

37685

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
Danışman: Prof.Dr.Tülin Oruç

**KİMODENERVASYONDAN ÖNCE VE SONRA  
VAGAL İMPULSLARIN SOLUNUM MERKEZLERİNİN  
AKTİVASYON DURUMUNA ETKİSİ**

(DOKTORA TEZİ)

M.Sc. Mehmet Can Akyolcu

İstanbul - 1989

**T.C. YÜKSEKÖRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

## SEM BOLLER

$f$  ( $dk^{-1}$ ) : Soluk frekansı

$V_T$  : Soluk hacmi

$V_E$  : Solunum dakika hacmi

$T_I$  : İspirasyon süresi

$V_T/T_I$  : Ortalama inspiratuar akım hızı

$T_I/T_T$  : İspirasyon süresinin, inspirasyon ve ekspirasyon sürelerinin toplamına oranı

$T_E$  : Ekspirasyon süresi

CIA : Santral inspiratuar aktivite

IOS : Inspiratory off-switch

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER .....	1
ARAŞTIRMANIN AMACI .....	16
GEREÇ VE YÖNTEM .....	17
BULGULAR .....	22
TARTIŞMA .....	41
SONUÇ .....	50
ÖZET .....	51
SUMMARY .....	55
KAYNAKLAR .....	57
TEŞEKKÜR .....	67
ÖZGEÇMİŞ .....	68

## GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

İnspirasyon ve ekspirasyon beraberce bir solunum siklusunu oluşturur. Solunum siklusu sinirsel ve hümoral mekanizmalarla kontrol edilir. Böylece soluk hacmi ve soluk frekansı dolayısıyla solunum dakika hacmi sürekli olarak organizmanın ihtiyacına göre regüle edilir. Bu regülasyon sinirsel ve kimyasal olmak üzere iki yoldan meydana gelir.

### I. SOLUNUMUN SİNİRSEL YOLDAN DÜZENLENMESİ

Bu regülasyon periferden ve merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinden gelen impulsların solunum merkezlerinde integrasyonu sonucu gerçekleşir(57).

#### I.I. Solunum Merkezleri

##### I.I.I. Esas Solunum Merkezleri

A. İnspirasyon Merkezi: İnspirasyon merkezi bulbusta, bulbusun retiküler formasyonunda, dorsal ve ventral bölgelerdeki nöron topluluklarında oluşur. İnspirasyon merkezinin elektriksel uyarılarla uyarılması inspirasyona neden olur(57, 58).

B. Ekspirasyon Merkezi: Özellikle retiküler formasyonun dorsal bölümünde olmak üzere bulbus'ta lokalize olmuştur(58). Bu bölgenin elektriksel stimülasyonu ile ekspirasyo-

nun oluştuğu gösterilmiştir(58).

İnspirasyon ve ekspirasyon merkezlerinin birlikte uyandırılmasında inspirasyonun ortaya çıktığı gözlenmiş ve bunun nedeninin inspiratuar nöronların predominant olma özelliklerinden kaynaklandığı kabul edilmiştir(70). İnspirasyon ve ekspirasyon merkezleri motor fonksiyonuna sahiptirler bu nedenle bazı yazarlarca respiratuar motor merkezler olarak adlandırılırlar. Bu merkezler inspirasyon ve ekspirasyon ile ilgili kasları uyarırlar.

Duysal organlar ile esas solunum merkezleri (respiratuar motor merkezler) arasında bazı koordinatör merkezler vardır. Bunlar esas solunum merkezlerinin faaliyetini regüle ederler.

### I.I.II. Respiratuar Koordinatör Merkezler

Klasik olarak ençok iki tane koordinatör merkezden söz edilir. Bunlar "Pnömotaksik" ve "Apnöstik" merkezlerdir(1, 70).

Pnömotaksik Merkez: Pons'un üst kısmında dorsolateral bölgede bilateral olarak lokalize olmuştur. Bu bölgenin uyarılmasının soluk frekansında artışa ve tidal volümde azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Bu nedenle bu merkezin aktivasyonu ile inspirasyondan ekspirasyona geçişin çabuklaştığı kabul edilir(70). Vagotomize hayvanlarda yapılan çalışmalarda pons'un üst kısmının dorsolateral bölümünün haraplanması sonucu insipratuar spazmı oluştuğu görülmüştür(70). Pnömotaksik merkezin intrinsik periyodisitesi'nin olmadığı, pons'un ilişkili bölgelerinde kesitler yapılarak gerçekleştirilen araştırmalarla belirlenmiştir. Buna göre pnömotaksik merkezin ritmisitesinin beyin sapındaki diğer bölgelerin solunumsal aktivitesine bağlı olduğu söylenebilir(70). Pnömotaksik merkezin fonksiyonlarının vagal afferentlerle analog olduğuna

ilişkin belirtiler vardır. Vagotomiyi takiben solunumsal yavaşlama görülür(70).

**Apnöstik Merkez:** Bu merkez ponsun kaudal kısmında lokalize olmuştur. Bu bölgenin uyarılması ile inspirasyon spazmı (apnösis) meydana gelir. Bu merkezin fonksiyonu, inspirasyondan ekspirasyona geçişi zorlaştırmak ve sürekli inspirasyon merkezini aktif tutmaktır. Ancak bu merkez pnömotaksik merkez ve akciğer gerim reseptörlerinden gelen vagal impulslarla inhibe edilir(70).

Nitekim apnöstik merkezin üstünden bir kesit yapılarak apnöstik merkezle pnömotaksik merkez birbirinden ayrılacak olursa soluk hacminin arttığı inspirasyon süresinin uzandığı soluk frekansının ise azaldığı gözlenir(70). Bu sisteme ilave olarak vagusların kesilmesi halinde solunumun inspirasyon fazında çok uzun süre kaldığı yani inspirasyon spazmı (apnö) gözlemlendiği çok eskiden beri bilinmektedir(70). Buna karşın apnöstik merkezin altından bir kesit yapılarak bulber solunum merkezlerinin ponsla olan bağlantısı kesildiğinde gasping tipinde de olsa ritmik solunumun devam etmesi bulber solunum merkezlerinin (esas solunum merkezlerinin) ritmik solunumun sağlanmasından sorumlu olduğunu göstermiştir(70). Ancak görüldüğü gibi bulber solunum merkezlerinin faaliyetleri apnöstik merkez, pnömotaksik merkezden gelen impulslardan etkilenmektedir. Ayrıca bu merkezlerin aktivitesi merkezi sinir sisteminin başka bölgelerinden ve periferden gelen impulslardan etkilenir.

## I.II. Solunum Regülasyonunda Vagal Refleksler

Yukarıda belirtildiği gibi solunum merkezlerinin faaliyeti periferden gelen impulslarla değiştirilebilir. Nitekim akciğerlerin gerilmesinin inspirasyonu inhibe ettiği ve ekspirasyonu başlattığı 1868'de Hering ve Breuer tarafından saptanmıştır(72). Bu durumun aksine olarak, akciğerler büzüldüğü

zaman ekspirasyonun başladığı yine aynı tarihte aynı araştırmacılar tarafından gözlenmiştir. Hering ve Breuer, vagusların kesilmesinde bu reaksiyonların oluşmadığını göz önüne alarak, solunumun, vaguslar yolu ile uyandırılan ve merkezi bulbusta bulunan bir refleks mekanizma ile regüle edildiğini ileri sürmüşlerdir.

Görüldüğü gibi, vagal reflekslerin ventilasyonu ve solunum tipini etkilediği yüz yıldan fazla bir süredir bilinmektedir. Ancak bu reflekslerle ilgili reseptörler son yıllarda açıklığa kavuşmağa başlamıştır. Bugünkü bilgilerimize göre solunum regülasyonu ile ilgili vagal refleksler akciğerdeki üç tip reseptörlerden kaynaklanmaktadır:

- A. Akciğer gerim reseptörleri (yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri),
- B. Deflasyon reseptörleri (akciğer irritan reseptörleri),
- C. J-Reseptörleri (Junksta pulmoner-kapiller reseptörleri).

#### A. Akciğer Gerim Reseptörleri ve Refleks Etkileri

Akciğer gerim reseptörleri ilk kez 1933'te E.D.Adrian tarafından tanımlanmıştır. Adrian(72) vagustan izole edilen tek liften potansiyel kaydederek yaptığı araştırmalarda akciğerlerin gerilmesinde bu reseptörlerin uyarıldıklarını ve gerginliğin devam etmesi halinde reseptörlerin uyarana yavaş adapte olduklarını göstermiştir. Bugün bu reseptörlerin trakea ve bronş duvarındaki düz kaslarda lokalize oldukları kabul edilmektedir(9). Diğer taraftan bu reseptörlerin bronşial düz kasında da bulunup bulunmadığı tartışmalıdır(9). Yavaş adaptasyon gösteren akciğer gerim reseptörlerinin afferent innervasyonu vagusun  $A_{\alpha}$  ve  $A_{\beta}$  grubu miyelinli kalın lifler ile sağlanmaktadır ki, bu liflerin ileti hızı 14-59 m/saniye-

dir(14,55). Ayrıca, vagusun 8-10°C soğutulmasında, bu liflerin bloke oldukları bilinmektedir(14).

Yukarıda belirttiğimiz gibi gerim reseptörleri inspi-rasyonda yani akciğerlerin genişlemesinde uyarılır ve inspi-rasyon refleksi yoldan inhibe edilir; Herig-Breuer inflasyon refleksi.

Gerim reseptörlerinin volüm eşliğinin düşük olduğu ve bunların öpneik soluk hacminde ( $V_T$ ) uyarıldıkları hatta bazı-larının ekspirasyon fazında da sürekli deşarj yaptıkları, an-cak akciğerin deflasyonunda inhibe oldukları bazı araştı-rıcılarca ileri sürülmektedir(71). Davis et al.(12) bu resep-törlerin deşarjının akciğer hacim değişikliklerinden ziyade transpulmoner basınçla ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bilindiği gibi, yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri-nin uyarılması ile başlayan inflasyon refleksi, inspi-rasyonu inhibe etmekte ve dolayısı ile tidal volümü sınırlamaktadır.

#### B. Deflasyon Reseptörleri ve Refleks Etkileri

Bu reseptörler çabuk adapte olan akciğer gerim resep-törleri veya irritan reseptörleri diye adlandırılmakta-dır(73). Deflasyon reseptörleri, intrapulmoner bronş ve bronşial epitelinde lokalize olmuşlardır. Diğer taraftan, trakea ve geniş bronşların epitelinde kolumnar hücrelerin arasında lokalize olan, kimyasal ve mekanik irritanlar inhale edildiğinde uyarılarak öksürük refleksini meydana getiren reseptör-ler ise öksürük reseptörü veya trakeal irritan reseptörleri adını almaktadır(73). Öksürük reseptörleri, vagusun miyelini afferent lifleri ile innerve olmakta ve uyarana çabuk adap-tasyon göstermektedir(73).

Intrapulmoner bronş ve bronşiol epitelinde lokalize olan deflasyon reseptörleri (akciğer irritan reseptörleri) vagusun  $A_\delta$  grubu afferent lifleri ile innerve olmaktadır(73).



Deflasyon reseptörlerinin, anesteziye hayvanlarda öpneik soluk hacminde deşarj yapmadıkları, ancak, akciğerlerin fazla gerilmesinde veya pnömotoraksta olduğu gibi fonksiyonel rezidüel kapasitenin altında büzülmesi ile deşarj yaptıkları gösterilmiştir(65,66). Araştırmacılar(50,65,66,73) bu reseptörlerin, hava yolları epitelinde ani olarak meydana gelen mekanik ve kimyasal değişikliklerle uyarıldığını ileri sürmektedirler. Amonyak gibi kimyasal irritan gazların veya sigara dumanı, karbon tozu gibi mekanik irritanların inhalasyonunda da uyarıldıkları saptanmıştır(73). Mills ve meslektaşları(50) anafilaktik reaksiyonlarda ve pulmoner mikroembolide deflasyon reseptörlerinin uyarıldıklarını ileri sürmüşlerdir. Diğer taraftan, akciğer kompliansının azaldığı pulmoner konjesion gibi durumlarda da yine bu reseptörlerin uyarıldığı gösterilmiştir(65).

Deflasyon reseptörlerinin akciğerlerin büzülmesi veya pnömotoraks ile uyarıldıkları ve bunların uyarılmasının takipnöye neden olduğu göz önüne alınarak, bu reseptörlerin Hering Breuer deflasyon refleksi ile ilgili oldukları kabul edilmiştir(66). Anesteziye edilmiş hayvanlarda göğüs kafesinin sıkıştırılmasının; soluk frekansını artırdığı birçok araştırmacılar tarafından gösterilmiştir(4,59). Vagotomiden sonra ise göğüs kafesinin sıkıştırılmasının soluk frekansında artış meydana getirmediği saptanmıştır(4,7). Knox(39) hafif anestezi altındaki öpneik kedilerde yaptığı deneylerde, değişik zamanlarda trakeal basıncı değiştirerek akciğerlerin deflasyonunu sağlamış ve deflasyonun ekspirasyon süresini kısalttığını gözlemiştir. Bu araştırmacının(39) bulgularına göre ekspirasyon süresince deflasyon refleksinin eşiği lineer olarak azalmakta ve kontrol, ekspirasyon süresinin % 85'ine tekabül eden anda sıfıra düşmektedir. Görüldüğü gibi akciğerin büzülmesi ile deflasyon reseptörlerinin uyarılması ekspirasyon süresini kısaltmaktadır.

dır.

### C. J-Reseptörleri ve Refleks Etkileri

1955'de Paintal, vagusun pulmoner sonlanmalarından gelen miyelinsiz liflerinden potansiyel kaydetmiş ve bu sonlanmaları "spesifik deflasyon reseptörleri" diye adlandırmıştır(55). Ancak, bunların deflasyona verdiği cevap geçici ve zayıftır ve bu reseptörler sonradan J-reseptörleri (Juxtapulmoner kapiller reseptörler) diye adlandırılmışlardır(28). İsminden de anlaşılacağı gibi J-reseptörleri alveollerde pulmoner kapillerlerin yakınında lokalize olmaktadır(28). Bu reseptörler akciğerlerin büzülmesi ile pnömotoraksta uyarıldıkları gibi, bazıları akciğerlerin fazla gerilmesinde zayıf olarak uyarılmaktadırlar(28,66). Ayrıca, akciğer hiperemisinde, pulmoner ödemde, mikroembolizmde ve kuvvetli irritanlar inhale edildiğinde uyarıldıkları gösterilmiştir(28).

Bu reseptörlerin vagal afferent liflerinin ileti hızlarının 0.8-7.0 m/sn olması, liflerin bir kısmının miyelinli olduğunu düşündürmektedir. Ancak liflerin büyük çoğunluğunun ileti hızının 3.0 m/sn olduğu saptanmıştır(28,73). Ayrıca bu reseptörlerin C grubu miyelinsiz vagal liflerle innerve olduğu gösterilmiştir(4,7,15).

### C-Grubu Miyelinsiz Afferent Lifler

Vagal afferent liflerin % 90'ının miyelinsiz lifler olduğu saptanmıştır. C-grubu bu liflerin bir kısmının larenks, trakea, bronşlar ve alveollerde sonlandıkları gösterilmiştir(4,7,15). Yapılan çalışmalar alveollerdeki sonlanmaların Paintal'in J reseptörlerine ait olduklarını göstermiştir(55).

Nörofizyolojik çalışmalar, yapay solunum gibi bazı özel koşullarda C-grubu liflerde impuls frekansının çok düşük olduğunu göstermiştir. Buna karşın fizyolojik koşullar sağlandığında impuls frekansının arttığı gösterilmiştir(7). Ayrıca bu liflerin deşarjının end tidal CO<sub>2</sub> ile arttığı saptanmıştır(28).

### I.III. Solunum Regülasyonunda Nöromekanik Etkiler

Solunumsal nöromekanik sisteme afferent interkostal sinirler, interkostal alfa motonöronlar ve respiratuar kasların mekanoreseptörleri girerler(20,64). Göğüs duvarı afferentlerinin supraspinal etkileri de vardır, çünkü göğüs afferent yollarının stimülasyon veya inhibisyonu respiratuar frekans değişikliğine yol açar. Diğer bir deyimle solunum merkezlerinin akitvitesini değiştirir(31,60).

Ventilatuar bir uyarın, vücudun respiratuar gereksinimini karşılamak üzere, direkt ya da indirekt etkilerle, değişiklik yaparak solunumun kontrolünü sağlar. Bu uyarının meydana geliş şekli üç başlık altında ele alınabilir:

- 1- İntersantral faktörler,
- 2- Yüzeysel veya derin reseptörlerden orijinlenen refleksojenik faktörler,
- 3- Hümorale faktörler: Kan O<sub>2</sub>'ni, kan CO<sub>2</sub>-H<sup>+</sup>, katekolaminler v.s.

## II. SOLUNUMUN KİMYASAL YOLDAN DÜZENLENMESİ

Periferik kimoreseptörleri denerve hayvanlarda yapılan çalışmalar arterial kanda PCO<sub>2</sub>'nin artması ve pH'nın azalmasının solunumu stimüle ettiğini göstermiştir. Bu nedenle periferik kimoreseptörlerden ayrı olarak anatomik anlamda fark-

lı bölgelerde  $CO_2$  ve  $H^+$  iyonlarına duyarlı reseptör içeren bölgelerin varlığı düşünülmüştür.

Santral kimoreseptörlerle ilgili olarak ilk çalışmalar Leusen tarafından yapılmıştır(41). Leusen, köpeklerde yaptığı çalışmalarda serebral ventrikülleri asid sıvılarla perfüze etmiş ve buna bağlı olarak soluk frekansının arttığını, buna karşın alkali sıvıların perfüzyonunda ise solunumun deprese olduğunu gözlemlemiştir. Winterstein ve Gökhan(74) cisterna magna'ya amonyum klorür enjekte ederek serebrospinal sıvıdaki  $H^+$  iyonu değişikliklerinin solunum merkezindeki nöronlar tarafından algılandığını ileri sürmüşlerdir. Kimosensitif alanlar bulbusun ventral yüzeyinde bilateral olarak yer alır. Üst kısımdan pons ile çevrilidir, aşağıya doğru 6-7 mm kadar uzar. Medial bölümde piramidal traktüsler ve yanlarda VII-XI. beyin sinirlerinin girdiği veya çıktığı bölgelerle çevrelenir. Kimoduyar olan bu bölge, fizyolojik olarak gösterdiği üç değişik özelliğe göre bu bölgeleri saptayan çalışmacıların isimlerine ithafen L (Loeschke), M (Mitchell) ve S (Schlaefke) olarak üç bölümde ele alınır(45,51,63).

Bu bölgeler anatomik konumlarına göre sırasıyla rostral (üst) medial (orta) ve kaudal (alt) olarak da adlandırılırlar.

Mitchell(51), Loeschoke(45) ve Schalaefke(51,63) serebrospinal sıvıda oluşan  $CO_2$  ve  $H^+$  iyon değişikliklerine karşı duyar olan yapıların yüzeğel (135  $\mu$  derinliğinde) olduklarını ileri sürmüşlerse de daha sonra Papeheimer ve arkadaşları(56) ile daha başka araştırmacılar(11,27) bu yapıların daha derinde olduğunu saptamışlardır. Çakar ve Terzioğlu(11) anestezi altındaki kedilerde beyin sapında yer alan M alanından hava ve hiperkapnik gaz karışımı solutulması sırasında çeşitli derinliklerde potansiyeller kaydetmişler ve yüzeyden itibaren 400  $\mu$  derinlikte potansiyel artışının başladığını 600-1000  $\mu$  arası derinlikte maksimuma ulaştığını,

1400  $\mu$  derinlikte cevap alınmadığını gözlemlemişlerdir. Aynı araştırmacılar yapay solunum altındaki kimodenerve kedilerde, yüksek  $CO_2$  ile dengelenmiş Ringer-Laktat eriyiğini A.vertebralis yolu ile enjekte ettiklerinde 500-1300  $\mu$  derinlikte  $CO_2$ 'ye duyarlık saptamışlardır.

Çeşitli araştırmacılar santral kimoreseptörlerin doğrudan uyarılmasıyla sadece soluk hacminde bir artış buna karşın soluk frekansında bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir(32,43,44,61,62).

## II.I. Periferik Kimoduyarlık

Periferik kimoreseptörler: A. Carotis communisin, A. Carotis externa ve A. Carotis internaya çatallandıkları bölgedeki glomus caroticum ile arcus aortadaki glomus aorticumdur. A. Carotis communisin bifürkasyon bölgesinde 1-2 mm çapında ortalama 1,8 mg (1.3-3.25 mg) ağırlığında bir nodül şeklindedir(46). Glomus aorticumlar arcus aortanın alt ve üst bölgelerinde dağınık bir şekilde bulunurlar. Belirtilen bu iki yapı periferik kimoreseptörler ismini alırlar. Periferik kimoreseptörler arteriyel kanda  $PO_2$  ve pH'ın azalması ve  $PCO_2$  artışına karşı duyarlıdırlar. Periferik kimoreseptörlerin uyarılması ile bunları innerve eden afferent sinirlerle merkeze giden impuls frekansı artar ve solunum faaliyetinde artış meydana gelir(5,18,19).

Glomus Caraticum'u N.Caroticus (Hering, sinüs veya karotid siniri) innerve eder. Yapılan çalışmalar bu sinirlerin merkezi sinir sisteminde nucleus tractus solitarius ve bu çekirdeğin altındaki retiküler formasyonun dorsalinde, nucleus ambiguus ve bu çekirdeğin etrafındaki ventrolateral retiküler formasyonda sonlandığını göstermiştir(13). Glomus caroticum'un hipoksi ile uyarılmasında N.caroticumdan kaydedilen potansiyel frekansının arttığı gösterilmiştir(67). Yapılan hipotermi çalışmaları glomus caroticum'un hipoksiye duyarlı-

lığının 22-23°C lokal hipotermi düzeyine kadar devam ettiğini bu temperaturün altında hipoksiye duyarlığın kaybolduğunu göstermiştir(6).

Yapısal bakımdan glomus caroticum iki çeşit hücre içerir; bunlar "Tip I" ve "Tip II" olarak isimlendirilirler(2,3, 29,35,69).

"Tip I" hücreleri "Tip II" hücreleri ile çevrili durumdadırlar. Yine "Tip I" hücreleri içerdikleri vezikül sayısı bakımından Tip A ve Tip B olmak üzere farklılık gösterirler. Tip A hücrelerinin vezikülleri daha büyük ve sayıca da çok fazladır(47). İnnervasyonu gerçekleştiren afferent sinir uçlarının Tip I hücreleri ile sinaps yaptıkları gösterilmiştir(69). Lever(42) yaptığı çalışmalarda rezepinin Tip I hücrelerindeki veziküllerin sayısını artırdığını göstermiştir. Hipoksida ise veziküllerin degranüle olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır(35). Glomus Caroticum'un uyarılma mekanizması konusunda en fazla kabul gören görüş McDonald ve Mitchell'e aittir(47).

Hipoksik koşullarda glomus caroticum'un ultrastrüktüründe değişikliğin afferent sinir uçlarındaki değişikliği izlediği sözü geçen araştırmacılar tarafından gözlenmiştir. Bu gözlemin doğal sonucu olarak da, hipoksida uyarılanın afferent sinir uçları olduğu ve glomus "Tip I" hücrelerinde afferent sinir uçlarının duyarlığını düzenleyen dopaminerjik ara nöronlar olduklarını öne sürmüşlerdir. "Tip II" hücrelerinin genelde destek hücreleri olduğu hakkında belirsizlik söz konusudur.

Glomus aorticum, anatomik lokasyonu açısından dört gruba ayrılır:

- 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 yüzünde ductus arteriosus'un yukarısında(7,36).

Bütün bu grupların innervasyonu N.Aorticus (N.Cyon) ile sağlanır. Glomus aorticum'dan çıkan afferent sinir lifleri, tavşan hariç N.Vagus içinde seyrederek. Glomus aorticumun uyarılma mekanizması glomus caroticum'unki gibidir(47).

Periferik kimoreseptörlerin doğal uyarıcıları  $PO_2$ 'nin azalması  $PCO_2$ 'nin artması ve pH'nin azalmasıdır.

### II.I.I. Hipoksi'nin Etkisi

Arteriyel  $PO_2$  azalırsa, kimoreseptör aktivitesini artırır ve ventilasyonda refleks olarak artış meydana gelir. Hipoksidede ventilasyonda meydana gelen artışın daha çok soluk frekansındaki artışa bağlı olduğu gösterilmiştir(8,16,34).

Kontrol, vagotomize, kimodenerve ve kimodenerve vagotomize deney hayvanlarında yapılan çalışmalar sonucunda Terzioğlu tarafından soluk hacmi ve soluk frekansı ayarlanması hakkında bir hipotez ileri sürülmüştür.

Bu hipoteze göre periferik kimoreseptörlerin uyarılması vaguslarla analog bir etkiye sahiptir. Dolayısıyla periferik kimoreseptörlerin uyarılması soluk hacminden çok soluk frekansında artışa neden olmaktadır(8). Daha sonra Çakar ve Terzioğlu tarafından yapılan çalışmalarda hipoksidede periferik kimoreseptörlerin uyarılmasının daha çok soluk frekansında artış meydana getirdiğini buna karşın soluk hacmini fazla etkilemediğini göstermiştir ve daha önce Terzioğlu tarafından ileri sürülen hipotezi doğrulamıştır(10,68). Ancak çapraz do- laşım tekniği kullanılarak yapılan çalışmalar kimoreseptör-

lerden merkeze giden impulsların solunum merkezlerinin oksijenasyon durumuna bağlı olarak etki ettiğini göstermiştir(52). Bu çalışmadan elde edilen bulgular beyinin hipoksik koşullarda bulunmasında periferik kimoreseptörlerden gelen impulsların daha çok soluk frekansını artırmasına karşın beyinin normoksik koşullarda bulunmasında soluk hacmini artırdığını göstermiştir(52).

Hİpoksinin santral etkileri Miller ve Tenney(48) tarafından kimodenerve uyanık kedilerde incelenmiş hipoksinin merkezzel etkisi sonucu soluk hacminin azaldığı ve soluk frekansının arttığı saptanmıştır. Bu bulgulara dayanarak araştırıcılar hipoksinin merkezzel soluk hacmi jenerasyon mekanizmasını aktive ettiğini ileri sürmüşlerdir(48). Ancak kimodenerve ve kimodenerve vagotomize köpeklerde yapılan bir çalışmanın sonuçları merkezzel frekans jenerasyon mekanizmasının varlığını kanıtlamamış ve hipoksizde soluk frekansının daha önce Terzioğlu tarafından ileri sürüldüğü gibi periferik kimoreseptörlerden ve akciğer reseptörlerinden gelen impulslarla artıldığını göstermiştir(53). Ayrıca bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, hipoksinin direkt merkezzel etkisinin özellikle soluk hacmini inhibe eder nitelikte olduğunu kanıtlamıştır(53).

## II.I.II. Hiperkapni'nin Etkisi

Hiperkapni de solunum kontrolünde önemli bir faktördür. Arteriyel kandaki  $CO_2$  konsantrasyonunun artması ventilasyonu arttırır. Genelde  $CO_2-H^+$  uyarandan söz edilir. Hiperkapni hem santral hem de periferik kimoreseptörler üzerinde etkili olur. Carotis sinirde kimoreseptör afferent deşarjlar üzerine yapılan sistemik çalışmalarda hipoksi ve hiperkapni'nin etkileri ele alınmış ve sonuçta bunların arasında pozitif bir etkileşim olduğu sonucuna varılmıştır(40).



Hiperkapnik gaz karışımı solutulduğunda alveoler  $PCO_2$  artış gösterir sonuç olarak, medullaya yüksek  $CO_2$  içeren kan gelir gelmez ventilasyon uyarılır. Bağlı olarak  $CO_2$  atılımı artar ve alveoler  $PCO_2$  normale düşer. Herhangi bir nedenle  $PCO_2$  normale düşmezse yeni bir denge oluşturulur ki bu durumda alveolar  $PCO_2$  çok az yükselir ve  $CO_2$  bulunduğu sürece hiperventilasyon sürer(30).

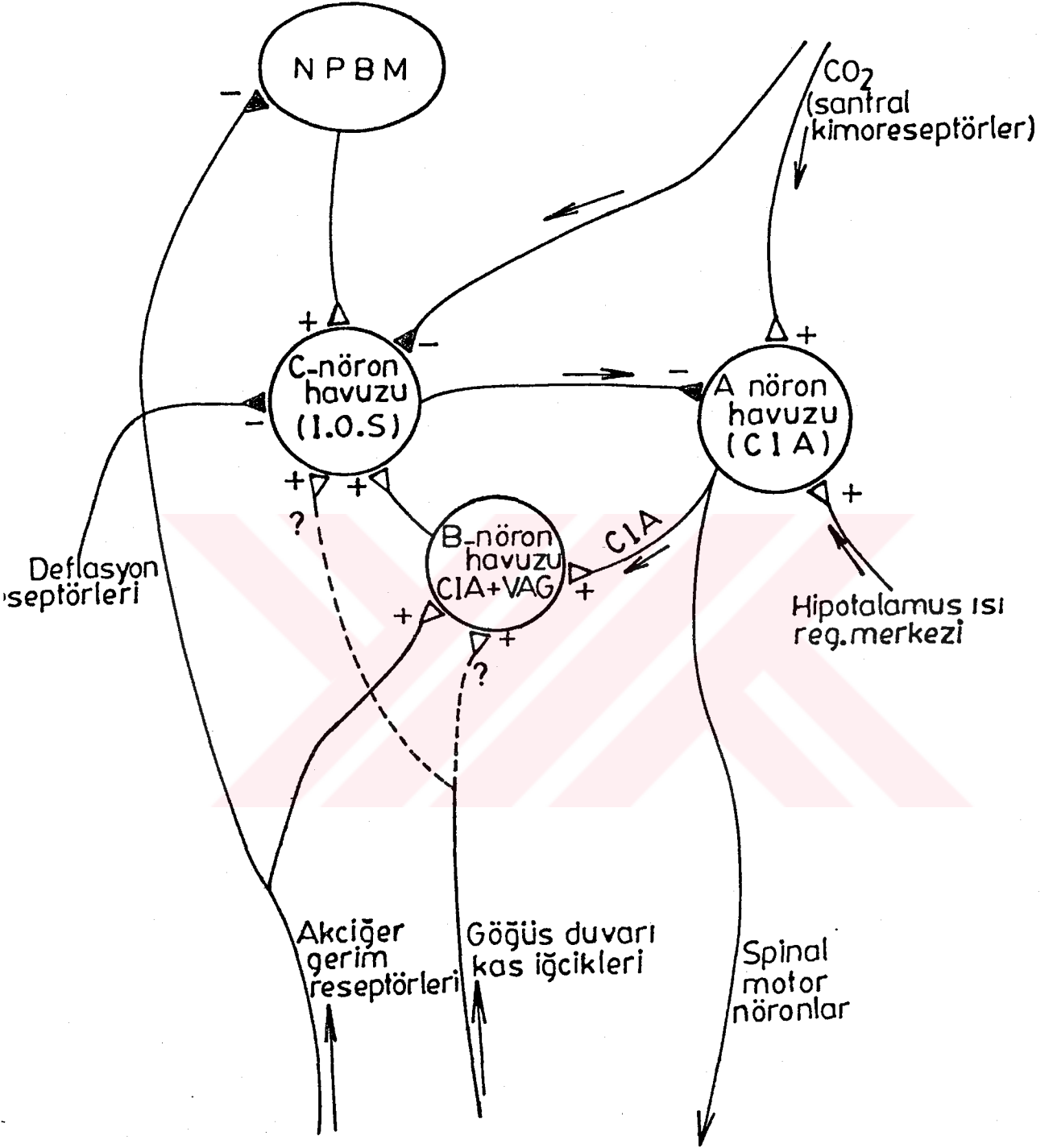
### III. SOLUNUM RİTMİNİN DÜZENLENMESİNİN "VON EULER" MODELİ İLE AÇIKLANMASI

a) İncspirasyon, santral inspiratuar aktivite (CIA) nin faaliyeti ile birlikte başlar ki bu faaliyet kimoreseptörlerden gelen uyarılar ile ilişkilidir. Gerek santral, gerekse periferik kimoreseptörlerden gelen impulslar (CIA) santral inspiratuar aktiviteyi arttıırırlar.

b) İncspirasyona bağlı olarak akciğerlerin volümünün artarak gerilmesi akciğerlerdeki gerim reseptörlerini uyarırlar ve buradan çıkan vagal impulslar B nöron havuzuna gelir, yine B nöron havuzuna CIA'dan gelen impulslarla birlikte integrasyona girerek IOS'i etkilemeğe başlar, aynı zaman bölümünde yine IOS'e Nucleus Para Brakialis Medialisten impulslar gelmektedir. Bu impulsların da katkısı ile IOS mekanizmasının eşik değere ulaşması sağlanır. IOS bu durumda aktif hale geçmiştir.

c) IOS aktivitesi CIA'yi inhibe eder ve bağlı olarak incspirasyon sonlanır ve ekspirasyon başlar.

d) IOS'in CIA üzerine olan inhibisyon etkisi daha önce sözü edilen nedenlerle azalır ve IOS'in CIA üzerindeki inhibisyon etkisi ortadan kalkar ve tekrar incspirasyonun başlaması ile birlikte yeni bir solunum siklüsü başlamış olur (Şekil I)(23,24,25).



ŞEKİL I- Von Euler'a göre ritmik solunumdan sorumlu olan fonksiyonel organizasyon modeli. (+) eksitator, (-) inhibitör impulsları belirtmektedir. N.P.B.M. = Nucleus Parabrachialis Medialis Von Euler(21,22) den modifiye edilmiştir.

### ARAŞTIRMANIN AMACI

Vagal afferent impulsların hipokside oluşan solunumsal cevabı etkilediği bilinmektedir(15,68,72). Ayrıca akciğer gerim reseptörlerinden kaynaklanan vagal afferent impulsların kimoreseptörlerden gelen afferent impulsları inhibe ettiği bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür(7,66,69).

Bu çalışmada vagusun ince ve kalın liflerinin hipoksizde meydana gelen solunumsal cevaba olan etkilerinin incelenmesine çalışılmıştır.

Bu amaçla periferik kimoreseptörleri sağlam (intakt) olan kontrol ve kimodenerve deney hayvanlarının hava ve hipoksik gaz karışımı solumaları sırasında çeşitli solunum parametreleri kaydedilmiştir. Bunu takiben vagusların soğuk bloku ile kalın liflerinin bloke edilmesinde ve vagotomiden sonra hipoksiye karşı meydana gelen solunumsal cevap incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmada ağırlıkları 1,5-4,5 kg arasında değişen 18 kedi kullanıldı. Deney grupları ve gruplara ilişkin hayvan dağılımı aşağıdaki gibidir:

- I. Kontrol grubu: 9
- II. Periferik kimoreseptörleri denerve edilmiş (Kimo-denerve) grup: 9

### Ameliyat Tekniği

Deney hayvanları pentotal-Na ( $30 \text{ mg.kg}^{-1}$  İP) ile anesteziye edildi. Arteriyel kan örneği almak amacı ile arteria femoralis kanüle edildi. Ayrıca gereğinde ilave anestetik vermek için vena femoralis kanüle edildi.

Çalışmamızda frenik sinire ait aksiyon potansiyellerinin kaydedilmesi için sinirin izolasyonu aşağıdaki gibi yapıldı:

Deneklerin sağ taraf boyun bölgelerinin 1/3 alt kısmında frenik sinirin C5 ve C6 köklerinden gelen kısımları 5. kökten gelen kısım 6. kökten gelen kısım ile birleşme bölgesinin hemen üstünden kesildi. Daha sonra denek stereomikroskop altına alınarak frenik sinirin 5. kökten gelen kısmının kılıfı sıyrıldı. Kılıfı sıyrılan kısma elektrodlar yerleştirilerek buradan frenik sinir aksiyon potansiyelleri kaydedildi.

Deney süresince akitvitesini koruması için bu bölge nötral parafin içine alındı.

#### Kimodenervasyon

Kimodenerve grupta karotis ve aorta kimoreseptörleri denerve edildi. Karotis kimoreseptörlerinin denervasyonu için arteria carotis communisin bifurkasyon bölgesi izole edildi. Bu bölgede Hering siniri (N.Caroticus) kesildi. Carotis communisin bifurkasyon bölgesine ilk olarak fenol onu izleyerek alkol sürüldü ve bölge fizyolojik serum ile yıkandı.

Aorta kimoreseptörlerini denerve etmek amacı ile ise Cyon siniri (N.Aorticus), N.Laringicus superior'un çıkış noktasının alt kısmından vagosempatik traktustan ayrılarak kesildi(70).

Kimodenervasyonun kontrolü NaCN ( $40 \text{ mg.kg}^{-1}$  I.V) injekte edilerek yapıldı.

#### Vagusların Lokal Hipotermi İle Kısmi Blokajı

Her iki deney grubunda N.vagus bilateral olarak ekspozite edildikten sonra önceden hazırlanmış ve her iki vagusu içine alacak şekil verilmiş 2 mm çapındaki bakır boru (termod) yerleştirildi. Termod'un uçlarına PVC hortumlar takıldı ve deneylerde lokal hipotermi uygulanma süresince sıcaklığı  $6-11^{\circ}\text{C}$  arasında değişen ortalama  $8^{\circ}\text{C}$ 'de soğuk su dolaştırıldı. Böylece vagus içinde seyreden miyelinli liflerde impuls blokajı sağlandı.

#### Deney Prosedürü

Her iki seri deneye ilişkin deney fazları aşağıdaki gibidir:

Grup A

- I. Hava fazı: 15 dakika
- II. Hipoksik gaz karışımı solutma fazı (% 8 O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>)  
5 dakika,
- III. Hava fazı: 20-25 dakika

Grup B

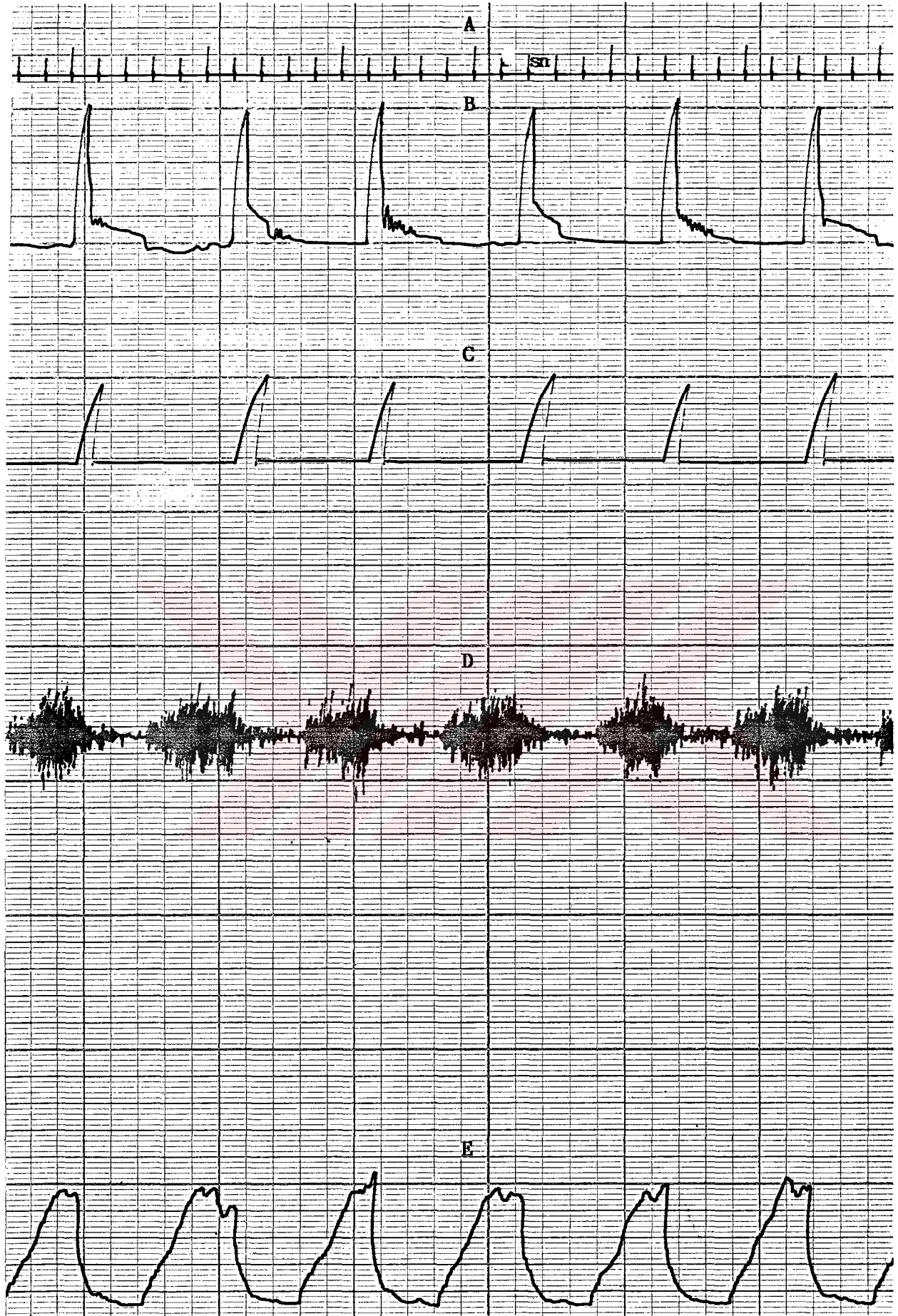
- IV. Vaguslara lokal hipotermi uygulaması sırasında  
hava fazı: 15 dakika
- V. Vaguslara lokal hipotermi uygulaması sırasında  
hipoksi fazı (% 8 O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>): 5 dakika
- VI. Vaguslara lokal hipotermi uygulaması sırasında  
hava fazı: 20-25 dakika

Grup C

- VII. Vagotomi sonrası hava fazı: 15 dakika
- VIII. Vagotomi sonrası hipoksik faz (% 8 O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>): 5 da-  
kika

Kontrol ve kimodenerve deney hayvanlarının atmosfer havası ve spirometreden hipoksik gaz karışımı (% 8 O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>) solutulması sırasında soluk hacmi (V<sub>T</sub>), soluk frekansı f (dk.<sup>-1</sup>), frenik sinir aksiyon potansiyelleri ve frenik sinir integre potansiyelleri kaydedildi (Şekil II). Aynı işlem vagusun kısmi blokajında ve bunu takiben vagotomiden sonra tekrarlandı.

Her faz'ın sonunda arteriyel kan örnekleri alınarak AVL gaz check ile PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, pH değerleri belirlendi.



ŞEKİL II

A = Zaman, B = Akım hızı, C = Soluk hacmi ve frekansı, D = Frenik sinir aksiyon potansiyelleri, E = Frenik sinir integre potansiyeli

## Elektrodlar ve Kayıt Tekniği

Frenik sinirden aksiyon potansiyelleri kaydı için kullanılan elektrodun hazırlanması şöyle yapıldı: Her birisinin çapı 0.5 mm olan platin iki tel, bakalit bir parça üzerine monte edildikten sonra uçları sinir üzerinde kalacak şekilde hafifçe kıvrıldı. Elektrodun bu kıvrılmış uç kısımları dışındaki bölümler gelişmesi muhtemel parazitleri önlemeyi amaçlayarak insul-X maddesi ile kaplandı. Elektrodlar aksiyon potansiyeli kayıt amacı ile GRASS (model 7) Polygraphına bağlandı. Soluk hacmi ( $V_T$ ) ve soluk frekansı  $f$  ( $dk.^{-1}$ ), deney hayvanlarına takılan trakeal kanül, kanülün bağlı bulunduğu pneumatocograph ve Grass (PT 5) volumetrik basınç transdüseri bağlantı yolunu izleyerek Grass Model 7 Polygrafında kayıt edildi. Kayıt işlemi için 7 P I Love-level D.C. preamplifikatörü, D.C. diriver amplifikatörü ve  $J_1$ - $J_2$  imput'una giriş yapıldı ve frenik sinir aksiyon potansiyellerindeki inspirasyon sırasındaki deşarjları gösteren voleylerin integrasyonu yapılarak kayıt edildi (Şekil II).

## BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Deney sırasında kayıt edilen soluk hacmi ( $V_T$ ) ve soluk frekansı  $f$  ( $dk.^{-1}$ ) değerlerinden solunum dakika hacmi hesaplandı. Frenik sinire ait aksiyon potansiyellerinde deşarj grupları (Volley) süresinden inspirasyon süresi ( $T_I$ ), iki deşarj grubu arasına rastlayan süreden (Volley aralığı süresi) ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) hesaplandı. Ayrıca inspirasyon süresinin ( $T_I$ ) inspirasyon ve ekspirasyon süreleri toplamına oranı ( $T_I/T_T$ ) hesaplandı. Soluk hacmi ( $V_T$ )'nin inspirasyon süresine ( $T_I$ )'ye bölünmesi ile ortalama inspiratuar akım hızı hesaplandı.

Elde edilen sayısal değerlerin eşlendirilmiş dizilerde T testi uygulanarak istatistiksel analizi yapıldı.



## B U L G U L A R

Kontrol ve kimodenerve gruplara ait deney hayvanlarına hava ve hipoksik gaz karışımları solutulması sonucu belirlenen parametrelere ilişkin değişiklikler ile yine kontrol ve kimodenerve grupların kendi içlerindeki vagusların intakt olduğu koşullarda, vagusların kısmi soğuk blokajında ve vagotomide hava solunumu fazlarına ait solunum parametreleri değişimleri aşağıdaki gibidir.

### I. KONTROL GRUP

Kontrol grup A (vagusların intakt olduğu koşullar) da hava solunumu sırasında solunum parametrelerine ait değerler Tablo 1'de verilmiştir.

### I.I. Kontrol Grup A (Vagusların İntakt Olduğu Koşullarda)

Kontrol grup A deney hayvanlarına hava solutulmasını izleyerek 5 dakika süre ile % 8 O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub> solutulmasında soluk hacmi (V<sub>T</sub>) nin ve soluk frekansı (f) nin bunlara bağlı olarak solunum dakika hacminin (V<sub>E</sub>) ve frenik sinir integre potansiyeli değerinin hava fazındaki değerlere göre belirgin olarak arttığı saptandı (Tablo 1, Şekil 1).

Hipoksi fazındaki soluk frekansında oluşan artışın inspirasyon süresi (T<sub>I</sub>) ve ekspirasyon süresi (T<sub>E</sub>) değerlerinde meydana gelen kısalmaya bağlı olduğu saptandı. Soluk hacmi (V<sub>T</sub>) nin artması ve inspirasyon süresi (T<sub>I</sub>) nin kısalması sonucu ortalama inspiratuar akım hızı (V<sub>T</sub>/T<sub>I</sub>) nin anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. T<sub>I</sub>/T<sub>T</sub> oranında ise hipoksi fazında anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 1).

### I.II.I. Kontrol Grup B (Kontrol Grupta Vagusa Blok Uygulandığında)

Kontrol grup deney hayvanlarının vagusları çift taraflı olarak soğutulmak sureti ile kısmi blok uygulandığında, hava solunumu sırasında soluk frekansının bloktan önceki (Kontrol grup A) ne oranla anlamlı olarak azaldığı saptandı (Tablo 2). Kontrol grup B'de soluk frekansında (f) meydana gelen bu azalmanın inspirasyon süresi (T<sub>I</sub>) ve ekspirasyon süresi (T<sub>E</sub>) nin anlamlı olarak azalması sonucu ortaya çıktığı gözlemlendi (Tablo 2, Şekil 1, Şekil 2). Kontrol grup B'de hava solunumu sırasındaki soluk hacmi (V<sub>T</sub>) değerinin blok öncesi (Kontrol grup A) ne oranla anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Kontrol grup B'de ortalama inspiratuar akım hızı (V<sub>T</sub>/T<sub>I</sub>) ve T<sub>I</sub>/T<sub>T</sub> değerinin kontrol grup A'ya oranla değişmediği gözlemlendi.

### I.II.II. Kontrol Grup B'de Hipoksik Gaz Solunumunda Meydana Gelen Değişiklikler

Kontrol grup B'de hipoksik gaz solunmasında, soluk frekansının ( $f$ ), soluk hacmi ( $V_T$ ) nin solunum dakika hacmi ( $V_E$ ), frenik sinir integre potansiyeli ve ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ) değerlerinin hava fazına oranla anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (Tablo 1). Hipoksi fazında soluk frekansında meydana gelen artışın inspirasyon süresi ( $T_I$ ) ve ekspirasyon süresinde ( $T_E$ ) ki kısalma sonucu ortaya çıktığı gözlemlendi (Tablo 1, Şekil 1 ve Şekil 2).

### I.III.I. Kontrol Grup C (Kontrol Grup Deney Hayvanlarına Vagotomi Uygulandığında)

Hava solunumu sırasında soluk frekansı ( $f$ ) değerinin kontrol grup A'ya oranla anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Burada soluk frekansının düşük bulunmasının hem inspirasyon süresi ( $T_I$ ) hem de ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) değerlerinin kontrol grup A'ya göre yüksek olmasına bağlı olduğu gözlemlendi (Şekil 1.I ve Şekil 2.I). Kontrol grup C'de soluk hacmi ( $V_T$ ) değerinin kontrol grup A'ya göre yüksek olduğu saptandı (Tablo 2, Şekil 1.I). Kontrol grup C'de hava solunumu sırasında kontrol grup A'ya oranla soluk hacmi ( $V_T$ ) nin artmış olmasına karşın, inspirasyon süresi ( $T_I$ ) değerinin azaldığı saptandı. Bu nedenle kontrol grup C'de ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ) değerinin kontrol grup A'ya göre anlamlı bir fark göstermediği gözlemlendi. Aynı şekilde  $T_I/T_T$  değerlerinde de kontrol grup A'ya göre anlamlı bir fark saptanmadı.

Kontrol grup C'nin hava fazına ait solunum parametreleri kontrol grup B'nin yine hava fazına ait parametreleri ile karşılaştırıldığında, soluk frekansının ( $f$ ) bloku takiben uygulanan vagotomiden sonra azaldığı ve bu azalmanın esas olarak inspirasyon süresi ( $T_I$ ) nin uzamasına bağlı olduğu

saptandı. Tablo 2, Şekil 2.I'de görüldüğü gibi vagotomiden sonra hava fazına ait ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) nin değeri vagusun kısmi blokajındakine oranla anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Kontrol grup C'nin hava fazına ait  $V_E$  değeri ise kontrol grup B'ninkinden anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve bunun yalnızca soluk hacmi ( $V_T$ ) nin artışına bağlı olduğu gözlenmiştir (Tablo 2). Bu gruba ait hava fazı  $V_T/T_I$  ve  $T_I/T_T$  değerleri kontrol grup B ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

#### I.III.II. Kontrol Grup C'de Hipoksik Gaz Karışımı Solunmasında

Soluk frekansının ( $F$ ) bu gruba ait pre-hipoksik hava fazına oranla anlamlı olarak arttığı saptandı (Tablo 1, Şekil 1.1 ve Şekil 1.2). Bu artışın inspirasyon süresi ( $T_I$ ) ve ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) deki azalma sonucu ortaya çıktığı gözlemlendi. Kontrol grup C'nin hipoksi fazına ait soluk hacmi ( $V_T$ ) ve frenik sinir integre potansiyeli değerinin de bu gruba ait pre-hipoksik hava fazı değerlerine oranla anlamlı olarak yükseldiği saptandı (Tablo 1). Ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/V_I$ ) nin hem  $V_T$ 'nin artışı, hem de  $T_I$ 'nin kısalmasına bağlı olarak arttığı saptandı (Tablo 1, Şekil 1.2). Solunum dakika hacmi ( $V_T$ ) değerinin ise hem frekanstaki ve hem de soluk hacmindeki artış sonucu belirgin şekilde arttığı gözlemlendi. Diğer taraftan kontrol grup C'nin hipoksi fazına ait  $T_I/T_T$  değeri aynı grubun pre-hipoksik hava fazı ile karşılaştırıldığında, bu parametrede anlamlı değişikliğin meydana gelmediği (Tablo 1) de görülmektedir.

#### I.IV. KONTROL GRUPTA $PaO_2$ , $PaCO_2$ ve PH'de MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Kontrol grup A, B ve C'de hava solunumunda ait  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  ve PH değerleri (Tablo 3.I) de verilmiştir. Bu grupla-

rın hipoksik gaz karışımı solumalarında  $PaO_2$ 'nin ve  $PaCO_2$ 'nin hava fazına oranla anlamlı olarak azaldığı saptandı. Hipoksik faza ait Ph değerinin ise grup A ve B'de anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Grup C'de ise hipoksik fazda Ph'da meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

## II. KİMODENERVE GRUP

### II.I. Kimodenerve Grup A (Vaguslar İntakt)

Kimodenerve grupta vagusların intakt olduğu koşullarda hava fazındaki soluk hacmi ( $V_T$ ) ve solunum dakika hacmi ( $V_E$ ) değerlerinin kontrol grup A'ya oranla anlamlı olarak düşük olduğu buna karşın soluk frekansı ( $f$ ), inspirasyon süresi ( $T_I$ ), ekspirasyon süresi ( $T_E$ ), ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ), ( $T_I/T_T$ ) değerlerinin ise değişmediği saptandı (Tablo 4).

Bu grup deney hayvanlarının hipoksik gaz karışımı solumalarında soluk frekansı ( $f$ ) nin hava fazına oranla anlamlı olarak artmasına karşın soluk hacmi ( $V_T$ ) nin ve frenik sinir integre potansiyelinin anlamlı olarak azaldığı saptandı (Tablo 5). Kimodenerve grup A'da hipoksi fazında solunum dakika hacmi ( $V_E$ ) nin ve soluk hacmi ( $V_T$ ) nin azalmasına bağlı olarak azaldığı (Tablo 5) de görülmektedir.

Bu grupta hipoksi fazında soluk frekansında ( $f$ ) meydana gelen artışın inspirasyon süresi ( $T_I$ ) nin uzamasına karşın ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) nin belirgin şekilde kısalması sonucu ortaya çıktığı saptandı (Tablo 5).

Ortalama inspiratuar akım hızının hipoksi fazında soluk hacmi ( $V_T$ ) nin azalması ve inspirasyon süresi ( $T_I$ ) nin uzamasına bağlı olarak anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlendi (Tablo 5).

Bu grupta hipoksi fazında ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) nin kısalması sonucu  $T_I/T_T$  oranı anlamlı olarak yükselmiştir (Tablo 5).

### II.II.I. Kimodenerve Grup B (Kimodenerve Grupta Vaguslara Soğuk Boluk Uygulandığında)

Kimodenerve grup B deney hayvanlarının hava fazına ait solunum parametreleri, kimodenerve grup A'nın yine hava fazına ait solunum parametreleri ile karşılaştırıldığında soluk frekansının ( $f$ ) kimodenerve grup A'ya oranla azaldığı saptandı (Tablo 6).

Soluk frekansındaki ( $f$ ) bu azalmanın inspirasyon süresi ( $T_I$ ) ndeki uzama sonucu ortaya çıktığı gözlemlendi. Buna karşın kimodenerve grupta ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) nin vagus soğuk blokundan sonra fazla değişmediği saptandı (Tablo 6, Şekil 3.I, Şekil 4.I).

Kimodenerve grup B'nin hava fazına ait soluk hacmi ( $V_T$ ) değerinin kimodenerve grup A'ya oranla anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 6, Şekil 3.I, Şekil 4.I). Soluk hacmi ( $V_T$ ) ndeki bu artışa bağlı olarak soluk frekansındaki ( $f$ ) azalmaya rağmen, kimodenerve grup B'nin solunum dakika hacmi ( $V_E$ ) kimodenerve grup A'ya oranla anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 5).

Ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ) nda ise soluk hacmi ( $V_T$ ) nin artmış olmasına karşın inspirasyon süresi ( $T_I$ ) ndeki uzama sonucu her iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 6).

Kimodenerve grup A ve B arasında hava fazına ait  $T_I/T_T$  oranları karşılaştırıldığında; ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) nin değişmesine bağlı olarak, inspirasyon süresi ( $T_I$ ) nin uzamasına rağmen farklılık saptanmadı.

### II.II.II. Kimodenerve Grup B'de Hipoksi Fazında

Soluk frekansının ( $f$ ), ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) nin değişmemesine karşın inspirasyon süresindeki ( $T_I$ ) uzamaya bağlı olarak azaldığı saptandı (Tablo 5, Şekil 3.II, 4.II). Bu grupta soluk hacmi ( $V_T$ ) ve frenik sinir integre potansiyel değerinin pre-hipoksik hava fazına oranla belirgin şekilde azaldığı gözlemlendi. Gerek soluk frekansı ( $f$ ) nda gerekse soluk hacmi ( $V_T$ ) nde meydana gelen azalma sonucu solunum dakika hacmi ( $V_E$ ) nin hipoksi fazında belirgin şekilde azaldığı saptandı (Tablo 5, Şekil 3.II ve Şekil 4.II).

Kimodenerve grup B'de hipoksi fazında ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ) değerinin hem soluk hacmi ( $V_T$ ) nin azalması ve hem de inspirasyon süresi ( $T_I$ ) nin uzaması sonucu pre-hipoksik hava fazına oranla anlamlı olarak azaldığı saptandı (Tablo 5, Şekil 3.II). Bu grupta hipoksi fazında inspirasyon süresi ( $T_I$ ) nin uzamasına rağmen ekspirasyon süresinin ( $T_E$ ) değişmemesi sonucu  $T_I/T_T$  oranının pre-hipoksik hava fazına oranla değişmediği gözlemlendi (Tablo 5).

### II.III.I. Kimodenerve Grup C'de

Hava solunumu sırasında soluk frekansı ( $f$ ) değerinin kimodenerve grup A'ya oranla anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (Tablo 6). Burada soluk frekansının ( $f$ ) düşük bulunmasının hem inspirasyon süresi ( $T_I$ ), hem de ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) değerlerinin kimodenerve grup A'ya göre yüksek olmasına bağlı olduğu gözlemlendi (Tablo 6, Şekil 3.I ve Şekil 4.I). Kimodenerve grup C'de soluk hacmi ( $V_T$ ) değerinin kimodenerve grup A'ya oranla anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (Tablo 6). Soluk frekansı ( $f$ ) değerindeki azalmaya karşın soluk hacmi ( $V_T$ ) değerindeki yükselmenin sonucu olarak solunum dakika hacmi ( $V_E$ ) değerinde kimodenerve grup A'ya oranla anlamlı bir

değişiklik meydana gelmediği gözlemlendi.

Ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ) ında ise soluk hacmi ( $V_T$ ) nin artmış olmasına karşın inspirasyon süresi ( $T_I$ ) deki uzama sonucu herhangi bir farklılık gözlenmedi.

Kimodenerve grup C ve A arasında hava fazına ait  $T_I/T_T$  oranları karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Kimodenerve grup C deney hayvanlarının hava fazına ait solunum parametreleri, kimodenerve grup B'nin yine hava fazına ait solunum parametreleri ile karşılaştırıldığında; Soluk frekansı ( $f$ ) nin kimodenerve grup B'ye oranla azaldığı saptandı (Tablo 6).

Soluk frekansındaki ( $f$ ) bu azalmanın hem inspirasyon süresi ( $T_I$ ) hem de ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) ndeki uzamaya bağlı olduğu gözlemlendi (Tablo 6, Şekil 3.I, Şekil 4.I).

Kimodenerve grup C'nin hava fazına ait soluk hacmi ( $V_T$ ) değerinin kimodenerve grup B'ye oranla anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 6). Soluk frekansı ( $f$ ) değerindeki azalmaya karşın soluk hacmi ( $V_T$ ) değerindeki yükselmenin sonucu olarak solunum dakika hacmi ( $V_E$ ) değerinde kimodenerve grup B'ye oranla anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ) ında ise soluk hacmi ( $V_T$ ) nin artmış olmasına karşın inspirasyon süresi ( $T_I$ ) ndeki uzama sonucu kimodenerve grup B ile C arasında herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Kimodenerve grup C ve B arasında hava fazına ait  $T_I/T_T$  oranı karşılaştırıldığında herhangi



bir farklılık gözlenmedi.

### II.III.II. Kimodenerve Grup C'de Hipoksi Fazında

Soluk frekansı ( $f$ ) nin, ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) nin değişmesine karşın inspirasyon süresi ( $T_I$ ) ndeki uzamaya bağlı olarak azaldığı saptandı (Tablo 6, Şekil 3.II, Şekil 4.II). Bu grupta soluk hacmi ( $V_T$ ) ve frenik sinir integre potansiyel değerinin pre-hipoksik hava fazına oranla belirgin şekilde azaldığı gözlemlendi. Gerek soluk frekansı ( $f$ ) nda gerekse soluk hacmi ( $V_T$ ) nde meydana gelen azalma sonucu solunum dakika hacmi ( $V_T$ ) nin hipoksi fazında belirgin bir şekilde azaldığı saptandı (Tablo 5, Şekil 3.II ve Şekil 4.II). Kimodenerve grup C'de hipoksi fazında ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ) değerinin hem soluk hacmi ( $V_T$ ) nin azalması ve hem de inspirasyon süresinin ( $T_I$ ) uzaması sonucu pre-hipoksik hava fazına oranla anlamlı olarak azaldığı saptandı (Tablo 5). Bu grupta hipoksi fazında inspirasyon süresi ( $T_I$ ) nin uzamasına rağmen ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) nin değişmemesi sonucu  $T_I/T_T$  oranının pre-hipoksik hava fazına oranla değişmediği gözlemlendi (Tablo 5).

### II.IV. Kimodenerve Grup $PaO_2$ , $PaCO_2$ ve pH'da Meydana Gelen Değişiklikler

Kimodenerve grup A, B ve C'de hava solunuma ait  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  ve pH değerleri (Tablo 3.II)'de verilmiştir. Bu grupların hipoksik gaz karışımı solumalarında  $PaO_2$  değerlerinin pre-hipoksik faza göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı.  $PCO_2$  değerlerinin ise pre-hipoksik faza göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenirken yine aynı gruplara ait pH değerlerinin ise kimodenerve grup A'da hava fazına oranla değişiklik göstermediği gözlemlendi. Buna karşın kimodenerve grup B ve C'de hipoksi fazına ait pH değerlerinin pre-hipoksik hava fazına oranla anlamlı olarak düşük olduğu saptandı.

TABLO 1  
Kontrol Grupta Belirtilen Fazlara Ait Solumum Parametreleri Değerleri

	f (dk <sup>-1</sup> )	V <sub>T</sub> (mL. BTPS)	V <sub>E</sub> (mL. BTPS)	T <sub>I</sub> (Sn)	T <sub>E</sub> (Sn)	V <sub>T</sub> /T <sub>I</sub> (mL./Sn)	T <sub>I</sub> /T <sub>T</sub>	İNT.POT. %
Kontrol Grup A (Vaguslar İntakt)	Hava	57.77 ± 8.9	953.30 ± 161.13	2.008 ± 0.6	1.596 ± 0.5	30.732 ± 9.47	0.539 ± 0.086	100
	Hipoksi	73.62 ± 11.78	1393.09 ± 237.62	1.834 ± 0.4	1.354 ± 0.5	42.459 ± 11.93	0.567 ± 0.1	144.83 ± 101.1
Kontrol Grup B (Soguk Vagal Blok)	Hava	69.25 ± 6.59	827.24 ± 205.46	2.866 ± 0.7	2.287 ± 0.55	26.358 ± 10.23	0.531 ± 0.7	100
	Hipoksi	80.22 ± 12.03	1073.44 ± 257.3	2.558 ± 0.13	2.014 ± 0.52	33.51 ± 11.4	0.549 ± 0.8	172.46 ± 66.45
Kontrol Grup C (Vagotomi)	Hava	82.05 ± 7.21	877.75 ± 181.49	3.234 ± 0.711	2.412 ± 0.619	26.672 ± 7.055	0.556 ± 0.58	100
	Hipoksi	93.02 ± 4.04	1134.72 ± 230.03	2.872 ± 0.663	2.017 ± 0.56	34.009 ± 8.22	0.566 ± 0.614	169.23 ± 75.61

• Bir önceki hava fazına oranla değişimin anlamlı olduğunu göstermektedir

TABLO 2  
Kontrol Grup A, B ve C'de Hava Fazına Ait Solunum Parametreleri Değerleri

	f	$V_T$	$V_E$	$T_I$	$T_E$	$V_T/T_I$	$T_I/T_T$
Kontrol Grup A (Vaguslar İntakt)	16.99±4.3	57.77±8.9	953.302±161.13	2.008±0.6	1.596±0.5	30.732±9.47	0.539±0.086
Kontrol Grup B (Kalın Vagal Liflerin Blokajı)	12.01±3.02 *	69.25±6.59 *	827.24±205.46	2.866±0.7 *	2.287±0.55 *	26.358±10.23	0.5317±0.3
Kontrol Grup C Vegotomi	10.743±2.26 *	82.05±7.21 *	877.75±181.49 *	3.234±0.711 *	2.412±0.619 *	26.672±7.055	0.5569±0.058

\* Grup B ve C'ye ait parametrelerin, grup A ile karşılaştırılmasında aradaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

⊗ Grup B ile karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

TABLO 3  
İki Deney Grubuna Ait PaO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> ve pH Değerleri

		KONTROL GRUP								
		GRUP A			GRUP B			GRUP C		
		PaO <sub>2</sub>	PCO <sub>2</sub>	pH	PaO <sub>2</sub>	PCO <sub>2</sub>	pH	PaO <sub>2</sub>	PCO <sub>2</sub>	pH
I	Normoksi	93.24	40.84	7.37	97.48	41.81	7.38	98.01	40.79	7.36
	Hipoksi	43.82*	34.78*	7.44*	39.97*	33.82*	7.42*	42.92*	35.73*	7.38

		KİMODENERVE GRUP								
		GRUP A			GRUP B			GRUP C		
		PaO <sub>2</sub>	PCO <sub>2</sub>	pH	PaO <sub>2</sub>	PCO <sub>2</sub>	pH	PaO <sub>2</sub>	PCO <sub>2</sub>	pH
II	Normoksi	104.1	39.42	7.30	96.59	39.76	7.32	98.9	40.51	7.39
	Hipoksi	38.83*	44.24*	7.30	45.96*	46.91*	7.24*	46.6*	45.32*	7.31*

\*Bir önceki hava fazı ile karşılaştırıldığında anlamlı değişimi ifade etmektedir.

TABLO 4  
Kontrol Grup A ve Kimodenerve Grup A'ya Ait  
Hava Fazı Değerleri ve Farklılaşmaları

	Kontrol Grup A Hava Fazı	Kimodenerve Grup A Hava Fazı
f	16.99 ±4.3	14.83±4.77
V <sub>T</sub>	57.77±8.9	45.85±6.5 *
V <sub>E</sub>	953.302±161.13	688.98±275.57 *
T <sub>I</sub>	2.008±0.6	2.418±1.17
T <sub>E</sub>	1.596±0.5	1.707±1.25
V <sub>T</sub> /T <sub>I</sub>	30.732±9.47	26.89±24.04
T <sub>I</sub> /T <sub>T</sub>	0.539±0.086	0.544±0.188

\*İstatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

TABLO 5  
Kimodenerve Grupta Belirtilen Fazlara Ait Solunum Parametreleri Değerleri

	$f$ ( $dk^{-1}$ )	$V_T$ (mL. BTPS)	$V_E$ (mL. BTPS)	$T_I$ (Sn)	$T_E$ (Sn)	$V_T/T_I$ (mL/Sn)	$T_I/T_T$	INT. POT. %
Kimodenerve Grup A (Vaguslar Intakt)	Hava	45.85 ± 6.5	688.98 ± 275.57	2.418 ± 1.17	1.707 ± 1.25	26.89 ± 24.65	0.544 ± 0.188	100
	Hipoksi	33.08 ± 6.76●	548.62 ± 230.09●	2.637 ± 1.1●	1.084 ± 0.72●	15.27 ± 9.6●	0.652 ± 0.18●	79.23 ± 50.16●
Kimodenerve Grup B (Soguk Vagal Blok)	Hava	63.38 ± 7.08	796.03 ± 276.11	3.215 ± 1.19	1.698 ± 1.36	23.45 ± 10.2	0.595 ± 0.14	100
	Hipoksi	36.48 ± 6.63●	408.704 ± 159●	3.76 ± 1.47●	1.598 ± 1.316	12.755 ± 7.7●	0.598 ± 0.21	75.28 ± 52.39●
Kimodenerve Grup C (Vagotomi)	Hava	72.08 ± 5.67	771.09 ± 148.83	3.58 ± 1.22	2.213 ± 1.321	23.483 ± 9.02	0.586 ± 0.12	100
	Hipoksi	39.63 ± 5.72●	395.97 ± 96.7●	4.11 ± 1.05●	2.234 ± 1.3	10.65 ± 3.29●	0.637 ± 0.067●	56.23 ± 26.15●

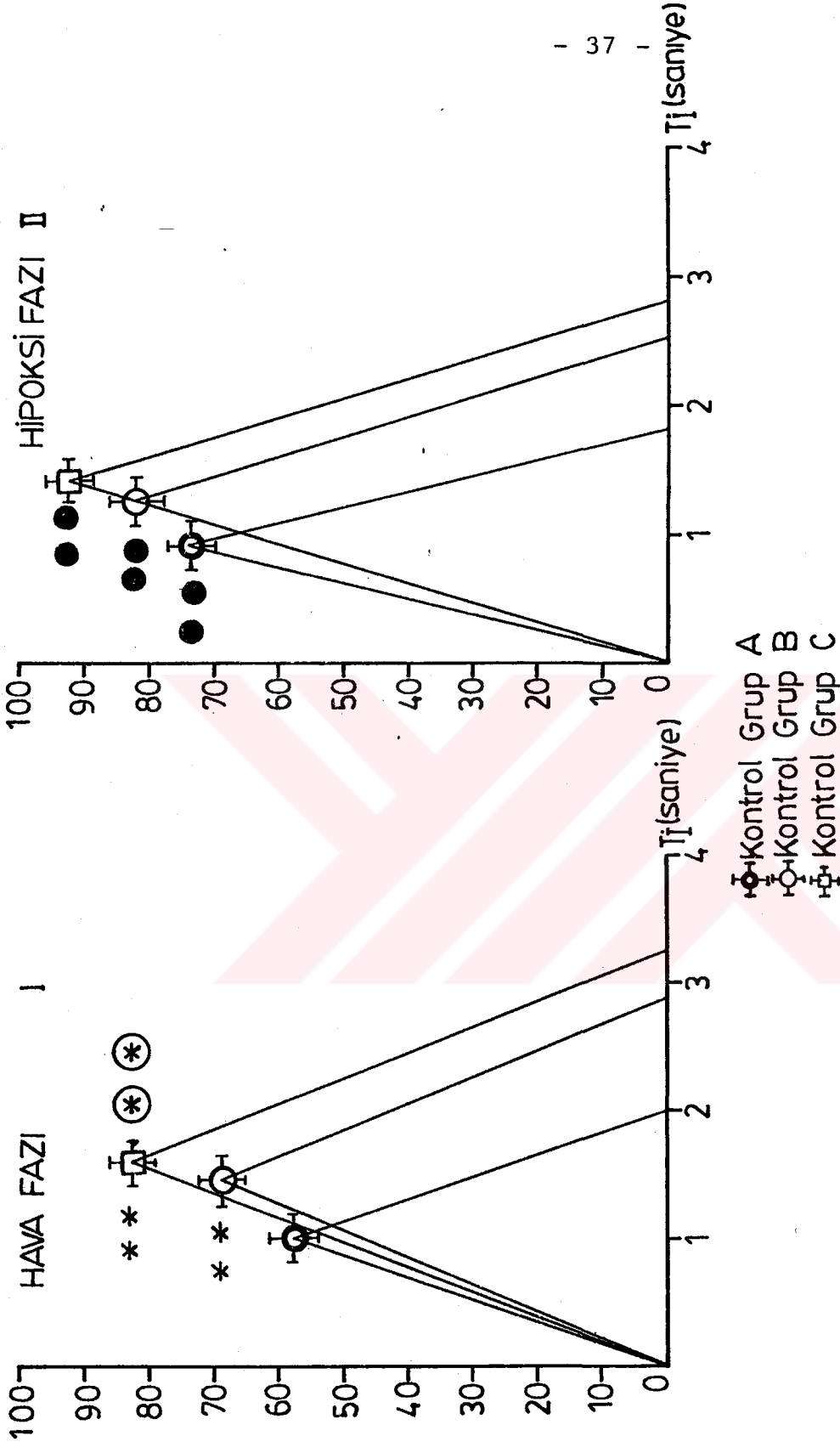
●Bir önceki hava fazına oranla değişimin anlamlı olduğunu göstermektedir

TABLO 6  
Kimodenerve Grup A, B ve C'de Hava Fazına Ait Solunum Parametreleri Değerleri

	f	V <sub>T</sub>	V <sub>E</sub>	T <sub>I</sub>	T <sub>E</sub>	V <sub>T</sub> /T <sub>I</sub>	T <sub>I</sub> /T <sub>E</sub>
Kimodenerve Grup A (Vaguslar Intakt)	14.83±4.77	45.85±6.5	688.98±275.57	2.418±1.17	1.707±1.25	26.88±24.65	0.544±0.188
Kimodenerve Grup B (Kalın Vagal Liflerin Blokajı)	12.08±3.67 *	63.38±7.08 *	796.03±276.11 *	3.215±1.191 *	1.698±1.36	23.45±10.2	0.595±0.14
Kimodenerve Grup C (Vagatomi)	10.493±2.54 ⓐ *	72.08±5.67 ⓐ *	771.09±148.83	3.58±1.22 ⓐ *	2.213±1.32 ⓐ *	23.48±9.02	0.586±0.12

\* Grup B ve C'ye ait parametrelerin, grup A ile karşılaştırılmasında aradaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

ⓐ Grup B ile karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.



ŞEKİL 1

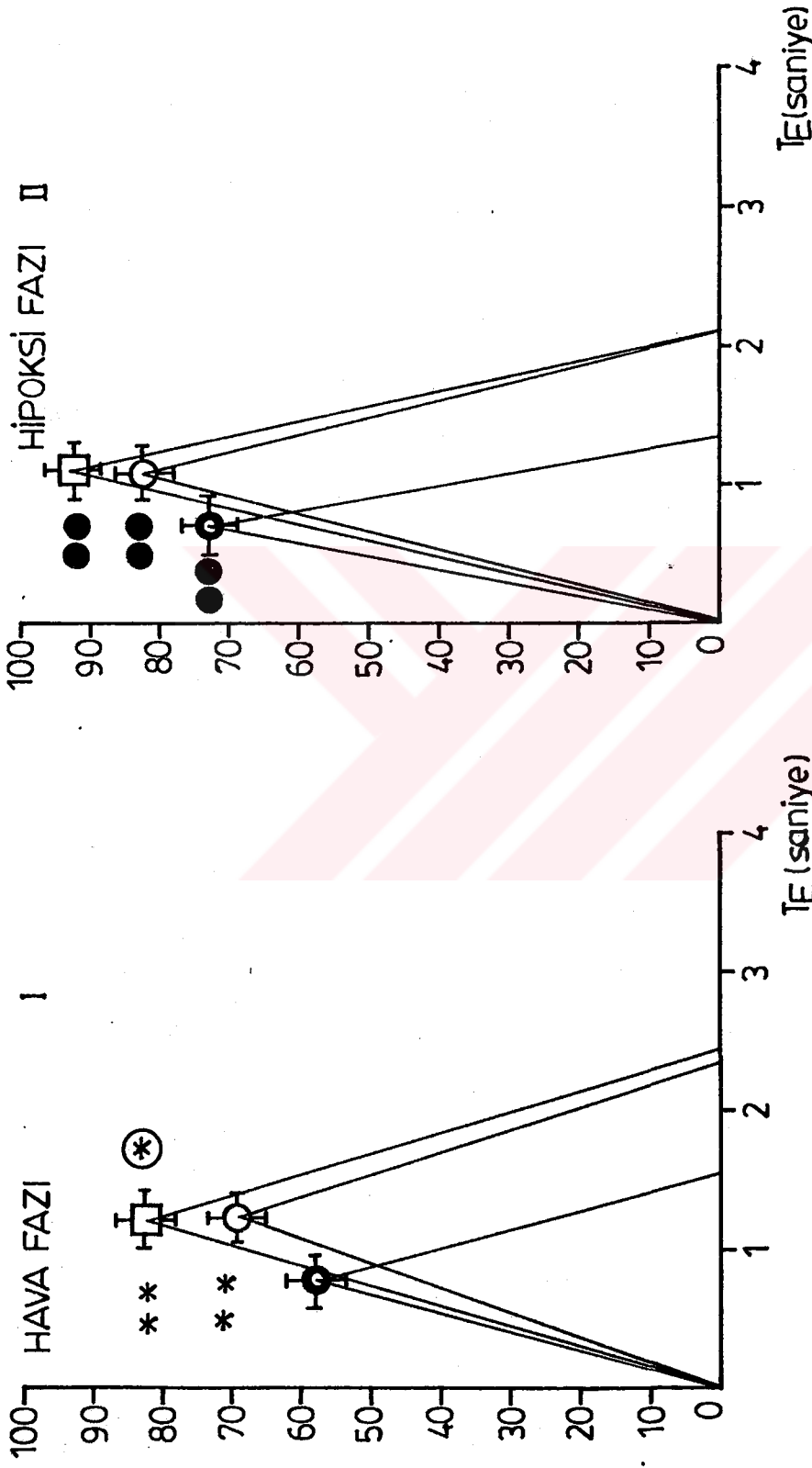
Kontrol grup A, B ve C'de hava ve hipoksi fazlarına ait inspirasyon süreleri ile soluk hacmi değerleri nomogramları.

\*\*Kontrol grup B ve C'ye ait soluk hacmi ve inspirasyon süreleri değerlerinin grup A ile karşılaştırılmasında, aradaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

⊗ Grup B ile karşılaştırıldığında, grup C'ye ait soluk hacmi ve inspirasyon süresi değerlerinin karşılaştırılmasında aradaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

●●Hipoksik fazda, hava fazına oranla soluk hacmi ve inspirasyon süresi değerlerinin değişimindeki farklılığın anlamlı olduğunu göstermektedir.

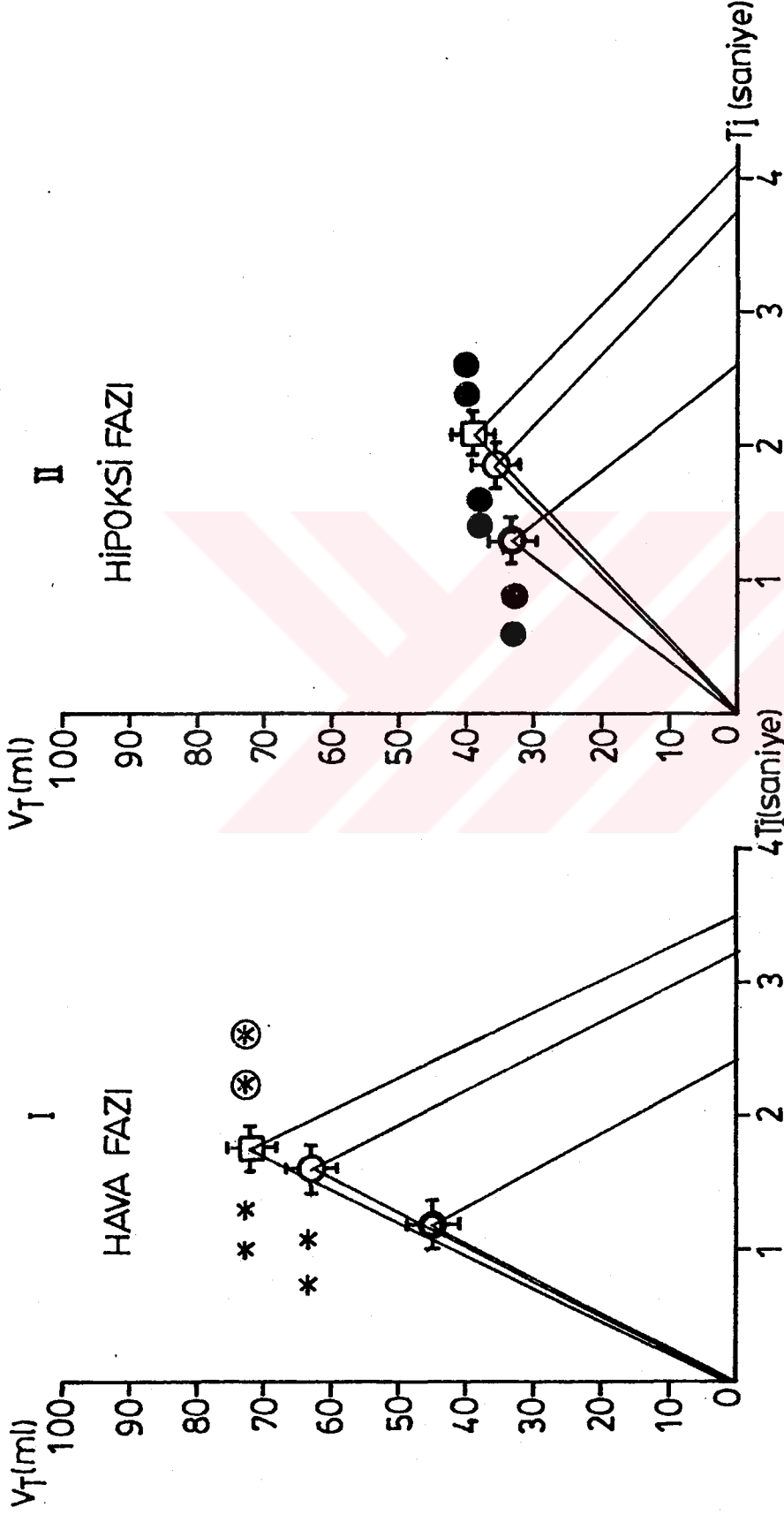




■ Kontrol Grup A  
● Kontrol Grup B  
▲ Kontrol Grup C

ŞEKİL 2

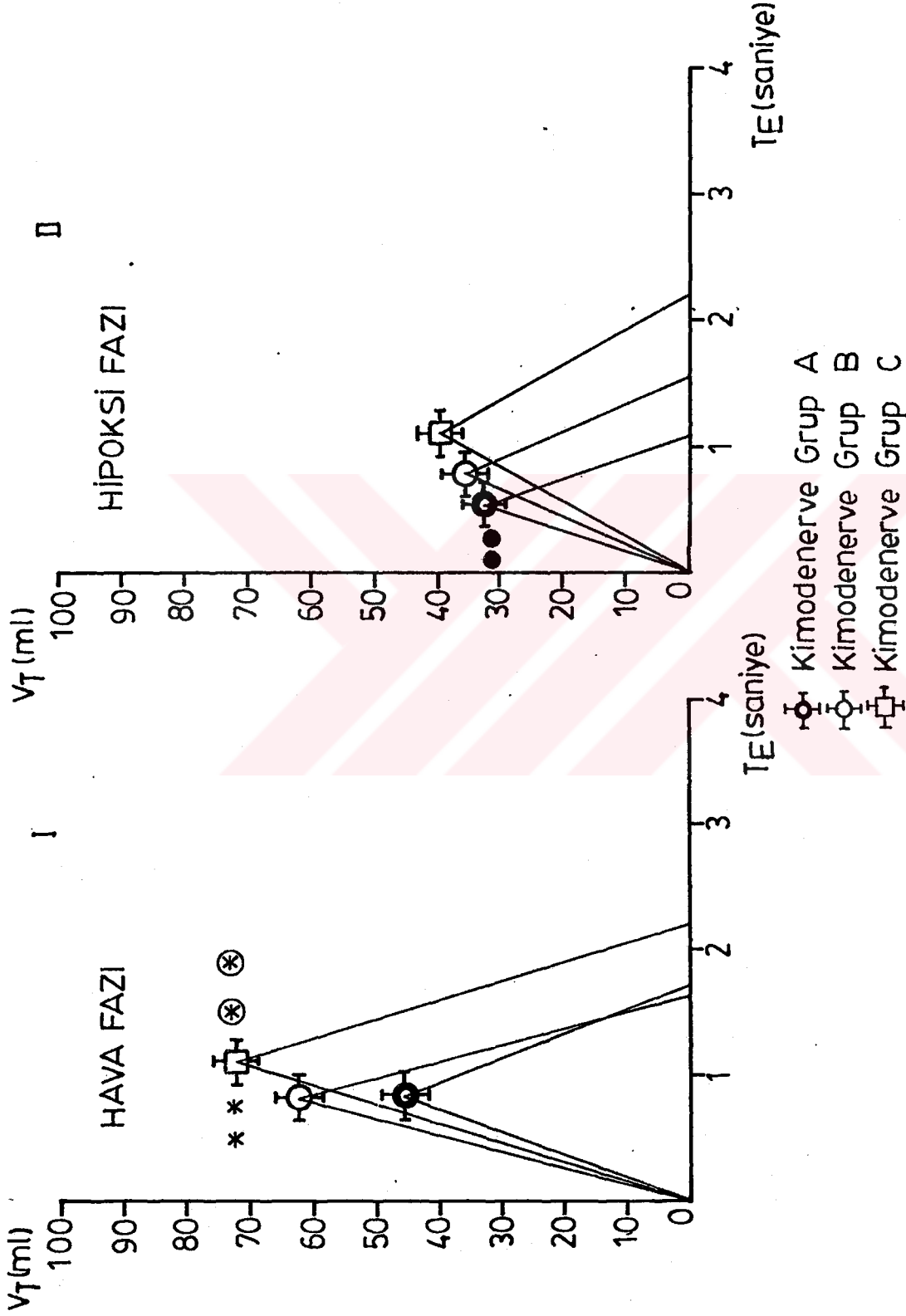
Kontrol grup A, B ve C'de hava ve hipoksi fazlarına ait ekspirasyon süreleri ile soluk hacmi değerleri nomogramı.  
\*\*Kontrol grup B ve C'ye ait soluk hacmi ve ekspirasyon süreleri değerlerinin grup A ile karşılaştırılmasında, aradaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.  
⊙Grup B ile karşılaştırıldığında, grup C'ye ait soluk hacmi ve ekspirasyon süresi değerlerinin karşılaştırılmasında aradaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.  
●●Hipoksik fazda, hava fazına oranla soluk hacmi ve ekspirasyon süresi değerlerinin değişimindeki farklılığın anlamlı olduğunu göstermektedir.



⊠ Kimodenerve Grup A  
⊙ Kimodenerve Grup B  
⊡ Kimodenerve Grup C

ŞEKİL 3

Kimodenerve grup A, B ve C'de hava ve hipoksi fazlarına ait inspirasyon süreleri ile soluk hacmi değerleri nomogramı.  
\*\*Kimodenerve grup B ve C'ye ait soluk hacmi ve inspirasyon süreleri değerlerinin grup A ile karşılaştırılması; aradaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.  
⊗ Grup B ile karşılaştırıldığında, grup C'ye ait soluk hacmi ve inspirasyon süresi değerlerinin karşılaştırılması aradaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.  
● Hipoksik fazda, hava fazına oranla soluk hacmi ve inspirasyon süresi değerlerinin değişimindeki farklılığın anlamlı olduğunu göstermektedir.



ŞEKİL 4

Kimodenerve grup A, B ve C'de hava ve hipoksi fazlarına ait ekspirasyon süreleri ile soluk hacmi değerleri nomogramı.

\*\*Kimodenerve grup B ve C'ye ait soluk hacmi ve ekspirasyon süreleri değerlerinin grup A ile karşılaştırılmasında, aradaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

⊗ Grup B ile karşılaştırıldığında, grup C'ye ait soluk hacmi ve ekspirasyon süresi değerlerinin karşılaştırılmasında aradaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

● Hipoksik fazda, hava fazına oranla soluk hacmi ve ekspirasyon süresi değerlerinin değişimindeki farklılığın anlamlı olduğunu göstermektedir.

## TARTIŞMA

Bulgularımızda kontrol grup A'nın hava fazına ait solunum parametreleri kontrol grup B ile karşılaştırıldığında soluk frekansının kontrol grup B'de, kontrol grup A'ya oranla daha düşük olduğu gözlenmiştir. Vaguslara soğuk bloku uygulanmasında (kontrol grup B) soluk frekansı değerinin kontrol grup A'ya oranla düşük olmasının nedeni hem inspirasyon süresinin hem de ekspirasyon süresinin uzamasıdır.

Kontrol grup B'de soğuk blokajı ile birlikte vagus içerisinde seyreden miyelinli sinir liflerinin fonksiyonlarını yerine getirememeleri sonucu B-nöron havuzuna akciğer gerim reseptörlerinden impuls akışında bir azalma olmakta ve B-nöron havuzunun (İOS) yi eşik değerine ulaştırması gecikmekte ve inspirasyon süresinde uzama ortaya çıkmaktadır.

Bulgularımız vaguslara soğuk bloku uygulaması ile birlikte ekspirasyon süresinde de inspirasyon süresinde olduğu gibi bir uzama ortaya çıktığını göstermektedir. Ekspirasyon süresinde uzama olması ancak (CIA) nın aktif hale geçebilmesi için bu nöron havuzuna gelen impulslarda bir azalma olması koşuluna bağlıdır. Kontrol grupta karotis kimoreseptörleri sağlam olması nedeniyle bu kimoreseptörlerden gelen impulslarda bir azalma söz konusu olamaz. Periferik kimoreseptörlerden olan aortik kimoreseptörlerden merkeze impuls taşıyan ve vagus içinde seyreden aortik sinirin 2/3'ünün, 2-4  $\mu$  ile 8-10  $\mu$  çapındaki miyelinli sinir lifi gruplarından oluştuğu

bilinmektedir(33). Soğuk uygulaması ile bu liflerde iletinin bloke olması, dolayısı ile aortik kimoreseptörlerden solunum merkezlerine impuls gitmemesi veya en azından giden impulsların sayısında bir azalma olması beklenir. Bu koşullarda yalnızca karotid kimoreseptör (glomus caroticum)'lerden, belki de santral kimoreseptörlerden normoksida kaynaklanan az sayıdaki impulslar yeterli fasilitasyonu kısa sürede sağlayamakta ve (CIA)'nin aktif hale geçmesi normale oranla gecikmektedir.

Ayrıca daha önce belirtilmiş olduğu gibi akciğer deflasyon reseptörlerinden kaynaklanan vagal impulsların (IOS) mekanizmasının (CIA) üzerindeki inhibisyon süresini kısalttığı bilinmektedir(21,22,26). Akciğer deflasyon reseptörleri ile ilgili vagal liflerin en azından bir kısmının miyelinli olduğu, bunların ileti hızları ölçülmek suretiyle saptanmıştır(28,73). Bu durum göz önüne alındığı takdirde vagusa uyguladığımız lokal hipotermi düzeyinin, akciğer gerim reseptörleri ile ilgili vagal afferent liflerle birlikte deflasyon reseptörleri ile ilgili bir kısım lifleri de bloke etmiş olması söz konusu olabilir. Bu nedenle ekspirasyon süresi uzayabilir.

Çalışmamıza ait bulgulara göre kontrol grup B'de hava fazındaki soluk hacmi değeri kontrol grup A'nın hava fazındaki soluk hacmi değerinden daha yüksektir. Bunun nedeni akciğer gerim reseptörlerinden gelen impulsların bloke edilmesi sonucu inspiratuar deşarjın daha uzun süre devam etmesi ve ancak normale oranla daha yüksek bir değere eriştikten sonra inhibe edilmesidir.

Daha önce sözü edildiği gibi kontrol grup B'de soluk frekansının kontrol grup A'ya ait soluk frekansına oranla anlamlı olarak düşük olması nedeniyle soluk hacmindeki artışa rağmen solunum dakika hacminde anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir. Bu bulgumuz Kiwull ve Kiwull'un aynı hipotermi

düzeyi ile uyguladıkları vagal blokta elde ettikleri sonuçlara uymaktadır(33). Bu araştırmacılar  $11^{\circ}-5^{\circ}\text{C}$ 'deki hipotermi ile vagusun kalın liflerini bloke ettiklerinde solunum dakika hacminde bloktan öncesine oranla anlamlı bir fark saptayamamışlardır.

Kontrol grup B'de hava fazında ortalama inspiratuar akım hızı kontrol grup A'ya göre anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Bunun nedeni soluk hacmi ile birlikte inspirasyon süresi değerinin de artış göstermesidir.

Sözü geçen gruplara ait  $T_I/T_T$  oranı bulgularımıza göre kontrol grup B ile kontrol grup A'nın hava fazlarında herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir. Bunun nedeni inspirasyon süresi ile birlikte ekspirasyon süresinin de uzamış olmasıdır.

Kontrol grup A ile kontrol grup C'de hava fazlarındaki solunum parametreleri karşılaştırıldığında, soluk frekansı değerinin kontrol grup C'de anlamlı olarak düşük, soluk hacminin ise yüksek olduğu bulunmuştur. Soluk frekansının azalması, soluk hacminin ise artmış olması nedeni ile kontrol grup C'nin solunum dakika hacmi ( $V_E$ ) değeri kontrol grup A'ya oranla anlamlı bir fark göstermemiştir. Aynı gruplara ait inspirasyon ve ekspirasyon sürelerinin de uzamış olması soluk frekansındaki düşmeyi izah etmektedir.

Bulgularımız kontrol grup C'de hava fazında hem inspirasyon süresinin hem de ekspirasyon süresinin kontrol grup A'dakine oranla anlamlı olarak uzadığını göstermiştir. Aynı şekilde soluk hacminin de kontrol grup C'de belirgin olarak arttığı saptanmıştır. Bu değişiklikler vagotominin beklenen sonuçlarıdır. Soluk hacminin artmış olması ve inspirasyon süresinin de buna paralel olarak uzaması sonucu ortalama inspiratuar akım hızında kontrol grup C'de kontrol grup A'ya oranla değişiklik gözlenmemiştir. Ancak kontrol grup C'de hava

fazında  $T_{\dot{I}}$ 'nin kontrol grup B'ye oranla anlamlı olarak uzun bulunması, inspirasyon süresinin kontrolünde vagusun gerim reseptörleri ile ilgili miyelinli liflerin yanında miyelinsiz liflerin de etkili olduğunu göstermektedir.

Diğer taraftan kontrol grup C'nin hava fazına ait  $T_E$  değerinin kontrol grup B'ye oranla anlamlı bir fark göstermemesi  $11^{\circ}-6^{\circ}\text{C}$ 'lik hipotermi ile sağlanan vagal blokta deflasyon reseptörleri ile ilgili liflerin hemen hemen tümünün bloke olduğunu işaret etmektedir. Bu bulgularımızın ışığı altında; uygulanan soğuk blokunda yalnızca C grubu liflerinde iletimin söz konusu olduğunu ve kontrol grupta bu liflerle gelen impulsların  $T_{\dot{I}}$ 'nin regülasyonunda etkili olduklarını söyleyebiliriz. Ancak bu bulgumuz Jammes ve meslektaşlarının(37) bulgularına uymamaktadır. Bu araştırmacılar % 0.2'lik prokain uygulamak sureti ile vagus içinde seyreden C grubu lifleri bloke ettiklerinde,  $T_{\dot{I}}$ 'nin ve  $T_T$ 'nin değişmediğini saptamışlardır.

Çalışmamızda gerek kontrol grup A gerekse kontrol grup B ve C'de, deney hayvanlarına hipoksik gaz karışımı solutulmasında soluk frekansının pre-hipoksik hava fazına oranla anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Her üç grupta hipoksik fazda soluk frekansında meydana gelen bu artış inspirasyon süresi ( $T_{\dot{I}}$ ) ve ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) indeki kısalmaya bağlıdır. Bu bulgular Terzioğlu(68) tarafından öne sürülen; periferik kimoreseptörlerin uyarılmasının soluk frekansında artışa neden olduğu konusundaki hipotezi kanıtlar niteliktedir.

Kontrol grup A, B ve C'de deney hayvanlarına hipoksik gaz karışımı solutulmasının sonucu olarak inspirasyon süresi ( $T_{\dot{I}}$ ) nin kısalmasına karşın frenik sinir integre potansiyelinin artmış olması periferik kimoreseptörlerden gelen impulsların Von Euler(22,26) modelindeki A-nöron havuzu üzerine olan kolaylaştırıcı etkisi nedeniyledir ve kimoreseptörlerden gelen bu impulsların santral inspiratuar aktivite (CIA)

nın amplitüdünü ve yükselme hızını arttırdığını göstermektedir.

Çalışmamızda kontrol grup A, B ve C'de hipoksik gaz karışımı solutulması sırasında soluk hacminin ve ortalama inspiratuar akım hızının pre-hipoksik hava fazına oranla anlamlı bir şekilde artmış olması bu yorumu desteklemektedir.

Bu koşullarda kontrol grup A'da  $T_{\dot{I}}$ 'nin kısalması; artmış olan insipartuar akım hızı ve soluk hacmi nedeni ile akciğer gerim reseptörlerinin daha erken uyarılması sonucu vagal impulslarla sağlanmaktadır.

Ancak aynı durumun kontrol grup C'de de gözlenmesi kimoreseptörlerden gelen impulslarla artmış olan CIA'nın vagal impulslardan bağımsız olarak kendi inhibisyonunu sağlayarak  $T_{\dot{I}}$ 'yi kısalttığını göstermektedir.

Kontrol grup C'de de hipoksi fazında kontrol grup A ve B'de olduğu gibi  $T_E$ 'nin kısalması artmış olan CIA'nın  $T_E$ yi de kontrol ederek zamanlamada etkin olduğunu göstermektedir.

Kontrol grup A, B ve C'ye ait solunum dakika hacmi değerleri hipoksik gaz karışımı solutulmasına geçildiğinde pre-hipoksik hava fazına oranla anlamlı bir artış göstermiştir.

Solunum dakika hacminde hipoksik fazda gözlenen bu artış, soluk frekansı ve soluk hacmi değerlerinde hipoksik fazda pre-hipoksik faza oranla meydana gelen artışın tabii sonucudur.



Bulgularımızda kimodenerve grupta kimodenerve grup A'nın hava fazına ait solunum parametreleri kimodenerve grup B ile karşılaştırıldığında, soluk frekansının kimodenerve grup B'de kimodenerve grup A'ya oranla daha düşük olduğu saptanmıştır. Vaguslara soğuk bloku uygulanmamasında (kimodenerve grup B) soluk frekansı değerinin kimodenerve grup A'ya oranla düşük olmasının nedeni inspirasyon süresinde meydana gelen uzamadır. Çünkü ekspirasyon süresinde anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir.

Kimodenerve grup B'de soğuk vagal blokajı uygulanması ile, kontrol grupta söz edildiği gibi vagus içinde seyreden miyelinli sinir liflerinin fonksiyonlarını yapamamaları sonucu B-nöron havuzunun akciğer gerim reseptörlerinden impuls akışında azalma meydana gelmekte, böylece de B-nöron havuzu (IOS) yi daha uzun bir sürede etkileyebilmekte ve (CIA) aktivitesini daha uzun süre devam ettirdiğinden inspirasyon süresi uzamaktadır.

Ekspirasyon süresinde ise kontrol gruptakinin aksine kimodenerve grupta grup A ile grup B'de hava fazlarında anlamlı bir farklılık meydana gelmemiştir. Akciğerlerdeki deflasyon reseptörlerinden gelen ve (IOS)'nin aktivitesini inhibe eden vagal impulsların vagal soğuk bloku ile birlikte kesilmesine rağmen ekspirasyon süresinde herhangi bir değişiklik olmaması üzerinde önemle düşünülmesi gerekmektedir.

Çalışmamıza ait bulgulara göre kimodenerve grup B'de hava fazındaki soluk hacmi değeri kimodenerve grup A'nın hava fazındaki soluk hacmi değerinden daha yüksektir. Bu durumun nedeni akciğer gerim reseptörlerinden gelen impulsların bloke edilmesine bağlı olarak inspiratuar deşarjın daha uzun sürmesi ve ancak normale oranla daha yüksek bir değere eriştikten sonra inhibe edilmesidir.

Kimodenerve grup B'de soluk frekansının kimodenerve grup A'ya ait soluk frekansına göre düşük olmasına karşın kimodenerve grup B'nin soluk hacmi değerinin kimodenerve grup A'ya oranla anlamlı olarak yüksek olması nedeniyle solunum dakika hacmi değerinde iki grup arasında anlamlı bir fark oluşmamıştır. Kimodenerve grup B'de hava fazında ortalama inspiratuar akım hızı, kimodenerve grup A'ya oranla anlamlı olarak değişmemiştir. Bu durumun nedeni soluk hacmi ile birlikte inspirasyon süresi değerinin de artış göstermesidir.

Kimodenerve grup B'de hava fazında  $T_I/T_T$  oranı kimodenerve grup A'ya oranla  $T_I$  değerindeki değişikliğin bu oranı matematiksel olarak etkileyememesi nedeni ile anlamlı olarak değişmemiştir.

Kimodenerve grup A ile kimodenerve grup C'de hava fazlarındaki solunum parametreleri karşılaştırıldığında, soluk frekansı değerinin kimodenerve grup C'de anlamlı olarak düşük, soluk hacmi değerinin ise yüksek olduğu saptanmıştır. Kimodenerve grup C'de soluk frekansındaki azalma  $T_I$ 'nin ve  $T_E$ 'nin uzaması nedeni ile vagotominin beklenen bir sonucudur.

Soluk frekansının azalması, soluk hacminin ise artmış olması nedeniyle solunum dakika hacmi değeri kontrol grup A'ya oranla anlamlı bir fark göstermemiştir.

Diğer taraftan kimodenerve grup C ile B karşılaştırıldığında; kimodenerve grup C'de soluk frekansının düşük, soluk hacminin yüksek olduğu saptanmıştır. Burada soluk frekansındaki azalma hem  $T_I$  hem de  $T_E$ 'nin uzaması sonucudur.

Kimodenerve grup B ve C'nin  $T_I$  değerleri arasındaki bu anlamlı farklılık kontrol grup B ve C lehine paralellik göstermekte ve vagus içinde seyreden miyelinsiz liflerin  $T_I$  nin regülasyonunda etkili olduğuna işaret etmektedir.

Diğer taraftan, yukarıda belirtildiği gibi, kontrol grup C ile B'deki  $T_E$  değerleri arasında fark gözlenmemiştir. Kontrol grup B ile C arasında  $T_E$ 'nin farklılık göstermemesine karşın kimodenerve grup C'de kimodenerve grup B'ye oranla  $T_E$  nin anlamlı olarak uzaması; kontrol grup C'de vagal impulsların kesilmiş olmasına karşın kimoreseptörlerden kaynaklanan impulsların  $T_E$ 'yi bir ölçüde regüle ettiğini göstermektedir.

Bulgularımızda kimodenerve grup A'da hipoksik gaz karışımı solunmasında soluk frekansı pre-hipoksik hava fazına oranla anlamlı olarak artmıştır.

Kimodenerve grup A'da hipoksik gaz karışımı solutulmasında inspirasyon süresi uzarken ekspirasyon süresi kısalmıştır. İnspirasyon süresindeki uzamaya rağmen soluk frekansı değerinin yükselmesinin nedeni ekspirasyon süresi değerindeki azalmadır. Yine aynı grupta hipoksik fazda soluk hacmi solunum dakika hacmi ve frenik sinir integre potansiyeli yüzde değerinin hava fazına oranla anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bulgularımızdan elde edilen bu bilgiler, hipoksinin doğrudan doğruya solunum merkezleri üzerine olan solunumu deprese edici özelliği konusundaki klasik görüşü doğrulamaktadır. Kimodenerve grup A'da hipoksi fazında inspirasyon süresi uzamış fakat soluk hacmi, ortalama inspiratuar akım hızı ve frenik sinir integre potansiyelinin azalma göstermesi, kimodenervasyonu takiben hipoksinin (CIA)'nın aktivitesini azalttığını göstermektedir. Bu durumun bir göstergesi de hava fazından hipoksiye geçildikten 3-4 dakika sonra deney hayvanlarının solunumlarının apnö halinde durmasıdır.

Kimodenerve grup B ve C'de hipokside soluk frekansı, soluk hacmi, solunum dakika hacmi, ortalama inspiratuar akım hızı ve freniksinir integre potansiyeli hava fazına oranla belirgin şekilde azalmıştır. bu gruplarda hipokside soluk frekansının azalması inspirasyon süresinin uzaması ve ekspirasyon süresinin hava fazına oranla değişmemesi sonucudur.

Halbuki yukarıda belirtildiği gibi kimodenerve grup A'da hipokside inspirasyon süresinin uzamasına rağmen ekspirasyon süresinin kısalması sonucu soluk frekansının arttığı saptanmıştır. Bu bulgularımız kimodenervasyondan sonra hipoksiye karşı meydana gelen soluk frekansı artışının tümü ile vagal reflekslerle sağlandığını göstermektedir. Ayrıca bulgularımıza dayanarak bu koşullarda ekspirasyon süresindeki kısalma sonucu meydana gelen soluk frekansı artışının vagus içinde seyreden miyelinli liflerle sağlandığını ileri sürebiliriz. Gözlediğimiz bu durum Miller ve Tenney(49)'in kimodeafferentasyonu takiben hipoksinin soluk frekansı ile ilgili santral mekanizmayı stimüle ettiği konusundaki görüşü destekler nitelikte değildir. Bulgularımız Miller ve Tenney'nin sözünü ettiği santral frekans regülasyon mekanizmasının varlığı söz konusu ise, böylesi bir mekanizmanın hipoksik koşullarda ancak periferden gelen impulslara bağlı olarak aktivite gösterebileceğini düşündürmektedir.

Oruç et al.(54) yaptığı çalışmalarda yine Miller ve Tenney'nin regülasyon mekanizması konusundaki görüşlerinin aksine sonuçlar elde etmiştir. Bizim elde ettiğimiz bulgular da Oruç ve arkadaşlarının sonuçlarına uygunluk göstermektedir. Kiwull ve arkadaşları(38) tavşanlarda yaptıkları araştırmalar sonucu, bizim bulgularımıza uygun sonuçlar elde etmişler ve kimodenervasyonu takiben hipoksinin soluk hacmini azalttığı ve soluk frekansını ise arttırdığını ortaya koymuşlardır. Aynı araştırmacılar kimodenervasyonu takiben vaguslara blok uygulandığında hipoksik gaz karışımı solutulmasının deney hayvanlarında hem soluk frekansını hem de soluk hacmini azalttığını ortaya koymuşlardır.

Buna karşın Delpiere ve meslektaşları(17) vagotomiden sonra hipoksiye karşı meydana gelen solunumsal cevabın hem  $T_I$  ve hem de  $T_E$ 'nin kısalması şeklinde kendini gösterdiği sonucuna varmışlardır. Ancak bu araştırmacıların deneyleri kimodenervasyonu kapsamamaktadır.

## SONUÇ

Bulgularımız inspirasyon ( $T_I$ ) süresinin kontrolünde vagus içinde seyreden miyelinli lifler yanında miyelinsiz liflerle taşınan impulsların da etkin olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca bulgularımıza dayanarak periferik kimoreseptörlerden kaynaklanan impulsların hem  $T_I$  ve hem de  $T_E$ 'nin kontrolünde etkili olduklarını, bu impulsların artması halinde her iki parametrenin belirgin şekilde kısalması sonucu soluk frekansının arttığını ve bu cevabın vagal impulsların kesilmesi durumunda da ortaya çıktığını söyleyebiliriz.

Diğer taraftan bulgularımız kimodenervasyondan sonra gerek  $T_I$ 'nin, gerekse  $T_E$ 'nin yalnızca vagal reflekslerle regüle edildiğini göstermektedir.

## Ö Z E T

Bu araştırmada kedilerde kimodenervasyondan önce ve sonra hipokside vagal impulsların santral inspiratuar aktivite üzerine olan etkisi incelenmiştir. Bu amaçla frenik sinir integre potansiyelleri kaydedilmiş ve bunlar santral inspiratuar aktivitenin indeksi olarak kullanılmıştır. Ayrıca frenik sinir aksiyon potansiyelleri, soluk hacmi, soluk frekansı kaydedilerek, bu parametrelerden solunum dakika hacmi, inspirasyon süresi, ekspirasyon süresi ve ortalama inspiratuar akım hızı hesaplanmıştır.

Araştırmamızda gerek kontrol grupta gerekse kimodenerve grupta, vaguslara önce vagus siniri içinde seyreden ve akciğerlerdeki gerim reseptörlerinden gelen impulsları solunum merkezlerine taşıyan geniş çaplı miyelinli liflerin blokajını sağlamak amacı ile soğuk bloku ( $11^{\circ}-6^{\circ}\text{C}$ ) uygulanmış, bunu takiben de bilateral vagotomi yapılmıştır. Vagusların intakt olduğu koşullarda (grup A), vagal soğuk blok uygulanmasında (grup B) ve vagotomide (grup C) hava solunmasını takiben deney hayvanlarına 5 dakika süre ile hipoksik gaz karışımı solutulmuştur.

Çalışmamızda, kontrol grupta hava solunması sırasında vagusların intakt olduğu koşullara, vagal soğuk blok uygulanmasına ve vagotomiye ait solunum parametreleri birbirleriyle karşılaştırıldığında, soluk frekansının (f) kontrol grup C'de kontrol grup A ve B'ye oranla ve kontrol grup B'de A'ya oran-

la anlamlı olarak azaldığı, soluk hacminin ( $V_T$ ) ise arttığı saptanmıştır. Solunum dakika hacmi ( $V_E$ ) kontrol grup C'de B'ye oranla anlamlı olarak artarken diğer gruplar arasında anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir.

İnspirasyon süresinin ( $T_I$ ) kontrol grup B'de A'ya oranla, C'de B'ye oranla anlamlı olarak uzadığı belirlendi. Ekspirasyon sürelerinde ( $T_E$ ) kontrol grup B'de A'ya oranla anlamlı uzama saptanırken kontrol grup B ile C arasında değişiklik gözlenmemiştir.

Frenik sinir integre potansiyeli değerinde kontrol grup A ile B arasında değişiklik gözlenmezken, kontrol grup C'de A'ya oranla ve kontrol grup C'de B'ye oranla anlamlı artışlar saptanmıştır.

Çalışmamızda deney hayvanlarına hava fazlarını takiben hipoksik gaz karışımı solutulması sırasında, kontrol grup A, B, C'de solunum parametrelerindeki değişiklikler incelendiğinde; her üç grupta soluk frekansında ( $f$ ), soluk hacminde ( $V_T$ ) ve solunum dakika hacminde ( $V_E$ ) anlamlı artışlar saptanmıştır. Yine her üç grupta hipoksidede inspirasyon süresi ( $T_I$ ) kısalırken ekspirasyon süresi ( $T_E$ ) nin anlamlı olarak uzadığı gözlenmiştir. Ortalama inspiratuar akım hızının ( $V_T/T_I$ ) ve frenik sinir integre potansiyel değerinin hipoksidede her üç grupta anlamlı artışlar gösterdiği belirlenmiştir.

Bu araştırmada kimodenerve grupta hava solunması sırasında kimodenerve grup A, B ve C'ye ait solunum parametreleri karşılaştırıldığında; soluk frekansının ( $f$ ) kimodenerve grup C'de B ve A'ya, B'de A'ya oranla anlamlı olarak azalırken soluk hacminin ( $V_T$ ) ise arttığı saptanmıştır. Kimodenerve grupta solunum dakika hacminde ( $V_E$ ) kimodenerve grup B'de A'ya oranla anlamlı artış saptanırken kimodenerve grup C'de gerek A gerekse B'ye oranla değişmediği saptanmıştır.

İnspirasyon süresinin ( $T_I$ ) kimodenerve grup C'de A ve B'ye oranla ve B'de A'ya oranla anlamlı olarak uzadığı belirlenmiştir. Ekspirasyon süresinin ( $T_E$ ) kimodenerve grup C'de A ve B'ye oranla uzadığı gözlenirken kimodenerve grup B ile A arasında değişiklik gözlenmemiştir.

Ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ),  $T_I/T_T$  ve frenik sinir integre potansiyeli değerinde gruplar arasında anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Kimodenerve grupta hava solutulmasını takiben hipoksik gaz karışımı solutulduğunda, kimodenerve grup A'da soluk frekansının ( $f$ ) anlamlı olarak artmasına karşın kimodenerve grup B ve C'de azaldığı saptanmıştır. Yine soluk hacminde ( $V_T$ ) anlamlı azalma belirlenmiştir.

Hipokside inspirasyon süresi ( $T_I$ ) her üç grupta artış gösterirken ekspirasyon süresinin ( $T_E$ ) kimodenerve grup A'daki anlamlı azalma dışında değişmediği saptanmıştır.

Ortalama inspiratuar akım hızı ( $V_T/T_I$ ) üç grupta da anlamlı olarak azalmış,  $T_I/T_T$  oranı ise kimodenerve grup A ve C'de artarken kimodenerve grup B'de değişmemiştir.

Kimodenerve grupta frenik sinir integre potansiyeli değeri hipokside anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.

Bulgularımız inspirasyon ( $T_I$ ) süresinin kontrolünde vagus içinde seyreden miyelinli lifler yanında miyelinsiz liflerle taşınan impulsların da etkin olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca bulgularımıza dayanarak periferik kimoreseptörlerden kaynaklanan impulsların hem  $T_I$  ve hem de  $T_E$ 'nin kontrolünde etkili olduklarını, bu impulsların artması halinde her iki parametrenin belirgin şekilde kısalması sonucu soluk frekansının arttığını ve bu cevabın vagal impulsların kesilmesi durumunda da ortaya çıktığını söyleyebiliriz.



Diğer taraftan bulgularımız kimodenervasyondan sonra gerek  $T_i$ 'nin, gerekse  $T_E$ 'nin yalnızca vagal reflekslerle regüle edildiğini göstermektedir.



## S U M M A R Y

In this study the effects of vagal impulses conducted through myelinated and unmyelinated fibers on the pattern of breathing in control and chemodenervated cats were investigated independently of each other. For this purpose, action potential from the phrenic nerve, tidal volume, respiratory frequency were recorded in control and chemodenervated animals with intact vagi, during vagal cold block and after vagotomy. The changes in respiratory parameters following block of transmission of impulses in myelinated vagal fibers ( $11^{\circ}-6^{\circ}\text{C}$ ) and those after vagotomy were compared.

The experimental group and the number of animals in each group are as follows;

1- Control group: 9

- Control group A (intact vagi)
- Control group B (blocked transmission through myelinated vagal fibers by cooling)
- Control group C (vagotomized)

2- Chemodenervated group: 9

- Chemodenervated group A (intact vagi)

- Chemodenervated group B (blocked transmission through myelinated vagal fibers by cooling)
- Chemodenervated group C (vagotomized)

The results of this study indicated that, although vagal impulses transmitted via myelinated fibers are of primary importance in control of inspiratory and expiratory durations, the unmyelinated vagal fibers with small diameters are also seem to be involved in control of inspiratory duration ( $T_I$ ). Further more impulses that originate from the peripheral chemoreceptors play a significant role in the control of inspiratory ( $T_I$ ) and expiratory ( $T_E$ ) durations. The increase of the rate of discharge of peripheral chemoreceptors results in increase of respiratory frequency ( $f$ ) even in the absence of vagal volume feedback. After peripheral chemodeneration, on the other hand, the inspiratory ( $T_I$ ) and the expiratory ( $T_E$ ) durations and hence the inspiratory frequency are controlled only by vagal reflexes.

## KAYNAKLAR

- 1- Armand L. Bianchi Dr.Sci., Monique Denavit-Saubie Dr.Sci.: Neurogenesis of central respiratory rhythm. Proceedings of the CNS International Symposium 1984, MTP Press Limited.
- 2- Biscoe, T.J., Lall, A., Sampson, S.R.: Rhythmical and non-rhythmical spontaneous activity recorded from the central cut end of the sinus nerve, J. Physiol. 196:327-338, 1968.
- 3- Biscoe, T.J.: Carotid body: Structure and function, Physiol. Rev. 51:437-495, 1971.
- 4- Breckenridge, C.G., Hoff, H.E.: Reflex respiration, Am. J. Physiol. 178:528-561 (1954).
- 5- Cinemre, B.: Soluk hacmi ve solunum frekansının regülasyonları ile ilgili bir mekanizma hakkında (Uzmanlık Tezi), İst. Tıp Fak. Mecmuası Monografi Servisi, No 40 (1968).
- 6- Coleridge, J.C.G. and Coleridge, H.M.: Afferent vagal C fibre innervation of the lungs and airways and its functional significance. In: Advian, R.H. (ed.). Physiology, Biochemistry and Pharmacology, pp.1-110 (Springer Verlag) (1984).

- 7- Culver,G.A., Rahn,H.: Reflex respiratory stimulation by chest compression in the dog. Am. J. Physiol. 168:686-693 (1952).
- 8- Çakar,L.: Normo ve hipotermide kontrol ve kimodenerve tavşanların hiperkapniye karşı solunum cevapları ve nöromusküler ileti (Doktora Tezi). Cer. Tıp Fak. Fizyoloji ve Biofizik Kürsüsü (1972).
- 9- 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).
- 10- Çakar,L., Terzioğlu,M.: Normo ve hipotermik şartlarda hipoksinin solunum regülasyon mekanizmalarına etkisi. TÜBİTAK IV. Bilim Kongresi Tebliğleri, (1973).
- 11- Çakar,L., and Terzioğlu,M.: The response of the chemosensitive areas of the cat to the breathing of hypercapnic gas mixture. Bull. Europ. Physiopath. Resp. 12, p.224-225, 1976.
- 12- Davis,H.L., Fowler,W.S., Umbert,E.H.: Effect of volume and rate of inflation and deflation on transpulmonary stretch receptors. Am. J. Physiol. 187:558-566 (1956).
- 13- Davies,R.O. and Edwards,Mc I.W.: Medullary relay neurons in the carotid body chemoreceptor pathway of cats. Resp. Physiol. 24:65-79, 1975.
- 14- Doves,G.S., Mott,J.C. and Widdicombe,J.G.: Respiratory and cardiovascular reflexes from the heart and lungs. J. Physiol. (London), 115:258-291 (1951).

- 15- De Jours,P.: Interét methodologique de L'etude d'un organisme vivant a'la phose initiale de rupture d'un equilibre physiologique. Compteren dus des seances de 'Academie des sciences. 245:1946-1948 (1957).
- 16- Dejours,P.: Respiration, translated by L.Farhi. New York, Oxford University Press, p.244, 1966.
- 17- Delpierre,S., Guillot,C., Fornaris,M., Jamme,Y. and Grimaud,C.: Transient Hypoxia: Ventilatory Response after vagotomy and during artificial phasic inflation. Pflügers Arch. 379, 53-57 (1979).
- 18- Delpierre,S., Guillot,C., Jammes,Y., Grimaud,C.: Interaction between vagal and chemoreceptor afferents in ventilary response to transient hypercapnia (anesthetized rabbit). Arch. Internat. Physiol. Bioch. 85:27-38 (1977).
- 19- Derman,S.: Normo-Hipotermide periferik kimoreseptörlerin duyarlıklarının karşılaştırılması (Doktora Tezi), Cer. Tıp Fak. Fizyoloji ve Biofizik Kürsüsü (1977).
- 20- Euler,C. (von): The role of proprioceptive afferents in the control of respiratory muscles. Acta Neurobiol. Exper. 33:329-341.
- 21- Euler,C. (von), Hayward,J.N., Marttila,I., Wymann,R.J.: Respiratory neurons of the ventrolateral nucleus of the solitary tract of cut: Vagal in put, spinal connections and morphological identification. Brain Res. 61:1-22 (1973).
- 22- Euler,C. (von): Origin of the respiratory rhythm. Atmungsregulation Band 6, Verhand Lungen der Gesellschaft für Lungen und Atmings forschung collogium 3/4, Bochum (1976).

- 23- Euler,C. (von), Trippenboch,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).
- 24- Euler,C. (von), Trippenbach,T.: On the respiratory phase switching mechanisms. *Respiratory centers and afferent systems.* Duron,B. Editor. *SERM* 1976, Vol. 59, pp.11-18.
- 25- Euler,C. (von), Marttila,I., Remmers,J.E., Trippenbach, T.: Effects of lesions in the parabrachial nucleus on the mechanisms for central and reflex termination of inspiration in the cat. *Acta. Physiol. Scand.* 96:324-337 (1976).
- 26- Euler,C. (von): The functional organization of the respiratory phase-switching mechanisms. *Fed. Proc.* 36: 2375-2380 (1977).
- 27- Fencil,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).
- 28- Fillenz,M., Widdicombe,J.G.: Receptors of the lungs and airways. *Handbook of sensory physiology.* Ed.: E.Neil. Springer Verlag (1972), Vol. III/I, pp.81-112.
- 29- Fillenz,M.: The function of the type I cell of the carotid body. *The Peripheral Arterial Chemoreceptors.* Edited by M.J.Purves, London Cambridge University Press, 1975, p.133.
- 30- Ganong William: *Review of Medical Physiology,* Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, Lange Medical Publications, Los Altos, California (1969).

- 31- Gautier, H.: Respiratory responses of the anesthetized rabbit to vagotomy and thoracic dorsalrhizotomy. *Respir. Physiol.* 17:238-247.
- 32- Handbook of Physiology. Respiration, Vol. I. American Physiological Society, Washington, D.C.: Hermann Rahn, 1964, p.507.
- 33- Heymans, C. M.D. & Neil, E. M.D.: Reflexogenic areas of the cardiovascular system. Little, Brown and Company, Boston, (1958).
- 34- 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 Hyperoxia. 390-63-69 *Pflügers Archiv* (1981), *European Journal of Physiology*, Springer Verlag.
- 35- Hollinshead, W.H.: Handbook of Physiology Respiration. Vol. I. American Physiological Society, Washington, D.C., p.561, 1964.
- 36- Howe, A.: The vasculature of the aortic bodies in the cat. *J. Physiol. (London)*, 134:311-318 (1958).
- 37- Jammes, S., Delpierre, N. Mei and Ch. Grimaud: Non-myelinated vagal afferents from the lungs: Studies on the Tonic Vagal Sensory Influences in: Neurogenesis of Central Respiratory Rhythm (Edited by Armond L. Bianchi and Monique Denavit-Saubie, MTP Press Limited, 274-281 (1985).
- 38- Kiwull-Schöne, H., Kiwull, P.: The role of the vagus nerves in the ventilatory response to lowered PaO<sub>2</sub> with intact and eliminated carotid chemoreflexes. *Pflügers Arc.* 381: 1-9 (1979).



- 39- Knox,C.K.: Characteristics of inflation and deflation reflexes during expiration in the cat. *J. Neurophysiol.* 36:284-296 (1973).
- 40- Lambertsen,C.J.: Respiration. In: *Medical Physiology. Volume I*, ed. by V.B.Mountcastle. Saint Louis, The C.V. Mosby Co., pp.613-867, 1968.
- 41- Leusen,I.: Influence du pH du liquide cephalorachidien sur le pH sanguin. *Arch. Intern. Physiol.* LVIII:112-114, 1950.
- 42- Lever,J.D., Lewis,P.R., Boyd,J.D.: Observations on the fine structure and histochemistry of the carotid body in the cat and rabbit. *J. Anat.* 93:478-490, 1959.
- 43- Loeschcke,H.H., Koepchen,H.P. and Gertz,K.H.: Über den einfluss von wasserstoffionen konzentration und CO<sub>2</sub>-druck im liquor cerebrospinalis auf die atmung. *Arch. Ges. Physiol.* 266:569-585, 1958.
- 44- Loeschcke,H.H. und Koepchen,H.P.: Über 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.
- 45- Loeschcke,H.H., De Lattre,J., Schlaefke,M.E., Trouth, C.O.: Effect on respiration and circulation of electrically stimulating the ventral surface of the medulla oblongata. *Respir. Physiol.* 10:187-197 (1970).
- 46- Mc Closkey,D.I., Torrance,R.W.: Autoregulation of blood flow in the carotid body. *Resp. Physiol.* 13:23-35 (1971).

- 47- Mc Donald,D.M., Mitchell,R.A.: A quantitative analysis of synaptic connections in the rat carotid body. The peripheral Arterial Chemoreceptors, Cambridge University Press, pp.101-131 (1975).
- 48- Miller,M.J. and Tenney,S.M.: Hyperoxic hyperventilation in carotid-deafferented cat. *Respir. Physiol.* 23:23-30, (1975).
- 49- Miller,M.J. and Tenney,S.M.: Hypoxia-induced tachypnea in carotid-deafferented cats. *Resp. Physiol.* 23:31-39, (1975).
- 50- Mills,J.E., Şellick,H., Widdicombe,J.G.: The role of lung irritant receptors in respiratory responses to multiple pulmonary embolism, anaphylaxis and histamine-induced bronchoconstriction. *J. Physiol. (London)*, 203:337-357 (1969).
- 51- 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).
- 52- 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).
- 53- Oruç,T., Terzioğlu,M., Şahin,G. and Dursun,Ş.: The response of respiratory control mechanisms of anaesthetized dog to the berathing of pure oxygen and hypoxic gas mixtures. *Bull. Europ. Physiopath. Resp.* 16:217-218 (1980).

- 54- Oruç,T.: Hiperoksi ve hipoksinin santral ve periferik solunum kontrol mekanizmalarının aktivasyon durumuna etkisi, Doçentlik Tezi, İstanbul 1982.
- 55- Paintal,A.S.: Impulses in vagal afferent fibers from specific pulmonary deflation receptors. The response of these receptors to phenyl diguanidine, potato starch, 5-Hydroxy-tryptamine and nicotine, and their role in respiratory and cardio vasculer reflexes. Quart. J. Exp. Physiol. 40:89-111 (1955).
- 56- Pappenheimer,J.R., Fenol,V., Heisey,S.R., and Held,D.: Role of cerebral fluids in control of respiration as studied in unanaesthetized goats. Am. J. Physiol. 208: 436-450, (1965).
- 57- Pitts,R.F., Magoun,H.W., S.W.: Localization of the medullary respiratory centers in the Cat. Am. J. Physiol. 126:673-688 (1939).
- 58- Pitts,R.F.: The differentiation of respiratory centers. Am. J. Physiol. 134:192-201 (1941).
- 59- Ramos,J.G.: The reflex responses to inflation or deflation of the lungs and their importance in the regulation of respiration. Am. Rev. Tuberc. 73:519-528 (1956).
- 60- Remmers,J.E.: Inhibition of inspiratory activity by intercostal muscle afferents. Respir. Physiol. 10:358-383 (1970).
- 61- 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).

- 62- Schlaefka, 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, pp.97-104 (1974).
- 63- Schlaefke, 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).
- 64- Sears, T.A., and Davis, J.N.: The control of respiratory muscles during voluntary breathing. Ann. N.Y. Acad. Sci. 155 (Art. 1):183-190 (1968).
- 65- Sellick, H., Widdicombe, J.G.: The activity of lung irritant receptors during pneumothorax, hyperpnoe and pulmonary vascular congestion. J. Physiol. (London), 203: 359-381 (1969).
- 66- Sellick, H., Widdicombe, J.G.: Vagal deflation and inflation reflexes mediated by lung irritant receptors. Quart. J. Exp. Physiol. 55:153-163 (1970).
- 67- 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).
- 68- Terzioğlu, M.: Possible mechanisms concerning the regulation of respiratory frequency and tidal volume. Forsch. Praxis Fortbild. 8:477-480 (1967).
- 69- Verna, A.: Observations on the innervation of the carotid body of the rabbit. The Peripheral Arterial Chemo-receptors, Cambridge University Press, pp.75-99 (1975).

- 70- Wang,S.C., Ngai,S.H.: General organization of central respiratory mechanisms. Handbook of Physiology Respiration American Physiological Society, pp.487-505 (1964).
- 71- Widdicombe,J.G.: Respiratory reflexes excited by inflations of the lungs. J. Physiol. (London) 123:105-115 (1954).
- 72- Widdicombe,J.G.: Respiratory reflexes. Handbook of Physiology Respiration. American Physiological Society Vol. I, p.585-630 (1964).
- 73- Widdicombe,J.G.: Recent Advances in Physiology, Ed. by R.J.Linden Churchill Livingstone, p.239-278 (1974).
- 74- Winterstein,H. and Gökhan,N.: Ammoniumchlorid-Acidose und Reaktionstheoris der Atmungsregulation. Arch. Int. Pharmocodyn. Ther. 93:212-232 (1953).

## TEŞEKKÜR

Araştırmamı çok yakından ve titizlikle izleyerek, derin bilgi ve deneyimleri ile çalışmamı yönlendiren Sayın Hocam Prof.Dr.Tülin Oruç'a teşekkür ederim.

Ayrıca, her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Fizyoloji ve Biofizik Anabilim Dallarındaki hocalarıma, laborant Nezahat Özen, İlhan Behram, Binnur Manaf, teknik ressam Necati Çeken'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

## Ö Z G E Ç M İ Ş

1952 yılında Tarsus'ta doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Tarsus'ta tamamladım. 1969 yılında İ.Ü. Fen Fakültesi Matematik-Fizik Bölümüne girdim ve 1973'te mezun oldum. 1974-1977 yıllarında ABD'de Harvard Medical School'da extra corporeal dolaşım tekniği öğrenimi gördüm ve Peter Bent Bringham Hospital'da perfüzyonist olarak çalıştım. 1977-1980 yıllarında Vakıf Gureba Hastanesinde aynı konuda görev yaptım. 1980 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji-Biofizik Kürsüsüne asistan olarak girdim. 1985 yılında Biofizik dalında yüksek lisans eğitimimi tamamladım.

Halen İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biofizik Anabilim Dalında görevime devam etmekteyim. Evliyim ve iki erkek çocuğum var.