlerdir(94).

Oruç ve Terzioğlu, yaptıkları bir çalışmada(76) hipoksik-hiperkapni fazında, hipoksi ve hiperkapninin periferik kimoreseptörleri birlikte etkileyerek daha fazla uyarmaları, sebebiyle normoksik-hiperkapni ve hiperoksik-hiperkapni fazlarına göre solunum faaliyetinin daha fazla arttığını gözlemişler. Bu araştırmacılar, kimodenervasyondan sonra ise hiperoksik-hiperkapni fazındaki artışın diğer iki hiperkapni fazına göre daha fazla olduğunu saptayarak, periferik kimoreseptörlerden merkeze gelen impulsların eksikliğinde, hiperoksinin, CO<sub>2</sub>'e karşı meydana gelen solunumsal cevabı artırdığını ileri sürmüşlerdir(76).

Uyku, depresan ilaçlar ve anestetikler, genellikle CO<sub>2</sub>'e solunumsal cevap eğrisini sağa(46,48,83), norepinefrin, progesteron ve salisilatlar ise sola(46) kaydırırlar. CO<sub>2</sub>'e solunumsal cevap kişilerin yaşı ile ise azalma gösterir(58).

Arterial pCO<sub>2</sub> belirli bir seviyenin altına düştüğü zaman solunum faaliyeti durabilir, ritmik solunumu durduran bu pCO<sub>2</sub> değerine apneic eşik adı verilir. Bu eşik denegin bilinç durumuna bağlıdır. uyanık bir kişide bile hipokapnik apnö gözlenebilir (4,39).

#### 4.2. Hipoksi

Akut hipoksi, solunum faaliyetini, periferik kimoreseptörlerin aktivitesini artırarak ve özellikle de glomus karotikumlarda bulunan reseptörleri uyararak artırmaktadır(64, 102). Karotid kimoreseptörlerinin denervasyonundan sonra, hipoksinin, akut hiperpnöye neden olduğu ve ardından solunum

depresyonu oluşturduğu ileri sürülmektedir(24). Hipokside meydana gelen, vantilasyon artışının daha çok soluk frekansındaki artışa bağlı olduğu, çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir(16,26,44).

Hipoksinin periferik kimoreseptörleri uyardığı göz önüne alınarak, yukarıdaki bulgular, periferik kimoreseptörlerin uyarılmasının, soluk frekansında artışa neden olduğu hipotezi Terzioğlu tarafından ileri sürülmüştür(99). Daha sonra Çakar tarafından yapılan çalışmalarda da bu hipotez desteklenmiştir(16,17,18). Ancak daha sonra Oruç tarafından köpeklerde, çapraz dolaşım tekniği kullanılarak yapılan çalışmalarda, beyni normoksik koşullarda tutulan deney hayvanlarının glomus bölgeleri, hipoksik kan ile perfüze edilerek, periferik kimoreseptörleri uyarıldığı zaman, soluk frekansının çok az arttığı, soluk hacminin ise belirgin olarak yükseldiği gösterilmiştir(72). Aynı çalışmada, beyni normoksik kan ile perfüze edilen deney hayvanlarına, hipoksik gaz karışımı solutularak periferik kimoreseptörleri uyarıldığında, yine soluk hacminin belirgin olarak arttığı, soluk frekansının ise çok az arttığı gözlenmiştir(72). Oruç bu bulgularına dayanarak, soluk hacmi regülasyonunda, solunum merkezlerinin oksijenasyon durumunun etkili olabileceğini, beyin normoksik olduğu zaman, periferik kimoreseptörlerden gelen impulsların, soluk hacmini artırabileceğini ileri sürmüştür. Ayrıca, söz konusu deney koşullarında, soluk frekansında meydana gelen az orandaki artışın ise vagal refleksler aracılığı ile oluştuğu üzerinde durulmuştur.

Bu konuyu açıklığa kavuşturmak amacı ile Oruç ve arkadaşları tarafından daha sonra yapılan çalışmalarda, soluk hacminin kontrolünde soluk hacmi ile ilgili santral yapıların oksijenasyon durumunun etkili olduğu gösterilmiştir(73,74). Kimodenerve deney hayvanlarına, hipoksik gaz karışımı solutulduğunda, soluk frekansının belirgin olarak arttığı, soluk

hacminin ise azaldığı gözlenmiştir.

Bu bulgular, kimodenervasyondan sonra, hipoksinin tidal volüm ile ilgili santral mekanizmaları, deprese ettiğini göstermiştir(73,74). Nitekim, bu görüş başka araştırmacıların bulguları tarafından da desteklenmiştir(67). Kimodenervasyondan sonra, hipoksiye cevap olarak meydana gelen soluk frekansı artışının, bazı araştırmacılar tarafından vagal refleksler aracılığı ile(73,74), diğer bazı araştırmacılar tarafından ise merkezsel mekanizmalarla sağlandığı ileri sürülmüştür(67).

Ayrıca yapılan çalışmalarda, anestetiklerin hipoksemiye karşı oluşan solunumsal cevabı belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir(46,55,105).



## ARAŞTIRMANIN AMACI

Vagal reflekslerin solunum faaliyeti üzerine olan etkileri uzun yıllardan beri bilinmektedir. Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerinden kaynaklanan impulslar vagus içinde seyreden  $A_{\alpha}$  ve  $A_{\beta}$  grubu liflerle solunum merkezlerine ulaşmaktadırlar(25,78). Diğer taraftan çabuk adapte olan akciğer gerim reseptörlerinden kaynaklanan impulslar  $A_{\delta}$  grubu liflerle iletilmektedirler(108). Bu liflerin tümü vagus içinde seyreden miyelinli (kalın) liflerdir. Ancak bronkopulmoner vagal afferent liflerin yaklaşık % 90'nının miyelinsiz (ince) lifler olduğu gösterilmiştir(52).

Bu çalışmada bronkopulmoner kalın ve ince vagal afferent liflerin solunum tipi üzerine olan etkilerini birbirinden ayrı olarak inceledik. Ayrıca ince ve kalın liflerin  $CO_2$ 'e karşı oluşan solunumsal cevaptaki rollerini araştırdık.

Kontrol (aortik K.D.) ve periferik K.D. deney hayvanlarında; vagusların intakt olduğu koşullarda, vagus içindeki miyelinli (kalın) liflerin bloke edilmesinde ve vagotomiyi takiben hava ve hiperkapnik gaz karışımı solunmasında çeşitli solunum parametreleri kaydedildi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda ağırlıkları 1,5 ile 4,0 kg arasında değişen toplam 17 kedi kullanıldı. Deney grupları ve her bir gruptaki hayvan sayısı aşağıdaki gibidir.

- I. Kontrol (Aortik K.D) Grup: 10 kedi
- II. Periferik Kimodenerve Grup: 7 kedi

### Ameliyat Tekniği

Deney hayvanları, intraperitoneal olarak verilen 30 mg.kg<sup>-1</sup> pentothal sodium ile anesteziye edildi.

Anesteziye edilen deney hayvanlarında solunum parametrelerini kaydetmek için, boyun bölgesi açılarak trakeal kanül takıldı. Daha sonra arterial kan örnekleri almak ve gerektiğinde ilave anestetik vermek için A.femoralis ve V.femoralis kanüle edildi.

Araştırmamızda N.frenicus'dan aksiyon potansiyelleri kaydetmek için sağ tarafta bu sinir izole edildi. İzolasyon işleminden hemen sonra deney hayvanları stereomikroskop altına alındı. N.frenicus, boyun bölgesinin 1/3 alt kısmında, 5. ve 6. servikal köklerden gelen dallarının birleştiği noktanın

üzerinden kesildi. N.frenicus'un 5. kökten gelen kısmının kı-  
lıfı mikroskop altında sıyrıldı. Bu işlemden sonra sinir, ak-  
siyon potansiyellerinin kaydı için uygun elektrod üzerine  
yerleştirildi. Sinirin, deney süresince aktivitesini koruması  
için bu bölge nötral parafin içinde tutuldu.

### Vagusların Parsiyal Blokajı

Parsiyal blokaj işlemi iki deney grubunda da vaguslara  
lokal hipotermi uygulaması ile gerçekleştirildi. Bu amaçla,  
vaguslar boynun orta bölgesinde bilateral olarak izole edildi  
ve özel olarak hazırlanmış 2 mm çapındaki termodlar üzerine  
yerleştirildi. Termodun her iki ucuna PVC hortumlar takıldı.  
Vagusun miyelinli (kalın) liflerini bloke etmek amacı ile  
termoddan sıcaklığı 6-11°C arasında değişen (ortalama 8°C)  
soğuk su geçirildi.

### Kimodenervasyon İşlemi

Kontrol (aortik kimodenerve) grupta, sadece aorta ki-  
moreseptörleri denerve edildi. Bu amaçla N.Aorticus (Cyon si-  
niri), N.Laryngicus superior'un çıktığı bölgenin aşağısında  
vago-sempatik traktustan ayrılarak kesildi(104).

Periferik kimodenerve grupta hem aorta kimoreseptörle-  
ri hem de karotis kimoreseptörleri denerve edildi. Karotis  
kimoreseptörlerini denerve etmek için arteria carotis commu-  
nis'in bifürkasyon bölgesi bulundu. Bu bölgede bulunan N.  
caroticus kesildi. Kimoreseptörleri tamamen ortadan kaldırmak  
için carotis communis'in bifurkasyon bölgesine önce fenol ar-  
kasından alkol sürüldü ve sonra fizyolojik serum ile yıkandı.  
Kimodenervasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği NaCN (40  
 $\mu\text{g.kg}^{-1}$  I.V) verilerek test edildi.

### Deney Prosedürü

Kontrol (Aortik kimodenerve) ve periferik kimodenerve

grup deney hayvanlarına dış ortamdan atmosfer havası ve spirometreden hiperkapnik gaz karışımı (% 7 CO<sub>2</sub> + Hava) solutulması sırasında, soluk hacmi (V<sub>T</sub>), soluk frekansı f(dk<sup>-1</sup>) ve N.frenicus aksiyon potansiyelleri kaydedildi. Bu işlemler her fazda tekrarlandı.

### İki Grup İçin Uygulanan Deney Prosedürü

#### Faz A (Vaguslar İntakt)

- I. Hava fazı: 15 dakika
- II. Hiperkapni fazı (% 7 CO<sub>2</sub>+Hava): 3 dakika
- III. Hava fazı: 15 dakika

#### Faz B (Vaguslara lokal hipotermi uygulanması)

- IV. Hava fazı: 15 dakika
- V. Hiperkapni fazı (% 7 CO<sub>2</sub>+Hava): 3 dakika
- VI. Hava fazı: 15 dakika

#### Faz C (Vagotomi)

- VII. Hava fazı: 15 dakika
- VIII. Hiperkapni fazı (% 7 CO<sub>2</sub>+Hava): 3 dakika

Hava ve hiperkapni deney fazlarının sonunda A.femoralis'ten arterial kan örnekleri alındı. 37°C'de AVL Gaz Check Type 937 aygıtı ile alınan kan örneklerinde PO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> ve pH tayinleri yapıldı.

### Kayıt Tekniği

N.frenicustan aksiyon potansiyellerinin kaydı için, 0,5 mm çapında, uç kısımları kıvrık platin elektrodlar kullanıldı. Elektrodların kıvrık uçları dışında kalan bölgeleri oluşabilecek parazitleri önlemek için insul-X maddesi ile kaplandı. Hazırlanan bu elektrodlar aksiyon potansiyellerini kaydetmek için Grass model 7 polygraphının 7 P5 preamplifier'ına bağlandı.

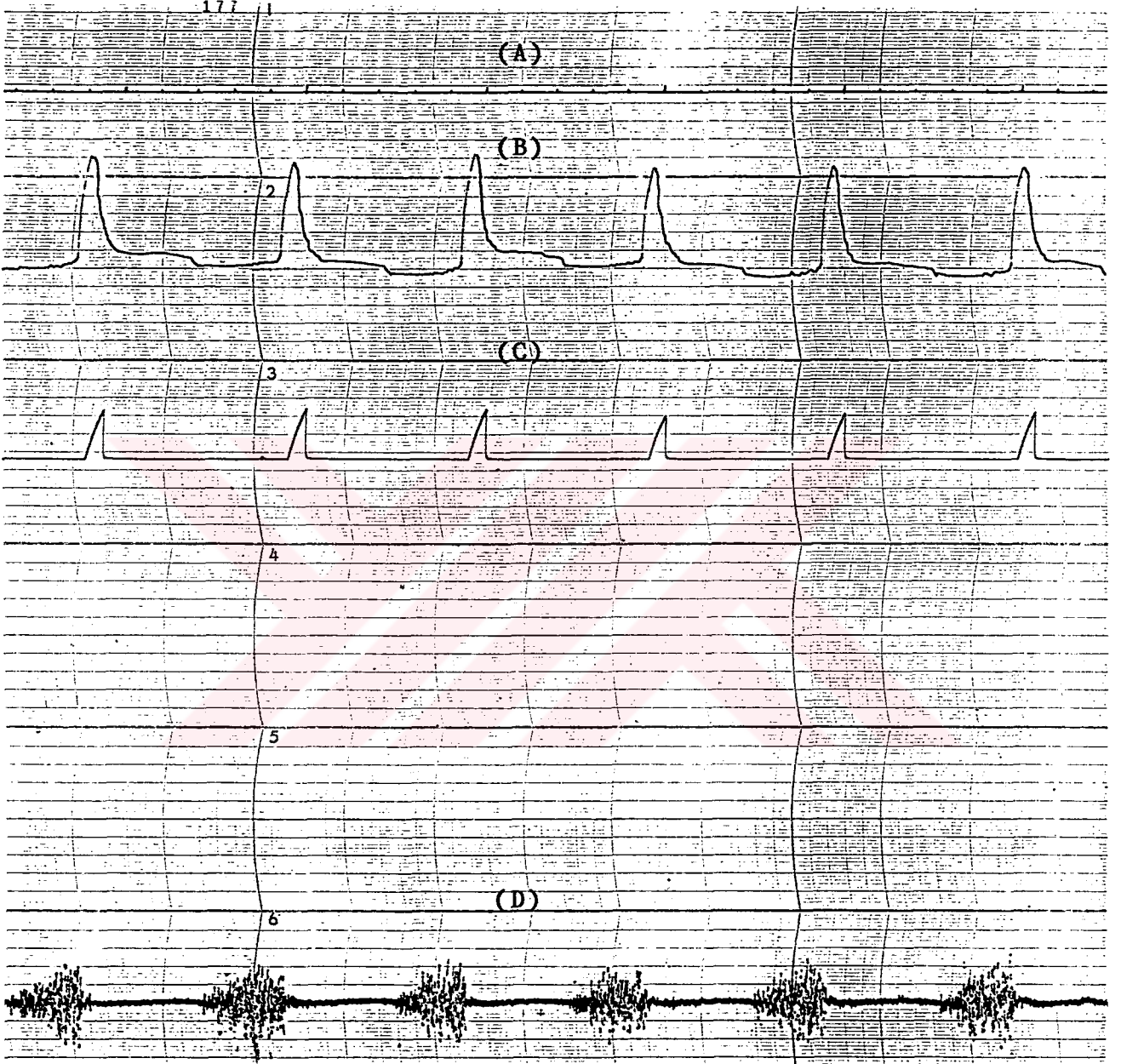
Soluk hacmi ( $V_T$ ) ve soluk frekansı  $f(\text{dk}^{-1})$  değerlerinin kaydı; deney hayvanlarına takılı olan trakeal kanül bir inspirasyon-ekspirasyon ventili ile pneumatocograph ve Grass (PT 5) volumetrik basınç transdüseri aracılığı ile Grass Model 7 polygraph'ına bağlandı. Kayıtlarda Polygraph'ın 7 PI Low-level D.C.preamplifier, D.C.driver amplifier ve 7 P 10 integratör kanalı kullanıldı (Şekil 3).

#### Parametrelerin Değerlendirilmesi

Soluk hacim ( $V_T$ ) ve soluk frekansı  $f(\text{dk}^{-1})$  değerlerinden solunum dakika hacmi ( $V_E$ ) hesaplandı. N.frenicus aksiyon potansiyellerinin deşarj grubu süresinden (Volley süresi) Inspirasyon süresi ( $T_I$ ), deşarj gruplarının aralarındaki sürelerden ise (Volley aralığı süresi) ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) tayin edildi. Soluk hacminin ( $V_T$ ), inspirasyon süresine ( $T_I$ ) bölünmesinden ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/V_I$ ), soluk hacminin ( $V_T$ ), ekspirasyon süresine ( $T_E$ ) bölünmesinden ortalama ekspiratuar akım hızı ( $V_T/T_E$ ) ve inspirasyon süresinin ( $T_I$ ), inspirasyon süresi ile ekspirasyon süresinin toplamına oranı ( $T_I/T_T$ ) hesaplandı.

Her deney fazındaki prehiperkapnik hava fazı değerleri % 100 olarak kabul edildi ve hiperkapnik gaz karışımı solunması sırasında saptanan değerlerin hava fazına göre değişimleri % olarak ifade edildi.

Her fazda elde edilen değerlerin bir önceki faza göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterip göstermediği "küçük eşlendirilmiş dizilerde t testi" ile hesaplandı. Gruplar arası anlamlılık ise "student-t testi" ile analiz edildi(28).



Şekil 3. Kayıtlar, A: Zaman, B: Hava akış hızı, C: Soluk hacmi ve frekansı, D: Frenik sinir aksiyon potansiyelleri.

## BULGULAR

Kontrol (Aortik K.D) ve periferik kimodenerve grup deney hayvanlarında vagusların intakt olduğu koşullarda, kalın (miyelinli) vagal liflerin bloke edilmesi ve vagotomiye takiben hava ve hiperkapnik gaz karışımı solutulması sırasında incelenen parametrelerde meydana gelen değişiklikler saptandı.

### 1- KONTROL (AORTİK KİMODENERVE) GRUP

#### 1.1. Kontrol (Aortik K.D) Grupta Hava Solunumu Sırasında, Solunum Parametrelerinde Meydana Gelen Değişiklikler.

Kontrol grupta, vagusların intakt olduğu koşullarda (Faz A), hava solunumu sırasında solunum parametrelerine ait değerler Tablo 1'de gösterilmektedir.

Kontrol grup deney hayvanlarının, vaguslarına bilateral olarak soğuk bloku uygulanarak kalın (miyelinli) vagal lifler bloke edildiğinde (Faz B), hava solunumu sırasında Faz A'ya göre, soluk frekans (f)'inin anlamlı olarak azaldığı, soluk frekansındaki azalmanın inspirasyon süresi ( $T_I$ )'indeki uzamaya bağlı olduğu saptandı. Ekspirasyon süresi ( $T_E$ )'ninde bu fazda uzadığı, fakat bunun istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği gözlemlendi. Soğuk blok uygulaması ile (Faz B), soluk hacmi ( $V_T$ ) Faz A'ya göre anlamlı olarak artma-

sına karşın, soluk frekansı ( $f$ ) ve soluk hacmi ( $V_T$ )'ndeki ters yönlü değişimler nedeni ile solunum dakika hacmi ( $\dot{V}_E$ )'nde anlamlı bir değişim saptanmadı. Ayrıca Faz B'de Faz A'ya oranla hava solunumu sırasında, ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ), ortalama ekspiratuar akım hızı ( $V_T/T_E$ ) ve  $T_I/T_T$  oranında anlamlı değişiklikler gözlenmedi (Tablo 1, Şekil 4).

Lokal hipotermi uygulamasından sonra, vagotomi yapılarak bronkopulmoner ince (miyelinsiz) vagal lifler ortadan kaldırıldığında (Faz C), Faz B'ye oranla inspirasyon süresi ( $T_I$ ) ve ekspirasyon süresi ( $T_E$ )'nde anlamlı bir değişiklik olmadığı buna bağlı olarak da soluk frekans ( $f$ )'nininde değişmediği saptandı. Buna karşın kontrol grupta yine Faz C'de Faz B'ye göre soluk hacmi ( $V_T$ )'nin ve ortalama ekspiratuar akım hızı ( $V_T/T_E$ )nin anlamlı olarak arttığı, solunum dakika hacmi ( $\dot{V}_E$ ), ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ) ve  $T_I/T_T$ 'nin ise anlamlı bir değişim göstermediği saptandı (Tablo 1, Şekil 4).

Vagusların intakt olduğu faz (Faz A) ve vagotomi (Faz C) karşılaştırıldığında, beklenildiği gibi soluk frekansı ( $f$ )'nin anlamlı olarak azaldığı, inspirasyon süresi ( $T_I$ )'nin uzadığı, soluk hacmi ( $V_T$ )'nin ise belirgin olarak arttığı saptandı. Solunum dakika hacmi ( $\dot{V}_E$ ), ekspirasyon süresi ( $T_E$ ), ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ), ortalama ekspiratuar akım hızı ( $V_T/T_E$ ) ve  $T_I/T_T$  değerlerinin Faz C'de Faz A'ya oranla anlamlı bir değişiklik göstermediği gözlemlendi (Tablo 1, Şekil 4).

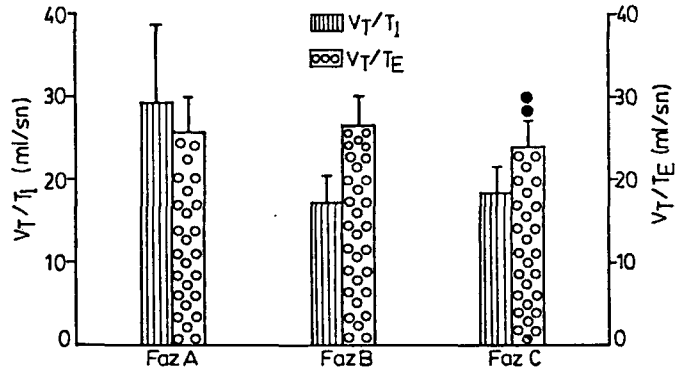
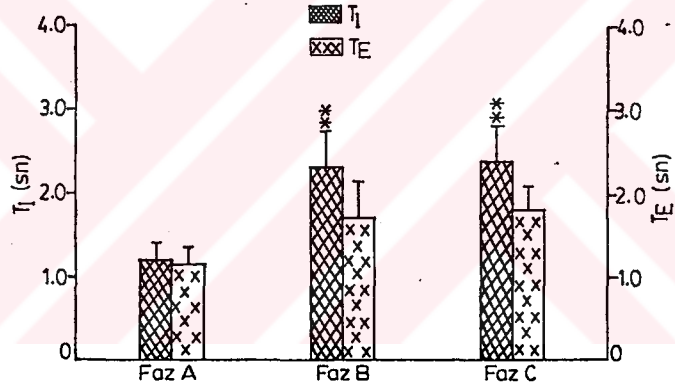
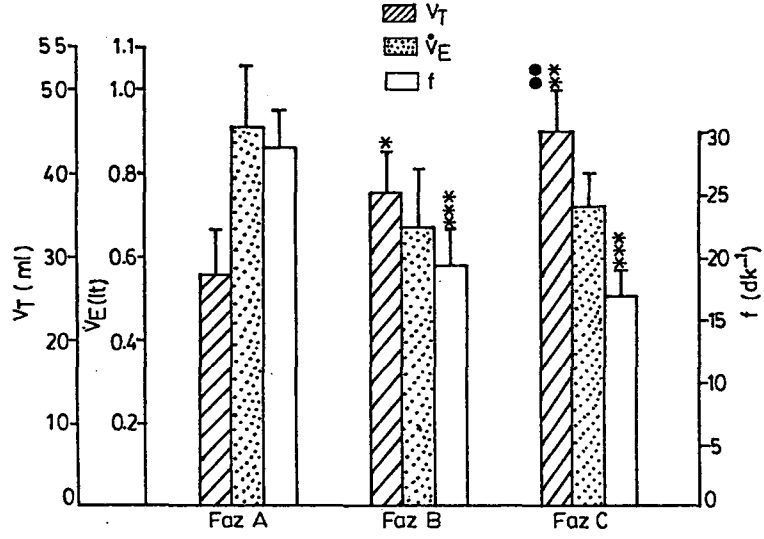


TABLO 1  
Kontrol (Aortik KD) Grupta Faz A, B ve C'de Hava Fazına Ait Solunum Parametreleri  
Değerleri (M ± SE)

	$f$ (dk <sup>-1</sup> )	$V_T$ (ml)	$V_E$ (lt)	$T_I$ (sn)	$T_E$ (sn)	$V_{T/I}$ (ml/sn)	$V_{T/E}$ (ml/sn)	$T_I/T_T$
Faz A (Vaguslar intakt)	28.68±3.0	27.65±5.51	0.91±0.15	1.21±0.22	1.17±0.25	29.41±9.88	25.76±4.23	0.5±0.04
Faz B (Kalın vagal liflerin blokajı)	19.38±2.9	37.88±5.1	0.67±0.07	2.33±0.45	1.71±0.49	17.24±3.03	26.1±3.06	0.58±0.04
Faz C (Vagotomi)	16.97±1.9	45.35±4.69	0.72±0.08	2.40±0.43	1.81±0.31	18.49±2.93	23.92±3.14	0.59±0.02
	*	o *		*			o	

\* Faz B ve C'deki parametrelerin Faz A ile karşılaştırılmasında aradaki farkın anlamlılığını göstermektedir.

o Faz B ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlılığını göstermektedir.



KONTROL (aortik k.d) GRUP\_HAVA

\*  $p < 0.05$   
\*\*  $p < 0.01$   
\*\*\*  $p < 0.001$

Şekil 4. Kontrol grupta hava solunumu sırasında Faz A, Faz B ve Faz C'ye ait solunum parametreleri değerleri.

- \* Faz B ve C'deki parametrelerin Faz A ile karşılaştırılmasında aradaki farkın anlamlılığını göstermektedir.
- o Faz B ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlılığını göstermektedir.

## 1.2. Kontrol Grupta Hiperkapnik Gaz Karışımı Solutulması Sırasında Solunum Parametrelerinde Meydana Gelen Değişiklikler

Vaguslar intakt durumda iken (Faz A) hava solutulmasını takiben deney hayvanlarına 3 dakika süre ile hiperkapnik (% 7 CO<sub>2</sub> + Hava) gaz karışımı solutuldu. Prehiperkapnik hava fazına oranla soluk frekansı (f)'nin arttığı, inspirasyon süresi (T<sub>i</sub>) ve ekspirasyon süresi (T<sub>E</sub>)'nin ise kısaldığı fakat bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği saptandı. Bu fazda soluk hacmi (V<sub>T</sub>) ve solunum dakika hacmi (V̇<sub>E</sub>) değerlerinin anlamlı olarak arttığı aynı zamanda ortalama inspiratuar akım hızı (V<sub>T</sub>/T<sub>i</sub>) ve ortalama ekspiratuar akım hızı (V<sub>T</sub>/T<sub>E</sub>)'nin prehiperkapnik hava fazına göre belirgin olarak yükseldiği, T<sub>i</sub>/T<sub>T</sub> oranının ise değişmediği bulundu (Tablo 2, Şekil 5).

Kontrol grup deney hayvanlarının; vaguslarına lokal hipotermi uygulanarak kalın (miyelinli) lifler bloke edilerek (Faz B) ve hava solunumunu takiben hiperkapnik gaz karışımı solunumuna geçildiğinde, Faz B'de prehiperkapnik hava fazına oranla soluk frekansı (f) ve inspirasyon ve ekspirasyon sürelerinin değişmediği, bir önceki fazda olduğu gibi soluk hacmi (V<sub>T</sub>), solunum dakika hacmi (V̇<sub>E</sub>) değerlerinin arttığı saptandı. Bu fazda ortalama inspiratuar akım hızı (V<sub>T</sub>/T<sub>i</sub>) ve ortalama ekspiratuar akım hızı (V<sub>T</sub>/T<sub>E</sub>) değerlerinin, soluk hacmi (V<sub>T</sub>) artışına bağlı olarak yükseldiği, buna karşın T<sub>i</sub>/T<sub>T</sub> oranının ise belirgin olarak azaldığı bulundu (Tablo 2, Şekil 5).

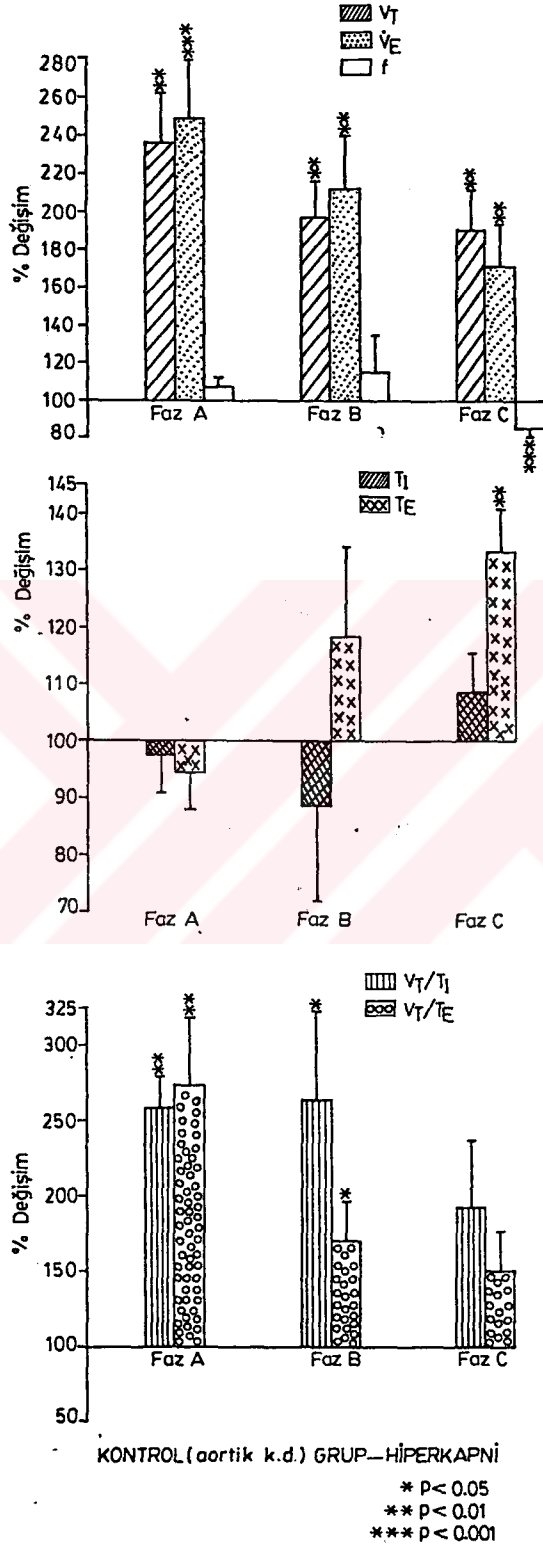
Vagotomi yapılarak ince liflerde ortadan kaldırıldıktan sonra (Faz C) hiperkapnik gaz karışımı solutulduğunda ise soluk frekansı (f)'nin anlamlı olarak azaldığı, bunun da özellikle ekspirasyon süresi (T<sub>E</sub>)'ndeki uzamaya bağlı olduğu, inspirasyon süresi (T<sub>i</sub>)'nin ise değişmediği görüldü. Soluk hacmi (V<sub>T</sub>) ve solunum dakika hacmi (V̇<sub>E</sub>) ise Faz A ve Faz B'de

TABLO 2

Kontrol (Aortik KD) Grupta Belirtilen Fazlara Ait Solunum Parametreleri  
Değerleri (M ± SE)

	$f(\text{dk}^{-1})$	$V_T(\text{ml})$	$V_E(\text{l})$	$T_I(\text{sn})$	$T_E(\text{sn})$	$V_{T/I}(\text{ml/sn})$	$V_{T/E}(\text{ml/sn})$	$T_I/T_T$
Faz A	28.87±2.69	34.72±7.64	0.93±0.14	1.20±0.18	1.12±0.22	29.48±8.37	28.45±4.48	0.51±0.04
(Vaguslar intakt)								
	30.17±2.13	71.67±0.27*	2.13±0.29*	1.21±0.12	0.98±0.11	67.47±3.91*	73.69±3.49*	0.52±0.01
Faz B	19.38±2.9	38.47±4.54	0.67±0.07	2.33±0.45	1.71±0.49	17.24±3.05	24.07±3.12	0.58±0.04
(Kalın vagal lijlerin blokajı)								
	20.2±2.85	74.23±0.94*	1.39±0.19*	1.75±0.33	1.94±0.56	42.23±8.97*	41.56±8.52*	0.49±0.03*
Faz C	17.75±1.56	38.29±3.74	0.64±0.08	1.92±0.17	1.68±0.18	17.55±2.63	19.97±2.73	0.54±0.02
(Vagotomi)								
	15.15±1.34*	71.13±9.51*	1.15±0.20*	2.04±0.17	2.29±0.32*	34.33±9.02	31.75±8.20	0.45±0.03

\*Bir önceki hava fazına oranla aradaki değişimin anlamlı olduğunu göstermektedir.



Şekil 5. Kontrol grupta Faz A, Faz B ve Faz C'de hiperkapnik gaz karışımı solunması sırasında solunum parametrelerinde meydana gelen % değişiklikler. Her faza ait prehiperkapnik hava fazı değerleri % 100 kabul edilerek, hiperkapni fazında meydana gelen değişiklikler % olarak hesaplanmıştır.

\*'lar Prehiperkapnik hava fazı ile karşılaştırıldığında değişikliğin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.

olduğu gibi anlamlı olarak yükseldi. Buna karşın ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ), ortalama ekspiratuar akım hızı ( $V_T/T_E$ ) ve  $T_I/T_T$  oranının değişmediği saptandı (Tablo 2, Şekil 5).

### 1.3. Kontrol (Aortik K.D) Grupta Belirtilen Fazlara Ait $PaO_2$ , $PaCO_2$ ve pH Değişiklikleri

Kontrol grupta, vagusların intakt olduğu koşullarda (Faz A), kalın lifler bloke edildikten sonra (Faz B) ve vago-tomiyi takiben (Faz C) hava solunumu sırasında  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  ve pH değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Bu grupta tüm deney fazlarında, deney hayvanlarının hiperkapnik gaz karışımı solumalarında, prehiperkapnik hava fazına oranla  $PaCO_2$ 'nin anlamlı olarak arttığı, pH değerinin ise anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. Buna karşın hiperkapni sırasında  $PaO_2$  değerinin sadece Faz A'da anlamlı olarak yükseldiği, Faz B ve C'de meydana gelen artışların ise istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği saptandı (Tablo 3).

TABLO 3  
Kontrol (Aortik K.D) Grupta Belirtilen Fazlara Ait PaO<sub>2</sub> PaCO<sub>2</sub> ve pH Değerleri

	FAZA			FAZB			FAZC		
	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	pH	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	pH	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	pH
NORMOKSİ	105.73	36.78	7.63	116.64	39.93	7.64	125.7	40.53	7.53
HİPERKAPNİ	129.5*	57.81*	7.42*	132.3	61.57*	7.39*	132.76	63.3*	7.31*

\* Bir önceki hava fazına oranla aradaki değişimin anlamlı olduğunu göstermektedir.

## 2- PERİFERİK KİMODENERVE GRUP

### 2.1. Periferik K.D. Grupta Hava Solunumu Sırasında Solunum Parametrelerinde Meydana Gelen Değişiklikler

Periferik kimodenerve grupta, vagusların intakt olduğu fazda hava solunumuna ait solunum parametreleri değerleri kontrol (aortik K.D) grubun aynı fazı ile karşılaştırıldı (Tablo 4). Bu fazda, periferik kimodenerve grupta kontrol gruba göre soluk frekansı ( $f$ )'nin ve solunum dakika hacmi ( $\dot{V}_E$ )'nin anlamlı olarak azaldığı, inspirasyon süresi ( $T_I$ )'nin ise uzadığı saptandı. Ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ) ve ortalama ekspiratuar akım hızı ( $V_T/T_E$ ) değerlerinin ise kontrol gruba göre anlamlı olarak azaldığı, buna karşın soluk hacmi ( $V_T$ ), ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) ve  $T_I/T_T$  oranında anlamlı bir değişim olmadığı gözlemlendi (Tablo 4).

Periferik kimodenerve grupta hava solunumu sırasında deney hayvanlarının vaguslarına bilateral olarak soğuk bloku uygulanarak bronkopulmoner kalın vagal lifler bloke edildiğinde (Faz B), vagusların intakt olduğu faza (Faz A) oranla soluk frekansı ( $f$ )'nin anlamlı olarak azaldığı saptandı. Soluk frekansı ( $f$ )'nda meydana gelen bu azalmanın hem inspirasyon süresi ( $T_I$ )'indeki hem de ekspirasyon süresi ( $T_E$ )'ndeki uzamaya bağlı olarak meydana geldiği gözlemlendi. Kalın (miyelinli) lifler bloke edildikten sonra (Faz B) soluk hacmi ( $V_T$ )'nin Faz A'ya göre anlamlı olarak yükseldiği, solunum dakika hacmi ( $\dot{V}_E$ )'nin ise değişmediği saptandı. Bu fazda ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ) ve ortalama ekspiratuar akım hızı ( $V_T/T_E$ ) değerlerinde bir farklılık olmadığı buna karşın  $T_I/T_T$  oranında artış olduğu görüldü (Tablo 5, Şekil 6).



TABLO 4

Kontrol (Aortik K.D.) Grup A ve Kimodenerve Grup A'a Ait Hava Fazı Değerlerinin Karşılaştırılması

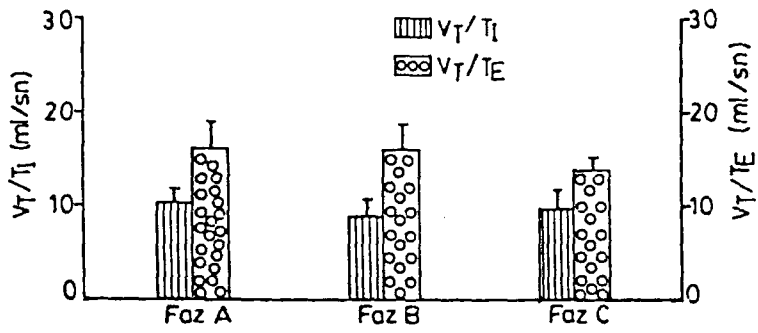
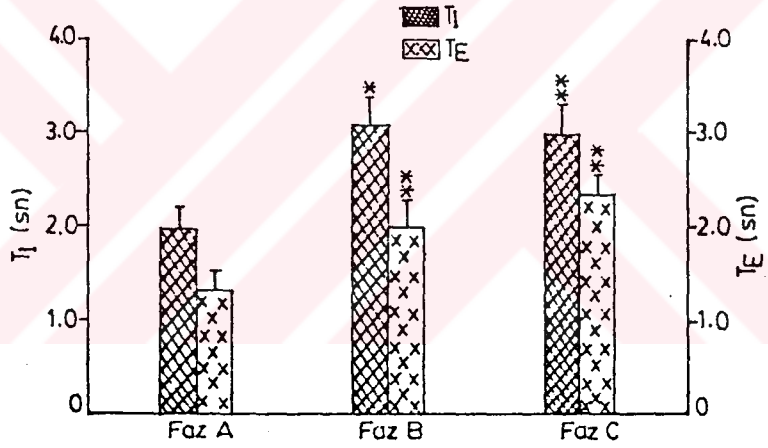
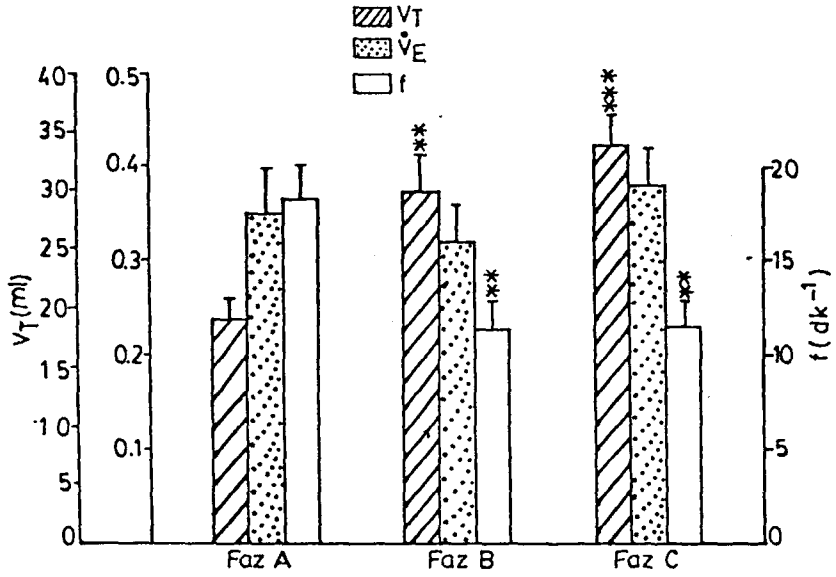
	Kontrol (Aortik K.D.) Grup Faz A - Hava	Periferik K.D. Grup Faz A - Hava
<i>f</i> (dk <sup>-1</sup> )	28.87 ± 2.69	18.28 ± 1.98*
VT (ml)	34.72 ± 7.64	19.04 ± 1.77
VE (lt)	0.93 ± 0.14	0.35 ± 0.05*
Tİ (sn)	1.20 ± 0.18	2.09 ± 0.22*
TE (sn)	1.12 ± 0.22	1.37 ± 0.23
VTTİ (ml/sn)	29.48 ± 8.37	10.13 ± 1.75*
VVTE (ml/sn)	28.45 ± 4.48	16.16 ± 3.17*
Tİ/TT	0.51 ± 0.04	0.60 ± 0.04

\* İstatistiksel anlamlılığı belirtmektedir.

TABLO 5  
Periferik Kimodenerve Grup A, B ve C'de Hava Fazına Ait Solunum Parametreleri  
Değerleri (M ± SE)

	f(dk <sup>-1</sup> )	V <sub>T</sub> (ml)	V <sub>E</sub> (lt)	T <sub>I</sub> (sn)	T <sub>E</sub> (sn)	V <sub>T</sub> /T <sub>I</sub> (ml/sn)	V <sub>T</sub> /T <sub>E</sub> (ml/sn)	T <sub>I</sub> /T <sub>E</sub>
<b>Faz A</b> (Vaguslar intaktı)	18.28±1.98	19.04±1.77	0.35±0.05	1.96±0.21	1.37±0.23	10.13±1.75	16.16±3.17	0.60±0.04
<b>Faz B</b> (Kalın vagal liflerin blokajı)	11.36±1.45	29.97±3.29	0.32±0.04	3.09±0.31	1.99±0.28	8.98±1.58	16.17±2.68	0.63±0.05
<b>Faz C</b> (Vagotomi)	11.57±1.26	33.93±2.43	0.38±0.04	2.98±0.33	2.38±0.23	9.96±1.76	13.93±1.05	0.58±0.05

\* Faz B ve C'ye ait parametrelerin Faz A ile karşılaştırılmasında aradaki farklılığın istatistikî olarak anlamlılığını göstermektedir.



KİMODENERVE GRUP-HAVA

\*  $p < 0.05$   
\*\*  $p < 0.01$   
\*\*\*  $p < 0.001$

Şekil 6. Periferik kimodenerve grupta hava solunumu sırasında Faz A, Faz B ve Faz C'ye ait solunum parametreleri değerleri.

\* Faz B ve C'deki parametrelerin Faz A ile karşılaştırılmasında aradaki farkın anlamlılığını göstermektedir.

Periferik kimodenerve grupta kalın liflerin bloke edildiği faz (Faz B), vagotomi (Faz C) ile karşılaştırılarak ince liflerin etkisine bakıldığında, inspirasyon süresi ( $T_I$ ) ve ekspirasyon süresi ( $T_E$ )'nde bir değişim olmadığı, buna bağlı olarak da soluk frekansı ( $f$ ) nin değişmediği gözlemlendi. Faz B, Faz C ile karşılaştırıldığında, aynı zamanda soluk hacmi ( $V_T$ ), solunum dakika hacmi ( $\dot{V}_E$ ), ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ), ortalama ekspiratuar akım hızı ( $V_T/T_E$ ) ve ( $T_I/T_T$ ) değerlerinde de farklılık olmadığı görüldü (Tablo 5, Şekil 6).

Bu grupta, hava solunumu sırasında vagotomi (Faz C) fazı, vagusların intakt olduğu faz (Faz A) ile karşılaştırıldığında, soluk frekansı ( $f$ )'nda anlamlı bir azalma olduğu, inspirasyon ve ekspirasyon sürelerinin de anlamlı olarak uzadığı saptandı. Soluk hacmi ( $V_T$ )'ninde Faz A'ya göre belirgin olarak yükseldiği, oysa solunum dakika hacmi ( $\dot{V}_E$ ), ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ), ortalama ekspiratuar akım hızı ( $V_T/T_E$ ) ve  $T_I/T_T$  değerlerinde anlamlı değişiklik meydana gelmediği gözlemlendi (Tablo 5, Şekil 6).

## 2.2. Periferik K.D. Grupta Hiperkapnik Gaz Karışımı Solutulması Sırasında Solunum Parametrelerinde Meydana Gelen Değişiklikler

Vaguslar intakt durumda (Faz A) iken hiperkapni fazında prehiperkapnik hava fazına göre soluk hacmi ( $V_T$ ) ve solunum dakika hacmi ( $\dot{V}_E$ )'nin anlamlı olarak yükseldiği saptandı. İspirasyon ve ekspirasyon süresinde ve buna bağlı olarak da soluk frekansı ( $f$ )'nda anlamlı bir farklılık bulunmadı. Faz A'da hiperkapni fazında soluk hacmi ( $V_T$ ) artışına bağlı olarak ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ) ve ortalama ekspiratuar akım hızı ( $V_T/T_E$ ) değerlerinde anlamlı artış saptandı. Bu fazda  $T_I/T_T$  oranının ise değişmediği görüldü (Tablo 6, Şekil 7).

Kalın (miyelinli) bronkopulmoner vagal lifler bloke edildikten sonra (Faz B), hiperkapnik gaz karışımı solutulmasında, prehiperkapnik hava fazına göre, soluk frekansı ( $f$ ), inspirasyon süresi ( $T_I$ ), ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) ve  $T_I/T_T$  oranında anlamlı bir farklılık oluşmadığı gözlemlendi. Buna karşın Faz A'da olduğu gibi bu fazda da soluk hacmi ( $V_T$ ), solunum dakika hacmi ( $\dot{V}_E$ ), ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ) ve ortalama ekspiratuar akım hızı ( $V_T/T_E$ )'nda ise belirgin artışların meydana geldiği saptandı (Tablo 6, Şekil 7).

Vagotomi yapılarak ince liflerde kesildikten sonra (Faz C), hiperkapni fazı tekrar edildiğinde, hava fazına oranla soluk frekansı ( $f$ )'nin değişmediği, buna karşın ekspirasyon süresi ( $T_E$ )'nin anlamlı olarak uzadığı gözlemlendi. Inspirasyon süresi ( $T_I$ )'nin ise belirgin olarak kısaldığı fakat bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. Bu fazda da Faz A ve Faz B'de olduğu gibi hiperkapnik gaz karışımı solutulması sırasında soluk hacmi ( $V_T$ ), solunum dakika hacmi ( $\dot{V}_E$ ), ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ) ve ortalama ekspiratuar akım hızı ( $V_T/T_E$ ) değerlerinde anlamlı artış olduğu görüldü.  $T_I/T_T$  oranı ise Faz C'de hiperkapni fazında anlamlı olarak azaldı (Tablo 6, Şekil 7).

### 2.3. Periferik Kimodenerve Grupta Belirtilen Fazlara Ait $PaO_2$ , $PaCO_2$ ve pH Değişiklikleri

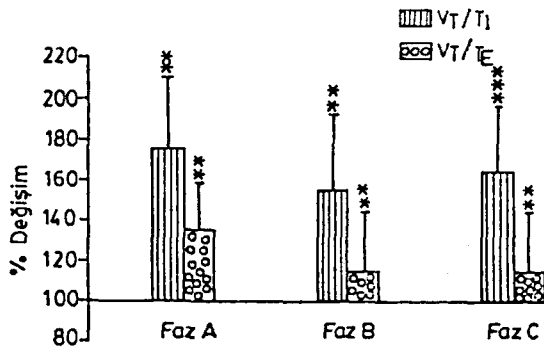
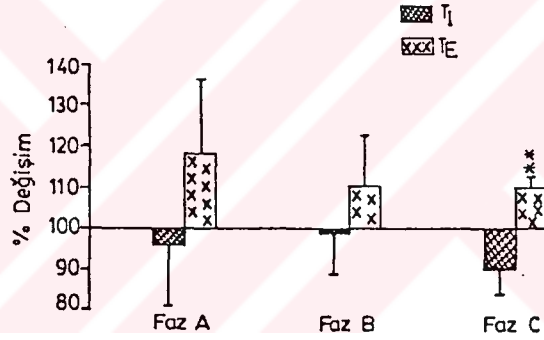
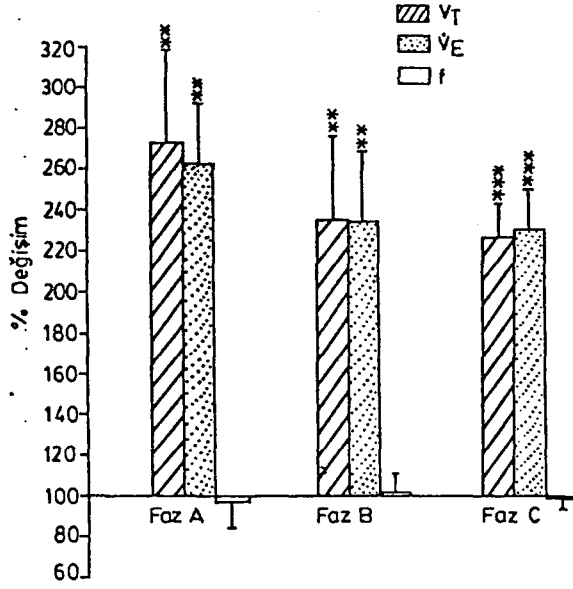
Periferik kimodenerve grupta A, B ve C fazlarında hava solunumu sırasında ölçülen  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  ve pH değerleri Tablo 7'de verilmiştir.

Bu grupta A, B ve C fazlarında deney hayvanlarının hiperkapnik gaz karışımı solumalarında, prehiperkapnik hava fazına göre  $PaCO_2$ 'nin anlamlı olarak yükseldiği, buna karşın aynı gruplara ait pH değerlerinin ise prehiperkapnik hava fazına oranla anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Bütün fazlarda  $PaO_2$  değerlerinin ise prehiperkapnik hava fazına göre yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 7).

TABLO 6  
Periferik Kimodenerve Gupta Belirtilen Fazlara Ait Solunum Parametreleri  
Değerleri (M ± SE)

Faz A	Hava	f (dk <sup>-1</sup> )	V <sub>T</sub> (ml)	VE (lt)	TI (sn)	TE (sn)	V <sub>T</sub> /T <sub>I</sub> (ml/sn)	V <sub>T</sub> /T <sub>E</sub> (ml/sn)	T <sub>I</sub> /T <sub>E</sub>
(Vaguslar intakt)	Hava	18.28±1.98	19.04±1.77	0.35±0.05	2.09±0.22	1.37±0.23	10.13±1.75	16.16±3.17	0.60±0.04
	Hiperkapni	17.99±1.65	52.06±9.71*	0.90±0.15*	2.07±0.29	1.44±0.11	27.21±5.08*	36.58±6.65*	0.56±0.03
Faz B (Kalın vagal liflerin blokajı)	Hava	11.36±1.45	29.97±3.29	0.32±0.04	3.95±0.89	1.99±0.28	8.98±1.58	16.17±2.68	0.63±0.05
	Hiperkapni	11.45±1.8	66.77±10.23*	0.77±0.14*	3.93±0.89	2.05±0.16	23.54±5.1*	32.65±4.61*	0.60±0.05
Faz C (Vagotomi)	Hava	10.91±0.9	33.95±1.47	0.36±0.02	3.76±0.58	2.43±0.17	10.39±1.12	13.46±1.02	0.56±0.03
	Hiperkapni	10.82±0.82	78.08±6.50*	0.87±0.11*	3.57±0.80	2.66±0.15*	29.24±5.02*	26.24±1.56*	0.51±0.05*

\* Bir önceki hava fazına oranla aradaki değişimin anlamlı olduğunu göstermektedir.



KİMODENERVE GRUP\_HİPERKAPNİ

\*  $p < 0.05$   
\*\*  $p < 0.01$   
\*\*\*  $p < 0.001$

Şekil 7. Periferik kimodenerve grupta Faz A, Faz B ve Faz C'de hiperkapnik gaz karışımı solunması sırasında solunum parametrelerinde meydana gelen % değişiklikler, her faza ait prehiperkapnik hava fazı değerleri % 100 kabul edilerek, hiperkapni fazında meydana gelen değişiklikler % olarak hesaplanmıştır.

\*'lar prehiperkapnik hava fazı ile karşılaştırıldığında değişikliğin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.

**TABLO 7**  
**Periferik Kimodenerve Grupta Belirtilen Fazlara ait PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> ve pH Değerleri**

	FAZA			FAZB			FAZC		
	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	pH	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	pH	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	pH
<b>NORMOKSI</b>	103.48	43.7	7.47	110.16	47.1	7.47	116.88	48.6	7.47
<b>HİPERKAPNI</b>	123.08*	69.22*	7.34*	129.43*	74.69*	7.3*	133.71*	76.39*	7.28*

\*Bir önceki hava fazına oranla aradaki değişimin anlamlı olduğunu göstermektedir.



## TARTIŞMA

Bulgularımızda, kontrol (aortik K.D) grup A'nın hava fazına ait solunum parametreleri değerleri, kontrol grup B'nin hava fazı değerleri ile karşılaştırıldığında; soluk frekansının Faz B'de Faz A'ya oranla anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Vaguslara soğuk bloku uygulanarak, kalın (miyelinli) lifler bloke edildiğinde (Faz B) soluk frekansının azalması, özellikle inspirasyon süresindeki uzamaya bağlı olarak meydana gelmektedir. Ekspirasyon süresindeki uzama ise istatistiksel anlamlılık taşımamaktadır.

Bu grupta hava solunumu sırasında, soğuk blokajı ile vagus içinde seyreden miyelinli liflerin bloke edilmesi durumunda, yavaş ve çabuk adapte olan akciğer gerim reseptörlerinden, B-nöron havuzuna gelen impulslarda azalma olmaktadır. Bu nedenle B-nöron havuzunun, C-nöron havuzu (IOS)'nu eşik değerine ulaştırması gecikmekte ve inspirasyon süresi uzamaktadır. Bilindiği gibi, akciğerlerin inflasyonu ile aktive olan pulmoner gerim reseptörlerinin deşarjı inspiratuar aktivitenin sonlanmasında primer bir rol oynamaktadır(51).

Araştırmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre, soğuk bloku uygulaması ile kontrol grupta ekspirasyon süresi

fazla etkilenmemektedir. Ekspirasyon süresi, ancak CIA'nın aktif hale geçmesinde gecikme olduğu zaman, başka bir deyişle A-nöron havuzuna gelen fasilitatör impulslarda azalma olması durumunda uzayabilir. Ayrıca, IOS'ın aktif durumda kalma süresini uzatan, koşullar ekspirasyon süresinin uzamasına neden olur. Kontrol grupta, karotis kimoreseptörleri intaktıdır. Bu nedenle karotis kimoreseptörlerinden gelen impulslarda azalma söz konusu olamaz. Diğer taraftan, kontrol grupta başlangıçta aortik kimoreseptörler denerve edilmiş olduğundan, vaguslara uygulanan soğuk blokunun, bu reseptörlerden merkeze gelen impulsları bloke etmesi deney koşullarımızda söz konusu değildir. Bu koşullarda, bulgularımız kalın vagal liflerle gelen impulsların bloke edilmesi durumunda, glomus karotikumdan kaynaklanan impulsların, ekspirasyon süresinin regülasyonunda yeterli derecede etkili olduklarını düşündürmektedir. Ekspirasyon süresinde saptamış olduğumuz, istatistik anlamlılık taşımayan artışın belki de, inspirasyon süresinde meydana gelen uzama sonucu olabileceğini düşünmekteyiz.

Nitekim, inspirasyon süresi ile daha sonraki ekspirasyon süresi arasında lineer bir ilişki olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur(23,112,113). Ancak inspirasyon süresindeki uzamaya rağmen, bizim ekspirasyon sürelerimizdeki uzamanın anlamlı bulunmaması, glomus karotikumdan kaynaklanan impulsların ekspirasyon süresi regülasyonundaki etkenliğini vurgulamaktadır.

Diğer taraftan, akciğer deflasyon reseptörleri (çabuk adapte olan reseptörler)'nden kaynaklanan vagal impulsların, IOS mekanizmasının CIA üzerindeki inhibisyon süresini kısalttığı bilinmektedir(30,31,34). Buna göre vagus sinirlerine uygulanan lokal hipotermi ile yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerini inerve eden liflerde bloke olmaktadır(40). Bu nedenle kontrol grupta, ekspirasyon süresi bir miktar uzamasına karşın, periferik kimoreseptörlerden (glomus karotikum)

gelen impulslarla büyük ölçüde kontrol edilebilmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre, kontrol grupta hava solunumu sırasında, Faz B'de soluk hacmi değeri, Faz A'ya göre belirgin olarak yüksektir. Soğuk bloku ile akciğer gerim reseptörlerinden gelen impulsların bloke olması ile inspiratuar deşarj uzun sürmekte ve ancak inspiratuar deşarj, normale göre daha yüksek bir değere ulaştıktan sonra inhibe edilmektedir. Bu nedenle soluk hacmi bu fazda artmaktadır(3,40).

Kontrol grupta hava solunumu sırasında, Faz B'de Faz A'ya göre daha önce belirtildiği gibi soluk frekansı azalmakta, soluk hacmi ise artmaktadır. Bu iki parametredeki ters yönlü değişimler nedeni ile solunum dakika hacminde herhangi bir farklılık meydana gelmemektedir. Bu bulgularımız, diğer araştırmacıların bulguları ile paralellik göstermektedir(3).

Bulgularımıza göre, bu grupta Faz B'de hava solunumu sırasında, ortalama inspiratuar akım hızı ve ortalama ekspiratuar akım hızı değerleri Faz A'ya göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bu durum soluk hacmi artışına, inspirasyon ve ekspirasyon sürelerindeki artışların eşlik etmesi ile açıklanabilir.

Elde ettiğimiz bulgulara göre, bu grupta  $T_I/T_T$  oranı hava solunumu sırasında, Faz B'de Faz A'ya oranla anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Bunun nedeni, inspirasyon süresi ile birlikte ekspirasyon süresinin de anlamlı olmasa da uzamasıdır.

Kontrol grupta, lokal hipotermi uygulamasından sonra vaguslar kesilerek ince lifler ortadan kaldırıldığında (Faz C), kalın liflerin bloke edildiği faza (Faz B) oranla inspirasyon ve ekspirasyon süresinde bir değişiklik olmadığı, buna

bağlı olarak da soluk frekansının değişmediği gözlemlendi. Bu bulgumuz, glomus karotikumun intakt olduğu koşullarda, hava fazında bronkopulmoner ince liflerin zamanlama (timing)'da etkili olmadıklarını göstermektedir.

Bu grupta, Faz C'de hava solunumu sırasında, Faz B'ye göre soluk hacmi belirgin olarak artmaktadır. Bu bulgumuz kontrol grupta, soluk hacmi regülasyonunda ince liflerin etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgularımız Jammes ve arkadaşlarının bulgularını desteklemektedir(27,52). Bu araştırmacılar % 0,2'lik prokain solüsyonu uygulayarak, vagus içinde seyreden C-grubu lifleri (miyelinsiz-ince) bloke ettiklerinde,  $T_I$  ve  $T_T$ 'nin değişmediğini buna karşın soluk hacminin arttığını saptamışlardır(27).

Kontrol (aortik K.D) grupta, vagusların intakt olduğu faz (Faz A-Hava) vagotomi (Faz C-Hava) ile karşılaştırıldığında, Faz C'de soluk frekansının belirgin olarak düşük, soluk hacminin ise yüksek olduğu bulunmuştur. Soluk frekansındaki azalmaya karşın soluk hacminde artış meydana geldiği için Faz C'de Faz A'ya göre solunum dakika hacmi değeri anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bu gruplar arasında, soluk frekansındaki azalma, özellikle inspirasyon süresindeki uzamaya bağlı olarak meydana gelmiştir. Bu sonuçlar vagotominin beklenen sonuçlarıdır. Soluk hacminin artması ve inspirasyon süresinin de buna paralel olarak uzaması sonucunda, ortalama inspiratuar akım hızında Faz C'de Faz A'ya göre bir farklılık meydana gelmemiştir. Aynı şekilde ortalama ekspiratuar akım hızında da bir değişiklik saptanmamıştır.

Araştırmamızda kontrol (aortik K.D) grupta, vagusların intakt olduğu koşullarda (Faz A) hiperkapni fazında, prehiperkapnik hava fazına oranla soluk frekansının arttığı, ins-

pirasyon ve ekspirasyon süresinin ise kısaldığı, fakat bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği saptanmıştır. Bu fazda, soluk hacmi ve solunum dakika hacmi, prehiperkapnik hava fazına göre anlamlı olarak artmaktadır. Hiperkapniye karşı oluşan primer cevabın, soluk hacmindeki artış olduğu, soluk frekansı değişiminin ise daha az belirgin olduğu başka araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür(66).

Von Euler ve arkadaşları(33) CO<sub>2</sub>'in santral kimoreseptörler aracılığı ile CIA'yı artırdığını, aynı zamanda da IOS mekanizmasının eşik değerini yükselttiğini ve böylece soluk hacminde artışa neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar, CO<sub>2</sub>'in soluk frekansı üzerine olan etkisinin daha çok vagal refleksler aracılığı ile olduğunu göstermişlerdir. Ancak bizim bulgularımızda, vagusların intakt olduğu (Faz A) koşullarda, hiperkapnide meydana gelen soluk frekansı artışı istatistik anlamlılık göstermemektedir.

Vagusların intakt olduğu koşullarda, hiperkapni fazında soluk hacminde meydana gelen artışa paralel olarak, ortalama inspiratuar akım hızı ve ortalama ekspiratuar akım hızı değerleri belirgin olarak yükselmiştir.

Vaguslara lokal hipotermi uygulaması ile kalın (miyelinli) lifler bloke edildikten sonra (Faz B) hiperkapnik gaz karışımı solunmasında ise, soluk frekansının ve inspirasyon ve ekspirasyon sürelerinin değişmediği bir önceki fazda yani vagusların intakt olduğu koşullardaki gibi sadece soluk hacmi ve solunum dakika hacminin arttığı görülmektedir. Bu bulgumuz, kalın liflerin bloke edilmesinin, hiperkapniye karşı oluşan solunumsal cevabı değiştirmedeğini göstermektedir.

Buna karşın, başka araştırmacılar, 8-4°C arasındaki vagal soğutma ile Hering-Breuer inflasyon refleksinin blokajının, CO<sub>2</sub>'e karşı oluşan solunumsal cevabı arttırdığını, vago-

tomiden sonra ise hiperkapniye karşı oluşan solunumsal cevabın azaldığını ileri sürmüşlerdir(81). Bu araştırmacılar, vagus sinirlerinin solunum üzerinde hem inhibitör hem de stimulator etkileri olduğunu ve inhibitör mekanizmaların blokajının, stimulator cevabı serbest bıraktığını ve bunun da hiperkapni sırasında, ventilasyonun artmasına ve hızlanmasına neden olduğunu öne sürmektedirler(81). Ancak yukarıda da belirtildiği gibi, bizim kontrol grubumuzda, Faz A'da ve Faz B'de hiperkapniye karşı meydana gelen solunumsal cevapta farklılık gözlenmemiştir.

Kontrol (aortik-K.D) grupta, Faz B'de hiperkapnik gaz karışımı solunması sırasında, ortalama inspiratuar akım hızı ve ortalama ekspiratuar akım hızı değerleri soluk hacmi artışına bağlı olarak artmaktadır.

Kontrol (aortik K.D) grupta, vagotomi yapılarak ince (miyelinli) lifler ortadan kaldırıldıktan sonra, hiperkapnik gaz karışımı solutulduğunda, soluk frekansının belirgin olarak azaldığı, bunun da özellikle ekspirasyon süresindeki uzamaya bağlı olduğu görülmektedir. Soluk hacmi ve solunum dakika hacmi ise Faz A ve Faz B'dekine benzer şekilde artmaktadır.

Vagotomiden sonra CO<sub>2</sub>'nin CIA'yı artırıcı etkisi ile IOS mekanizmasının eşik değerini yükseltici etkisi arasında paralellik olursa, soluk frekansında artış meydana gelmeyeceği, buna karşın CIA'nın artışı ile IOS mekanizmasının eşik değerinin yükselmesi arasında paralellik olmazsa, soluk frekansının artabileceği ileri sürülmektedir(33,34).

Yapılan başka bir araştırmada vagotomiden sonra hiperkapniye karşı oluşan solunumsal cevapta bozulma meydana geldiği(81), özellikle solunum frekansı üzerine olan etkinin bozulduğu ileri sürülmektedir(23,84).

Bizim bulgularımızda vagotomiden sonra hiperkapniye karşı oluşan soluk frekansı, cevabının bozulduğunu göstermektedir. İnce (miyelinsiz) liflerin kesilmesinden sonra hiperkapni fazında prehiperkapnik hava fazına göre soluk frekansı azalmaktadır. Soluk frekansındaki azalma ekspirasyon süresindeki uzamayla oluşmaktadır, bu da hiperkapni fazında ince (miyelinsiz) liflerin, ekspirasyon süresinin kontrolünde, etkili olabileceklerini düşündürmektedir.

Vagotomiden sonra hiperkapni fazında, ortalama ekspiratuar akım hızında anlamlı bir değişiklik oluşmamıştır. Bunun nedeni, soluk hacmi artışına, ekspirasyon süresindeki uzamanın eşlik etmesidir. Soluk hacminin artmasına, inspirasyon süresinin ise belirgin olarak değişmemesine karşın, ortalama inspiratuar akım hızı değeri anlamlı olarak değişmemektedir.

Periferik kimodenerve grupta, hava solunumu sırasında, Faz A'ya ait solunum parametreleri değerleri, yine bu grubun B fazına ait solunum parametreleri ile karşılaştırıldığında; soluk frekansının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Soluk frekansında gözlenen bu azalmanın, hem inspirasyon hem de ekspirasyon süresindeki belirgin uzamaya bağlı olarak meydana geldiği saptanmıştır. Buna karşın, daha önce belirtildiği gibi, kontrol (aortik K.D) grupta, soluk frekansındaki azalmanın, inspirasyon süresindeki uzamaya bağlı olarak meydana geldiği, ekspirasyon süresinin ise fazla etkilenmediği gözlenmiştir.

Bu bulgumuz, ekspirasyon süresinin kontrolünde, glo-mus karotikumdan gelen impulslarla, kalın vagal afferent liflerin birlikte etkili olduklarını göstermektedir. Çünkü glo-mus karotikumun intakt olduğu koşullarda, (kontrol grup) ka-

lın vagal liflerin bloke edilmesi, ekspirasyon süresini fazla etkilememektedir. Bu koşullarda, ekspirasyon süresi, glomus karotikumdan gelen impulslarla büyük ölçüde kontrol edilebilmektedir. Ancak her iki etki birden ortadan kalktığında ekspirasyon süresi belirgin şekilde uzamaktadır.

Bazı araştırmacılara göre, öpneik solunum sırasında ekspirasyon süresinin, önceki inpirasyon süresine bağlı olduğu, inspiratuar vagal inputların, ekspirasyon süresini indirekt olarak, santral bir mekanizma aracılığı ile kısalttığı ileri sürülmektedir(23). Ayrıca öpneik ekspirasyon sırasında, ekspirasyon süresi üzerinde, direkt vaguslara bağlı etki daha çok çabuk adapte olan reseptör aktivitesi ile ilgili görülmektedir(23). Fakat bu araştırmacıların deneyleri, periferik kimodenervasyonu kapsamamaktadır. O nedenle bu araştırmacıların bulguları bizim kimodenerve grupta elde ettiğimiz bulgularla karşılaştırılamaz.

Bulgularımıza göre, periferik kimodenerve grupta hava solunumu sırasında, Faz B'de soluk hacmi değeri, Faz A'ya göre anlamlı olarak artmaktadır. Bu bulgumuz, akciğer gerim reseptörlerinden kaynaklanan impulsların bloke olması sonucu, ortaya çıkması beklenen bir bulgudur.

Periferik kimodenerve grup Faz B'de Faz A'ya göre solunum dakika hacmi herhangi bir farklılık göstermemektedir. Bu ise, Faz B'de soluk frekansında azalma meydana gelirken, soluk hacminde artma meydana gelmesi nedeniyledir.

Bu grupta, hava solunmasında Faz B'de Faz A'ya oranla, ortalama inspiratuar akım hızı ve ortalama ekspiratuar akım hızı değerleri değişmemektedir. Bu durumun nedeni, soluk hacmi artışına, inspirasyon ve ekspirasyon sürelerindeki artışların da eşlik etmesidir.



Diğer taraftan, kimodenerve grup Faz B'de  $T_i/T_T$  oranı Faz A'ya göre anlamlı olarak yükselmektedir. Bu durum inspirasyon süresindeki uzamanın ekspirasyon süresindeki uzamadan daha fazla olduğunu göstermektedir.

Periferik kimodenerve grupta, kalın liflerin bloke edildiği faz (Faz B), vagotomi (Faz C) ile karşılaştırılarak ince liflerin etkisine bakıldığında, kontrol gruptakine benzer şekilde, soluk frekansının değişmediği, buna uygun olarak da, inspirasyon ve ekspirasyon sürelerinde herhangi bir farklılık oluşmadığı saptanmıştır. Bu bulgumuz, ince (miyelinsiz) vagal afferent liflerin zamanlama (timing)'da etkili olmadıklarını bir kez daha göstermektedir. Gerek glomus karotikumun intakt olduğu koşullarda, gerekse glomus karotikumun haraplanmasından sonra, ince lifler timing'de etkili değildir.

Diğer taraftan, periferik kimodenerve grupta, Faz B Faz C ile karşılaştırıldığında, soluk hacminde anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Buna karşın, kontrol grupta, ince liflerin kesilmesi, soluk hacminin belirgin şekilde artmasına neden olmuştur. Bu bulgumuz, normoksik koşullarda ince vagal afferentlerle giden impulsların, glomus karotikumdan kaynaklanan ve soluk hacmi ile ilgili santral mekanizmalar üzerine fasilitatör etki yapan impulsları, inhibe eder nitelikte olduklarını göstermektedir.

Ayrıca, bu grupta ince liflerin kesilmesi ile, soluk frekansında ve soluk hacminde belirgin bir değişiklik oluşmadığı için solunum dakika hacmi değerinde de farklılık meydana gelmemektedir. Benzer şekilde, soluk hacmi ile birlikte inspirasyon ve ekspirasyon sürelerinde de değişim olmadığı için ortalama inspiratuar akım hızı ve ortalama ekspiratuar akım hızı değerleri de değişmemektedir.

Periferik kimodenerve grup, Vagotomi (Faz C) fazına

ait solunum parametreleri değerleri, vagusların intakt olduğu faz (Faz A)'a ait solunum parametreleri ile karşılaştırıldığında; Faz C'de soluk frekansının anlamlı olarak azaldığı, soluk hacminin ise arttığı saptanmıştır. Bu grupta vagotomiden sonra soluk frekansındaki azalma, hem inspirasyon hem de ekspirasyon suresindeki uzama nedeni ile oluşmaktadır ki bu vagotominin beklenen sonucudur.

Görüldüğü gibi bu grupta, vagotomi ile soluk frekansının azalması, soluk hacminin ise artmış olması nedeni ile solunum dakika hacmi, Faz A'ya göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Periferik kimodenerve grupta, vaguslar intakt durumda iken hiperkapni fazında, prehiperkapnik hava fazına göre, soluk frekansında belirgin bir değişikliğin oluşmadığı gözlenmiştir.

Oruç tarafından yapılan bir çalışmada, kimodenerve ve kimodenerve-vagotomize hayvanlara hiperkapnik gaz karışımı (% 6 CO<sub>2</sub> + Hava) solutulmasında, soluk frekansının arttığı, inspirasyon ve ekspirasyon sürelerinin ise kısaldığı gösterilmiştir(75).

Bazı araştışıcılara göre ise, CO<sub>2</sub>'nin soluk frekansı üzerine olan etkisinin daha çok vagal refleksler aracılığı ile sağlandığı ileri sürülmektedir(33).

Bizim alışmamızda, bulgularımıza göre gerek kontrol (aortik K.D), gerekse periferik kimodenerve grupta, vagusların intakt olduğu koşullarda, CO<sub>2</sub>'in soluk frekansı üzerine, artış yönünde belirgin bir etki göstermediği gözlenmektedir. Vaguslar intakt olsa bile CO<sub>2</sub>'e karşı soluk frekansında, her zaman artış meydana gelmemektedir.

Periferik kimodenerve grupta, vagusların intakt olduğu koşullarda, kontrol (aortik K.D) grubun aynı fazında gözlenildiği gibi, soluk hacmi ve solunum dakika hacmi anlamlı olarak artmaktadır. Bu da daha önce belirttiğimiz gibi CO<sub>2</sub>'in sant-ral kimoreseptörler aracılığı ile CIA'yı artırmasına ve IOS mekanizmasının eşik değerini yükseltmesine bağlanmaktadır(33). Soluk hacmi artışına paralel olarak, ortalama inspiratuar akım hızı ve ortalama ekspiratuar akım hızı değerleri de belirgin olarak yükselmektedir.

Periferik kimodenerve grupta, bronkopulmoner kalın (miyelinli) vagal lifler bloke edildikten sonra (Faz B), hiperkapnik gaz karışımı solutulmasında, vagusların intakt durumda olduğu gibi cevap meydana gelmektedir. Şöyle ki, bu fazda da soluk hacmi ve solunum dakika hacmi yukarıda açıklanan sebeplerden dolayı belirgin olarak yükselmektedir.

İnspirasyon ve ekspirasyon süresinde dolayısı ile soluk frekansında bir önceki fazda olduğu gibi belirgin bir farklılık oluşmamaktadır. Bu bulgumuz kalın (miyelinli) liflerin bloke edilmesinin, gerek kontrol (aortik K.D) gerekse periferik kimodenerve gruplarda, CO<sub>2</sub>'e karşı oluşan solunumsal cevabı etkilemediği özellikle bazı araştırmacıların ileri sürdüğü gibi solunumsal cevapta bir artış oluşturmadığını göstermektedir(81).

Periferik kimodenerve grupta, kalın vagal lifler bloke edildikten sonra hiperkapni fazında, prehiperkapnik hava fazına göre, ortalama inspiratuar akım hızı ve ortalama ekspiratuar akım hızı değerleri belirgin olarak yükselmektedir.

Periferik kimodenerve grupta, vagotomi yapılarak bronkopulmoner ince (miyelinsiz) vagal lifler kesildikten sonra, hiperkapnik gaz karışımı solutulduğunda; soluk hacmi ve solunum dakika hacminin anlamlı olarak yükseldiği görülmektedir.

Kontrol (aortik K.D) ve periferik kimodenerve gruplarında hem kalın (miyelinli) bronkopulmoner vagal liflerin bloke edilmesi, hem de vagotomi, (kalın liflerin blokajından sonra, ince liflerin kesilmesi) hiperkapniye karşı oluşan soluk hacmi artışını etkilememektedir. Bu da  $CO_2$ 'e karşı oluşan soluk hacmi artışının, santral kimoreseptörler aracılığı ile olduğunu bir kez daha kanıtlamaktadır(33).

Bronkopulmoner ince (miyelinsiz) liflerin kesilmesi ile periferik kimodenerve grupta da kontrol (aortik K.D) grupta olduğu gibi, ekspirasyon süresinde uzama meydana gelmektedir. İnspirasyon süresi ise kısalmaktadır, fakat bu değişim istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir. Bu iki parametredeki ters yönlü değişimler nedeni ile soluk frekansı belirgin bir farklılık göstermemektedir.

Bu bulgularımız normoksik koşullarda ince (miyelinsiz) vagal liflerin Timing'de etkili olmamalarına karşın, hiperkapnide ekspirasyon süresinin kontrolünde etkili olduklarını göstermektedir.

Kedilerde, bronkopulmoner C-liflerinin hiperkapni ile uyarılmasının, soluk frekansındaki artıştan sorumlu olduğu(52) ve bronkopulmoner C-liflerinin end tidal  $CO_2$  konsantrasyonu artarken deşarj frekanslarının arttığı, fakat yüksek  $CO_2$  seviyesi korunduğu zaman bu reseptörlerin adapte oldukları bazı araştırmacılarca(27) gösterilmiştir. Ancak, bizim deney koşullarımızda uyguladığımız 3 dakikalık hiperkapni (% 7  $CO_2$  + Hava) fazında, C-grubu liflerin hiperkapniye karşı meydana gelen soluk frekansı cevabında belirgin bir etkisi saptanamamıştır. Bunu, etkiyi saptamak için farklı konsantrasyonlarda hiperkapnik gaz karışımlarının kısa sürelerde uygulanması ve end-tidal  $PCO_2$  değişikliklerinde solunumsal cevabın saptanması uygun olur kanısındayız.

Sonuç olarak bulgularımız:

1- Kalın vagal liflerin, özellikle inspirasyon süresinin ve soluk hacminin belirlenmesinde etkili olduğunu,

2- Ekspirasyon süresinin ise, kalın liflerle birlikte glomus karotikumdaki gelen impulslarla regüle edildiğini ve ekspirasyon süresinin kontrolünde glomus karotikumdaki gelen impulsların daha etkin olduklarını,

3- Normoksik koşullarda, ince vagal afferentlerin inspirasyon ve ekspirasyon sürelerinin kontrolünde etkili olduklarını, buna karşın soluk hacmi regülasyonunda, belki de glomus karotikumdaki gelen fasilitatör impulsları inhibe ederek etkili olduklarını,

4- İnce vagal afferentlerle gelen impulsların, normoksida zamanlama (timing)'yı etkilememelerine karşın, hiperkapnide ekspirasyon süresinin kontrolünde etkili olduklarını göstermektedir.

## ÖZET

Vagal reflekslerin, solunum faaliyeti üzerine olan etkileri bilinmektedir. Bu çalışmada, bronkopulmoner kalın ve ince vagal afferent liflerin, solunum tipi üzerine olan etkilerini birbirlerinden ayrı olarak inceledik. Ayrıca, ince ve kalın vagal liflerin,  $CO_2$ 'e karşı oluşan solunumsal cevaptaki rollerini araştırdık.

Deneylerimizde, pentothal ile anesteziye edilen, ağırlıkları 1.5-4 kg arasında değişen toplam 17 kedi kullandık. Kontrol grupta (10 deney hayvanı) aortik kimoreseptörler denerve edildi. periferik kimodenerve grupta ise aortik kimoreseptörlere ilave olarak glomus karotikum kimoreseptörleri de denerve edildi.

Kontrol ve periferik kimodenerve deney gruplarında, vagusların intakt olduğu koşullarda (Faz A), vagus içinde seyreden kalın liflerin blokajından sonra (Faz B) ve vagotomi yapılarak ince lifler kesildikten sonra (Faz C) ve hava ve hiperkapnik (% 7  $CO_2$  + Hava) gaz karışımları solutuldu. Hava ve hiperkapnik deney fazlarında, soluk hacmi ( $V_T$ ), soluk frekansı ( $f dk^{-1}$ ) ve frenik sinir aksiyon potansiyelleri kaydedildi. Bu parametrelerden, solunum dakika hacmi ( $\dot{V}_E$ ), inspi-

rasyon süresi ( $T_I$ ), ekspirasyon süresi ( $T_E$ ), ortalama inspi-  
ratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ) ve ortalama ekspiratuar akım hızı  
( $V_T/T_E$ ) hesaplandı. Ayrıca alınan arterial kan örneklerinde  
 $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  ve pH değerleri tayin edildi.

Kontrol ve periferik kimodenerve gruplarda, hava solu-  
numu sırasında,  $11-6^{\circ}C$  arasında lokal hipotermi uygulanarak  
kalın vagal lifler bloke edildikten sonra, blok öncesine  
oranla  $f dk^{-1}$ 'in azaldığı saptandı. Kontrol grupta  $f dk^{-1}$ 'de-  
ki azalmanın, sadece  $T_I$ 'deki uzamaya bağlı olduğu, buna karşı  
periferik kimodenerve grupta  $f dk^{-1}$ 'in hem  $T_I$  ve hem de  $T_E$ '-  
deki uzama sonucu azaldığı gözlemlendi. Kontrol ve periferik ki-  
modenerve gruplarda  $V_T$ 'nin kalın vagal afferentlerin blokajı-  
nı takiben anlamlı olarak arttığı saptandı.

Kontrol ve periferik kimodenerve grup deney hayvanla-  
rına<sup>^</sup> vagusların intakt olduğu koşullarda ve kalın liflerin  
bloke edilmesinden sonra hiperkapnik gaz karışımı solutuldu-  
ğunda, prehiperkapnik hava fazına göre,  $V_T$ 'nin belirgin şe-  
kilde arttığı,  $f dk^{-1}$ 'in ise değişmediği saptandı. Her iki  
grupta Faz A ve Faz B'de hiperkapnik gaz karışımı solunması  
sırasında,  $V_T/T_I$  ve  $V_T/T_E$  değerlerinin belirgin olarak arttığı  
gözlemlendi.

Kontrol grupta, hava sounumu sırasında Faz C'de Faz  
B'ye göre  $V_T$ 'nin anlamlı olarak arttığı, buna karşın  $f dk^{-1}$ '-  
in bloktakine oranla anlamlı değişiklik göstermediği saptan-  
dı. Ayrıca, bu fazda  $T_I$  ve  $T_E$  değerlerinde farklılık gözlen-  
medi. Periferik kimodenerve grupta ise, Faz C'de hava solunu-  
mu sırasında  $V_T$  e  $f dk^{-1}$ 'da Faz B'ye göre anlamlı bir deği-  
şikliğin olmadığı belirlendi.

Kontrol grup deney hayvanlarına, Faz C'de hiperkapnik  
gaz karışımı solutulduğunda, prehiperkapnik hava fazına göre  
 $V_T$ 'nin arttığı,  $f dk^{-1}$ 'in ise azaldığı gözlemlendi.  $f dk^{-1}$ 'deki  
azalmanın  $T_E$ 'nin uzaması sonucu olduğu saptandı. Diğer taraf-  
tan, periferik kimodenerve grupta, Faz C'de hiperkapni sıra-

sında,  $V_T$ 'nin kontrol grup Faz C'de olduğu gibi arttığı, ancak  $f \text{ dk}^{-1}$ 'in prehiperkapnik hava fazına oranla  $T_E$ 'deki belirgin uzamaya rağmen değişmediği gözlemlendi.

Bulgularımız, vagus içinde seyreden kalın liflerin, özellikle  $T_I$  ve  $V_T$  regülasyonunda etkili olduklarını,  $T_E$ 'nin ayarlanmasında ise kalın vagal afferent liflerle giden impulslarla birlikte glomus karotikumdan kaynaklanan impulslarında etkili olduklarını göstermektedir. Ayrıca, vagus içinde seyreden ince afferent liflerin,  $V_T$  regülasyonunda, etkili olduklarını, buna karşın normokside,  $T_I$  ve  $T_E$ 'nin regülasyonunda etken olmadıklarını, ancak, hiperkapnide özellikle  $T_E$  regülasyonunda etkili olduklarını söyleyebiliriz.



## SUMMARY

This study was undertaken with the purpose of investigating the effects of bronchopulmonary thin and thick vagal afferent fibers on the pattern of breathing, as well as to examine the role of those fibers in respiratory response to hypercapnia.

The experiments were carried out in 17 cats with 1,5-4 kg of body weight, under pentothal anesthesia ( $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ip). The experimental animals were divided into two groups; the number of animals in each group was as follows:

Control group: 10

Peripheral chemodenervated group: 7

In the control group the aortic chemoreceptors were denervated. In the peripheral chemodenervated group, on the other hand, the carotid bodies were denervated in addition to aortic chemoreceptors. The experimental procedure used and experimental phases of control and chemodenervated groups were as follows.

- With intact vagi (phase A)

- After the cold blockade of thick vagal fibers (phase B).

- After the thin fibers were sectioned following cold blockade (phase C). The control and peripheral chemodenerivated animals were allowed to breathe air or hypercapnic gas mixture (7 % CO<sub>2</sub>-air). While the animals were breathing air or hypercapnic gas mixture during all three experimental phases respiratory frequency ( $f \text{ min}^{-1}$ ), tidal volume ( $V_T$ ) and action potentials of the phrenic nerve were recorded. From the values of  $f \text{ min}^{-1}$  and  $V_T$  respiratory minute volume ( $\dot{V}_E$ ) was calculated. Inspiratory ( $T_I$ ) and expiratory ( $T_E$ ) durations were measured from phrenic ENG. The mean inspiratory ( $V_T/T_I$ ) and the mean expiratory ( $V_T/T_E$ ) flow rates were also calculated. Arterial blood samples were collected at the end of each experimental phase, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> and pH were determined.

During air breathing in control and chemodenerivated groups respiratory frequency was found to decrease significantly in phase B when compared with that of in phase A. In the control group decrease in respiratory frequency in phase B was due to the prolongation of  $T_I$ . On the other hand, the decrease of respiratory frequency in phase B in the chemodenerivated group resulted from the prolongation of both  $T_I$  and  $T_E$ .  $V_T$  values of control and peripheral chemodenerivated groups during air breathing were found to increase significantly in phase B.

The  $V_T$  values of control and chemodenerivated groups were found to increase significantly on breathing of hypercapnic gas mixtures in phase A and phase B. On the other hand no significant change was observed in respiratory frequency. In phase A and B,  $V_T/T_I$  and  $V_T/T_E$  values of control and chemodenerivated groups were found to increase in hypercapnia.

$V_T$  values of the control group were found to be significantly higher during air breathing in phase C when compared with that in the air breathing phase of phase B. On the other hand, no significant difference was observed in the values of respiratory frequency,  $T_I$  and  $T_E$ .

The  $V_T$  and  $f \text{ min}^{-1}$  values of the peripheral chemodenedervated group in phase C, during air breathing, show no significant difference when compared with those in phase B during air breathing.

When the control group animals were allowed to breathe hypercapnic gas mixture in phase C an increase in  $V_T$  and a decrease in  $f \text{ min}^{-1}$  was observed when compared with the prehypercapnic air phase. The decrease in  $f \text{ min}^{-1}$  was due to the prolongation of  $T_E$ .

When peripheral chemodenedervated animals were allowed to breathe hypercapnic gas mixture the  $V_T$  was found to increase when compared with that of prehypercapnic air phase. However, no change in respiratory frequency was observed inspide of increase in  $T_E$ .

Our findings indicate that the thick vagal afferent fibers are particularly effective in the regulation of  $V_T$  and  $T_I$ . Where as in the regulation of  $T_E$ , the impulses transmitted via thick vagal fibers as well as the impulses originating from carotid body are effective. More over our findings show that although the thin vagal afferent fibers play an important role in the regulation of  $V_T$  in normoxia, they are not effective in controlling, the  $T_I$  or  $T_E$  under normoxic conditions. In hypercapnia, on the other hand they seem to be effective in regulation of  $T_E$ .

## KAYNAKLAR

- 1- Adrian,E.D.: Afferent impulses in the vagus and their effect on respiration. J.Physiol. (London) 79:332-358, 1933.
- 2- Agostoni,E., Chinnock,J.e., Daly,M.D.B., Murray,J.G.: Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. J. Physiol, (London) 135:182-205, 1957.
- 3- Akyolcu,M.C.: kimodenervasyondan önce ve sonra vagal impulsların solunum merkezlerinin aktivasyon durumuna etkisi. Doktora Tezi. İst.Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, 1989.
- 4- Bainton,C.R., Mitchell,R.A.: Posthyperventilation apnea in awake man. J.Appl.Physiol. 21:411-415, 1966.
- 5- Berger,A.J., Cooney,K.A.: Ventilatory effects of kainic acid injection of the ventrolateral solitary nucleus. J.Appl.Physiol. 52(1):131-140, 1982.

- 6- Berger,A.J., Averill,D.B.: Projection of single pulmonary stretch receptors to solitary tract region. J. Neurophysiol. 49:819-302, 1983.
- 7- Berger,J.A., Hornbein,F.T.: Control of Respiration. Textbook of Physiology. Vol.2, 21st ed. edited by H.D. Patton, A.F.Fuchs, B.Hille, A.M.Scher, R.Steiner. Saunders Company Press. 1026-1045, 1989.
- 8- Black,A.M.S., McCloskey,D.I., Torrance,R.W.: The responses of carotid body chemoreceptors in the cat to sudden changes of hypercapnic and hypoxic stimuli. Resp. Physiol. 13:36-49, 1971.
- 9- Breuer,J., Hering,E.: Self-steering of respiration through the nervus vagus (Translated from German) In Porter,R., ed. Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium. London Churchill. 359-394, 1970.
- 10- Cherniack,N.S., Von Euler,C., Homma,I., Kao,F.F.: Graded changes in central chemoreceptor input by Local temperature changes on the ventral surface of medulla. J. Physiol. (London) 287:191-211, 1979.
- 11- Cherniack,N.S., Altose,M.D., Kelsen,S.G.: The Respiratory System. Physiology. Section VI.Edited by R.M.Berne, M.N.Levy. Mosby Company Press, 710-726, 1983.
- 12- Cohen,M.I., Feldman,J.L., Sommer,D.: Where are the inspiratory and expiratory off switch neurons. Neurogenesis of central respiratory rhythm. Proceedings of the CNRS International Symposium. Edited by A.Bianchi and M.Denavid-Saubié MTP Press Limited. 138-140, 1985.

- 13- Coleridge,H.M., Coleridge,J.C.G., Ginzel,K.H., Baker, D.G., Banzett,R.B., Morrison,M.A.: Stimulation of "irritant" receptors and afferent C fibres in the lungs by prostoglandins. Nature. 264:451-453, 1976.
- 14- Coleridge,J.C.G., Coleridge,H.M.: Afferent vagal C fibre innervation of the lung and airways and its functional significance. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 99:1-110 1984.
- 15- Culver,G.A., Rahn,H.: Reflex respiratory stimulation by chest compression in the dog. Am.J.Physiol, 168:686-693, 1952.
- 16- Çakar,L.: Normo ve hipotermide kontrol ve kimodenerve tavşanların hiperkapniye karşı solunum cevapları ve nöromüsküler ileti. doktora Tezi. Cer.Tıp.Fak.Fizyoloji ve Biofizik Kürsüsü, 1972.
- 17- Çakar,L., Terzioğlu,M.: Normo ve hipotermik şartlarda hipoksinin solunum regülasyon mekanizmalarına etkisi. TÜBİTAK IV.Bilim Kongresi Tebliğleri, 1973.
- 18- Çakar,L., Terzioğlu,M.: The ventilatory responses of normal and chemoreceptor-denervated rabbits to the breathing of hypercapnic gas mixtures in normo and hypothermia. Bull.Physiopath.Resp. 9:676-682, 1973.
- 19- Çakar,L., Terzioğlu,M.: The response of the chemosensitive areas of the cat to the breathing of hypercapnic gas mixtures. Bull.europ.physiopath.resp. 12:224-225, 1976.

- 20- Çakar,L., Terzioğlu,M.: Localization of CO<sub>2</sub> sensitive units in the rostral medullary chemosensitive area of the cat. Central neurone environment and the control systems of breathing and circulation. H.Loeschcke Symposium Bochum. Abstract book. 1981.
- 21- Çakar,L., Terzioğlu,M.: Localization of CO<sub>2</sub> sensitive units in the rostral medullary chemosensitive area of the cat. Central Neurone Environment Springer Verlag, Berlin. Heidelberg: 52-60, 1983.
- 22- Daly,M.deB., Lambertsen,C.J., Schweitzer,A.: Observations on the volume of blood flow and oxygen utilization of the carotid body in the cat. J.Physiol (London) 125: 67-89, 1954.
- 23- D'Angelo,E.: Central and direct vagal dependent control of expiratory duration in anaesthetized rabbits. Respiration Physiology. 34:103-119, 1978.
- 24- Davenport,H.W., Brewer,G., Chamber,A.H., Goldschmidt,S.: The respiratory responses to anoxemia of unaesthetized dogs with chronically denervated aortic and carotid chemoreceptors and their causes. Am.J.Physiol, 148:406-416. 1947.
- 25- Dawes,G.S., Mott,J.L. and Widdicombe,J.G.: Respiratory and cardiovascular reflexes from the heart and lung. J. Physiol (London) 115:258-291, 1951.
- 26- Dejours,P.: Respiration, translated by L.Farhi. New York Oxford University Press. P.244, 1966.
- 27- Delpierre,S., Grimaud,cH., Jammes,Y. and Mei,N.: Changes in activity of vagal bronchopulmonary C fibres by chemical and physical stimuli in the cat. J.Physiol. 316:61-74, 1980.

- 28- Derman,U., Aktaç,G.A., Büyükünäl,E.: Klinik epidemiyoloji ve sosyal tıp kitabı. I.Ü.C.T.F.Yayınları, Rek.No. 3025, Dek.No.111, İstanbul, 1982.
- 29- Duron,B.: Intercostal and diaphragmatic muscle endings and afferents. In Horbein,T.F., ed. Regulation of Breathing. Part I. New York, Marcel Dekker, 473-540, 1981.
- 30- Euler,C.Von, Hayward,J.N., Marttila,I., Wymann,R.J.: Respiratory neurons of the ventrolateral nucleus of the solitary tract of cut: Vagal input, spinal connections and morphological identification. Brain Res. 61:1-22, 1973.
- 31- Euler,C.Von: Origin of the respiratory rhythm. Atmungsregulation Band 6, Verhand-Lunger der Gesellschaft für Lungen und Atmungsforschung Collogium. 21-31, 1976.
- 32- Euler,C.von, Trippenbach,T.: On the central neural mechanisms executing the effects of CO<sub>2</sub> on ventilation. Ext. du Bull.europ.physiopath.resp. 12:p.221, 1976.
- 33- Euler,C.von, Trippenbach,T.: Excitability changes of the inspiratory (off-switch) mechanism tested by electrical stimulation in nucleus parabrachialis in the Cat. Acta Physiol.Scand. 97:175-188, 1976.
- 34- Euler,C.von.: The functional organization of the respiratory phase-Switching Mechanisms. Fed.Proc. 36: 2375-2380, 1977.
- 35- Euler,C.von., Budzinska,K., Pantale,O.T., Yamamoto,Y., Kao,F.F.: Some organizational features of the respiratory pattern generatör and its output as revealed by



- focal cold block of different medullary structures. Neurogenesis of Central Respiratory Rhythm. Proceedings of the CNRS International Symposium. Edited by A.Bianchi and M.Denavit-Saubié MTP Press. 45-51, 1985.
- 36- Eyzaguirre,C., Koyano,H.: Effects of hypoxia, hypercapnia and pH on the chemoreceptor activity of the carotid body in vitro. J.Physiol. 178:385-409, 1965.
- 37- FencI,V., Miller,T.B. and Pappenheimer,J.R.: Studies on the respiratory response to disturbances of acid-base balance, with deductions concerning the ionic composition of cerebral interstitial fluid. Am.J.Physiol. 210: 459-472, 1966.
- 38- Fillenz,M., Widdicombe,J.G.: Receptors of the lungs and airways. Handbook of sensory physiology. ed. E.Neil. Springer Verlag. Vol.III/I, 81-112, 1972.
- 39- Fink,B.R., Hanks,E.C., Duncan,A.H., Ngai,S.H.: Monitoring of ventilation by integrated diaphragmatic electromyogram. JAMA.172:1367-1371, 1960.
- 40- Fishman,N.H., Phillipson,E.A. and Nadel,J.A.: Effect of differential vagal cold blockade on breathing pattern in conscious dogs. J.Appl.Physiol. 34(6):754-758, 1973.
- 41- Ganong,William: Review of Medical Physiology, Appleton & Lange. Norwalk, Connecticut/Los Altos, California, Fourteenth Edition, 1989.
- 42- Gautier,H. and Bertrand,F.: Respiratory effects of pneumotoxic center lesions and subsequent vagotomy in chronic cats. Resp. Phypsiol. 23:71-85, 1975.

- 43- Haxhiu, M.A., Lunteren, Van, E., Deal, E.C. and Cherniack, N.S.: Effect of stimulation of pulmonary C-fiber receptors on canine respiratory muscles. *J. Appl. Physiol.* 65(3):1087-1092, 1988.
- 44- Herdrun, Kiwull-Schöne, Susan A. Word, and Peter Kiwull: The involvement of expiratory termination in the vagally mediated. Facilitation of ventilatory CO<sub>2</sub> responsiveness during hyperoxa. *European Journal of Physiology. Pflugers Archiv.* 390:63-69. 1981.
- 45- Hegmans, C.M.D. & Neil, E.M.D.: Reflexogenic areas of the cardiovascular system. Little Brown and Company, Boston, 1958.
- 46- Hickey, R.F., Severinghaus, J.W.: Regulation of breathing drug effects. In Hornbein, I.R., ed. *Regulation of Respiration. Part II.* New York, Marcel Dekker, 1251-1312 1981.
- 47- Hollinshead, W.H.: *Handbook of Physiology Respiration. Vol. I.* American Physiological Society. Washington, D.C., p.561, 1964.
- 48- Hornbein, T.F., Pavlin, E.G.: Anesthesia and the control of ventilation. *Handbook Physiol. Sec. 2(2):*793-813, 1986.
- 49- Howe, A.: The vasculature of the aortic bodies in the cat. *J. Physiol. (London),* 134:311-318, 1958.
- 50- Hugelin, A.: Suprapontine control of respiratory movement In Feldman, J.L., Berger, A.J., eds. *Proceedings of International Symposium-Central Neural Production of Periodic Respiratory Movements.* Lake Bluff, III, 1982.

- 51- Hwang, Ji-Chuu, Walter, M. St. John and Donald Bartlett, Jr.: Influence of pulmonary inflations on discharge patterns of phrenic moto neurons. *J. Appl. Physiol.* 63(4):1421-1427, 1987.
- 52- Jammes, Y., Delpierre, S., Mei, N. and Grimaud, Ch.: Non-myelinated vagal afferents from the lungs: Studies on the tonic vagal sensory influences. *Neurogenesis of central respiratory rhythm*, Edited by Armond L. Bianchi and Monique Denavit. Saubié, MTP Press Limited. 274-281, 1985.
- 53- Kahn, N. and Wang, S. c.: Pontine pneumotaxic center and central respiratory rhythm. *Am. J. Physiol.* 211:520-524, 1966.
- 54- Kaufman, M. P., Iwamoto, G. A., Ashton, J. H., Casidy, S. S.: Responses to inflation of vagal afferents with endings in the lung of dogs. *Circ. Res.* 51:525-531, 1982.
- 55- Knill, R. L., Clement, J. L.: Ventilatory responses to acute metabolic acidemia in humans awake, sedated, and anesthetized with halothane. *Anesthesiology.* 62:745-753, 1985.
- 56- Know, C. K.: Characteristics of inflation and deflation reflexes during expiration in the cat. *J. Neurophysiol.* 36:284-296, 1973.

- 57- Knowlton, G.C., Larrabee, M.G.: A unitary analysis of pulmonary volume receptors. *Am.J.Physiol*, 147:100-114, 1946.
- 58- Kronenberg, R.S., Drage, C.W.: Attenuation of the ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia with aging in normal man. *J.Clin.Invest.* 52:1812-1819, 1973.
- 59- Leusen, I.: Influence du pH du Liquide cephalarachidien sur le pH sanguin. *Arch.Intern.Physiol.* LVIII:112-114, 1950.
- 60- Loeschcke, H.H., Koepchen, H.P and Gertz, K.H.: Uber den einfluss von wasserstoffionen konzentration und CO<sub>2</sub>-druck im Liquor cerebro spinalis auf die atmung. *Arch. Ges. Physiol.* 266:569-585, 1958.
- 61- Loeschcke, H.H. und Koepchen, H.P.: Uber das verhalten der atmung und des arteriellen drucks bei einbringen von veratridin. Lobelin und cyanid in den Liquor cerebrospinalis. *Pflügers Archiv.* 266:586-610, 1958.
- 62- Loeschcke, H.H., De Lattre, J., Schlaefke, M.E., Trouth, C.D.: Effect on respiration and circulation of electrically stimulating the ventral surface of the medulla oblongata. *Respir. Physiol.* 10:187-197, 1970.

- 63- Loeschcke, H., Schlaefke, E., Wolf, R.S., Herker-See, A.: Does CO<sub>2</sub> act on the respiratory centers? *Pflugers Arch.* 381:249-254, 1979.
- 64- Lugliani, R., Whipp, B.J., Seard, C., Wasserman, K.: Effect of bilateral carotid-body resection on ventilatory control at rest and during exercise in man. *N.Engl.J.Med.* 285:1105-1111, 1971.
- 65- McDonald, D.M., Mitchell, R.A.: A quantitative analysis of synaptic connections in the rat carotid body. *The Peripheral Arterial Chemoreceptors*, Cambridge University Press, 101-131, 1975.
- 66- Menon, A.S., England, S.J., Vallieres, E., Rebuck, A.S. and Slutsky, A.S.: Influence of phasic afferent information on phrenic neural output during hypercapnia. *J.Appl. Physiol.*, 65(2):563-569, 1988.
- 67- Miller, M.J., Tenney, S.M. Hypoxia induced tachypnea in carotid de-afferented cats. *Respir Physiol.*, 23:31-39, 1975.
- 68- Mitchell, R.A., Loeschcke, H.H., Massion, W.H., Severinghaus, J.W.: Respiratory responses mediated through superficial chemosensitive areas on the medulla. *J.Appl.Physiol.*, 18:523-533, 1963.
- 69- Neil, E.: Efferent and afferent impulse activity recorded from few-fibre preparations of otherwise intact sinus and aortic nerves. *J.Physiol. (London)*, 215:33,47, 1971.
- 70- Newsom Davis, J.: Control of the muscles of breathing. In Widdicombe, J.G. ed. *Respiratory Physiology*. Vol. 2, London, Butterworths, 221-245, 1974.

- 71- Nishi, K.: The action of 5-hydroxytryptamine on chemoreceptor discharges of the cat's carotid body. *Br.J. Pharmac.*, 55:27-40, 1975.
- 72- Oruç, T., Terzioğlu, M.: The sensitivity to hypoxia of peripheral and central respiratory control mechanisms under normo and hypothermic conditions. *Bull.Europ. Physiopath.Resp.*, 15:1117-1128, 1979.
- 73- Oruç, T., Terzioğlu, M., Şahin, G., Dursun, Ş.: The response of respiratory control mechanisms of the anesthetized dog to the breathing of pure oxygen and hypoxic gas mixtures. *Bull.Europ.Physiopath.Resp.*, 16:217-218, 1980.
- 74- Oruç, T., Terzioğlu, M., Şahin, G., Dursun, Ş.: Response of the central mechanisms to hyperoxia and hypoxia. *Bull. Europ.Physiopath.Resp.*, 18:439-447, 1982.
- 75- Oruç, T.: Hiperoksi ve Hipoksinin Santral ve Periferik Solunum Kontrol Mekanizmalarının Aktivasyon Durumuna Etkisi. (Doçentlik Tezi). *Cer. Tıp Fak. Fiziyoloji ve Biofizik Kürsüsü*, 1982.
- 76- Oruç, T., Terzioğlu, M.: Solunum kontrol mekanizmalarının hiperoksik, hiperkapni ve hipoksik hiperkapniye cevabı. *Solunum*, 8:335-345, 1983.
- 77- Pack, A.I.: Sensory inputs to the medulla. *Annu.Rev. Physiol.*, 43:73-90, 1981.
- 78- Paintal, A.S.: impulses in vagal afferent fibres from specific pulmonary deflation receptors. The response of these receptors to phenyldiquanide, potato starch, 5-hydroxytryptamine and nicotine and their role in respiratory and cardiovascular reflexes. *Quart.J.Exp.Physiol.*, 40: 89-111, 1955.

- 79- Paintal, A.S.: Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiol.Rev.*, 53:159-227, 1973.
- 80- Pappenheimer, J.R., Fenc1, V., Heisey, S.R., Held, D.: Role of cerebral fluids in control of respiration as studied in unanesthetized goats. *Am.J.Physiol.*, 208-3:436-450, 1965.
- 81- Phillipson, E.A., Fishman, N.H., Hickey, R.F. and Nadel, J.A.: Effect of differential vagal blockade on ventilatory response to CO<sub>2</sub> in awake dogs. *J.Appl.Physiol.* 34(6):759-763, 1973.
- 82- Rahn, H.: Handbook of Physiology. Respiration. Vol.I, American Physiological Society, Washington D.C., p.507, 1964.
- 83- Remmers, J.E.: Control of breathing during sleep. In Hornbein, T.R. ed. Regulation of Respiration. Part II, New York, Marcel Dekker, 1197-1249, 1981.
- 84- Richardson, P.S. and Widdicombe, J.G.: The role of the vagus nerves in the ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in anaesthetized and unanaesthetized rabbits. *Respir.Physiol.*, 7:122-135, 1969.
- 85- Richter, D.W.: Generation and maintenance of the respiratory rhythm. *J.Exp.Biol.*, 100:93-107, 1982.
- 86- Salmoiraghi, G.C., Burns, B.D.: Notes on mechanism of rhythmic respiration. *J.Neurophysiol.*, 23:14-26, 1960.
- 87- Sant'Ambrogio, G.: Information arising from the tracheo-bronchial tree of mammals, *Physiol.Rev.*, 62:531-569, 1982.

- 88- Schloefke, M.E., See, W.R. and Loeschcke, H.H.: Ventilatory response to alterations of  $H^+$  ion concentration in small areas of the ventral medullary surface. *Resp. Physiol.*, 10:198-212, 1970.
- 89- Schloefke, M.E., Kille, J., Folgering, H., Herker, A. and See, W.R.: Breathing without central chemosensitivity. In: *Central-rhythmic and regulation*, Umbach, W. and Koepchen, H.P. edr. Hippokrates-Verlag, Stuttgart, 97-104, 1974.
- 90- Schloefke, M.E., Pokorski, M., See, W.R., Prill, R.K., Loeschcke, H.H.: Chemosensitive neurons on the ventral medullary surface. *Bull. Physiopath. Resp.*, 11:277-284, 1975.
- 91- Schloefke, M.E., Kille, J.F., Loeschcke, H.H.: Elimination of central chemosensitivity by coagulation of a bilateral area on the ventral medullary surface in awake cats. *Pflugers Arch.*, 378:231-241, 1971.
- 92- Sellick, H., Widdicombe, J.G.: The activity of lung irritant receptors during pneumothorax, hyperpnea and pulmonary vascular congestion. *J. Physiol. (London)*, 203:359-381, 1969.
- 93- Sellick, H., Widdicombe, J.G.: Vagal deflation and inflation reflexes mediated by lung irritant receptors. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 55:153-163, 1970.
- 94- Sheldon, Murray, I. and Jerry Franklin Green: Evidence for pulmonary  $CO_2$  chemosensitivity: effects on ventilation. *J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. exercise Physiol.*, 52(5):1192-1197, 1982.



- 95- Speck,D.F., Feldman,J.L.: The effects of microstimulation and microlesions in the ventral and dorsal respiratory groups in medulla of cat. *J.Neurosc.*, 2:744-757, 1982.
- 96- St.John,W.M.: Independent brain stem sites for ventilatory neurogenesis. *J.Appl.Physiol.*, 55(2):433-439, 1983.
- 97- Şahin,G.: Tavşanda Kronik Hipoksik Hipoksi ile Oluşturulan Polisitemide 2-3-DPG düzeyi ve akut hipoksik durumda periferik kimoreseptörlerin duyarlılığının incelenmesi. (Doktora Tezi). *Cer.Tıp Fak. Fizyoloji ve Biofizik Kürsüsü*, 1984.
- 98- Teppema,L.J., Barts,P.W.J.A., Folgering,H.Th., Evers, J.A.M.: Effects of respiratory and (isocapnic) metabolic arterial acid-base disturbances on medullary extracellular fluid pH and ventilation in cats. *Respir.Physiol.* 53: 379-395, 1983.
- 99- Terzioğlu,M.: Possible mechanisms concerning the regulation of respiratory frequency and tidal volume. *Forsch.Praxis fort bild.*, 8:477-480, 1967.
- 100- Verna,A.: Observation on the innervation of the carotid body of the rabbit. *The Peripheral Arterial Chemoreceptors*, Cambridge University Press, 75-99,1975.
- 101- Vidrak,E.H., Hahn,H.L., Nadel,J.A., Sampson,S.R.: Mechanisms by which histamine stimulates rapidly adapting receptors in dog lungs. *J.Appl.Physiol.*, 43(3):397-402, 1977.
- 102- Wade,J.G., Larson,C.P., Jr., Hickey,R.F., Ehrenfeld, W.K., Severinghaus,J.W.: Effects of carotid endorectomy on carotid chemoreceptor and baroreceptor function in man. *N.Engl.J.Med.*, 282:823-829, 1970.

- 103- Wang,S.C., Ngai,S.H., Frumin,M.J.: Organization of central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat: genesis of normal respiratory rhythmicity. Am.J. Physiol. 190:333-342, 1957.
- 104- Wang,S.C., Ngai,S.H.: General Organization of central respiratory mechanisms. Handbook of Physiology Respiration American Physiological Society, 487-505, 1964.
- 105- Weiskopf,R.B., Raymond,L.W., Severinghaus,J.W.: Effects of halothane on canine respiratory responses to hypoxia with and without hypercarbia. Anesthesiology, 49:350-360, 1974.
- 106- Widdicombe,J.G.: The site of pulmonary stretch receptors in the cat. J.Physiol. (Lond.) 125:336-351, 1954.
- 107- Widdicombe,J.G.: Respiratory reflexes. Handbook of Physiology Respiration. American Physiological Society. Vol.I, 585-630, 1964.
- 108- Widdicombe,J.G.: Reflexes from the lungs in the control of breathing. Recent Advances in Physiology. 9. Edited by R.J.Linden,. Churchill Livignstone, Edingburgh and London, 239-278, 1974.
- 109- Widdicombe,J.G.: Nervous receptors in the respiratory tract and lungs. In Hornbein,T.F. ed. Regulation of Breathing, Part I. New York, Marcel Dekker, 429-472, 1981.
- 110- Winterstein,H. and Gökhan,N.: Ammonium chlorid - Acidose und Reaktionstheoris der Atmungsregulation. Arch.Int. Pharmacodyn. Ther., 93:212-232, 1953.

- 111- Zapata,P., Hess,A., Bliss,E.L., Eyzaguirre,C.: Chemical electron microscopic and physiological observations on the role of catecholamines in the carotid body. Brain Res., 14:473-496, 1969.
- 112- Zuperku,E.J., Hopp,F.A. and Kampine,J.P.: Central integration of pulmonary stretch receptor input in the control of expiration. J.Appl.Physiol.Respirat.Environ. Exercise Physiol. 52(5):1296-1315,1982.
- 113- Zuperku,E.J. and Hopp,F.A.: On the relation between expiratory duration and subsequent inspiratory duration. j.App.Physiol. 58(2):419-430, 1985.

## ÖZGEÇMİŞ

1960 yılında İstanbul'da doğdum. İlköğrenimimi Hobyarlı Ahmet Paşa İlkokulunda (1971), orta ve Lise öğrenimimi Davutpaşa Lisesi'nde (1977) tamamladım. 1978 yılında İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümüne kaydoldum. 1982 yılında mezun oldum. 1983 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda göreve başladım. 1987 yılında Yüksek Lisans eğitimimi bitirdim. Halen bu bölümde Araştırma Görevlisi olarak görevime devam etmekteyim.

T. C.  
Yükseköğretim Kurumu  
Dokümantasyon Merkezi