

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biofizik Anabilim Dalı

377/18

Danışman: Prof.Dr.Lütfi Çakar

DOPAMİNİN PERİFERİK VE SANTRAL SOLUNUM KONTROL
MEKANİZMALARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
ÇEŞİTLİ DOPAMİN ANTAGONİSTLERİ İLE İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Mustafa Tunaya Kalkan
İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

İstanbul - 1989

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

SEMBOLLER VE TERMİNOLOJİ

CIA	: Santral inspiratuar aktivite
D	: Domperidon
D ₁	: Dopaminin eksite edici reseptörü
D ₂	: Dopaminin inhibe edici reseptörü
D+H	: Domperidon injeksiyonundan sonra hipoksik faz
D+N	: Domperidon injeksiyonundan sonra normoksik faz
ENG	: Elektronörogram
EPSP	: Eksite edici post sinaptik potansiyel
H	: Hipoksik faz
Ha	: Haloperidol
Ha+N	: Haloperidol injeksiyonundan sonra normoksik faz
Ha+Hk	: Haloperidol injeksiyonundan sonra hiperkapnik faz
Hk	: Hiperkapnik faz
IOS	: İspirasyonu sona erdiren mekanizma
IPSP	: İnhibe edici post sinaptik potansiyel
i.v.	: İntravenöz
n	: Denek sayısı
N	: Normoksik faz
NA	: Noradrenalin
P	: Probabilite, olasılık
p _a O ₂	: Arteriyel parsiyel oksijen basıncı
p _a CO ₂	: Arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı
SD	: Standart sapma
SE	: Standart hata

Volley süresi: Frenik sinir deşarj süresi; yaklaşık inspirasyon süresine uymaktadır.

Volley interval süresi: İki frenik sinir deşarjı arasında kalan süre; yaklaşık ekspirasyon süresine uymaktadır.

İntegre potansiyel: Frenik sinir potansiyellerinin frekans ve amplitüdüne göre basit integratör ile elde edilen toplam amplitüd.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GENEL BİLGİLER.....	1
ARAŞTIRMANIN AMACI.....	17
GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	44
ÖZET.....	51
ZUSAMMENFASSUNG.....	53
KAYNAKLAR.....	55
ÖZGEÇMİŞ.....	69
TEŞEKKÜR.....	70

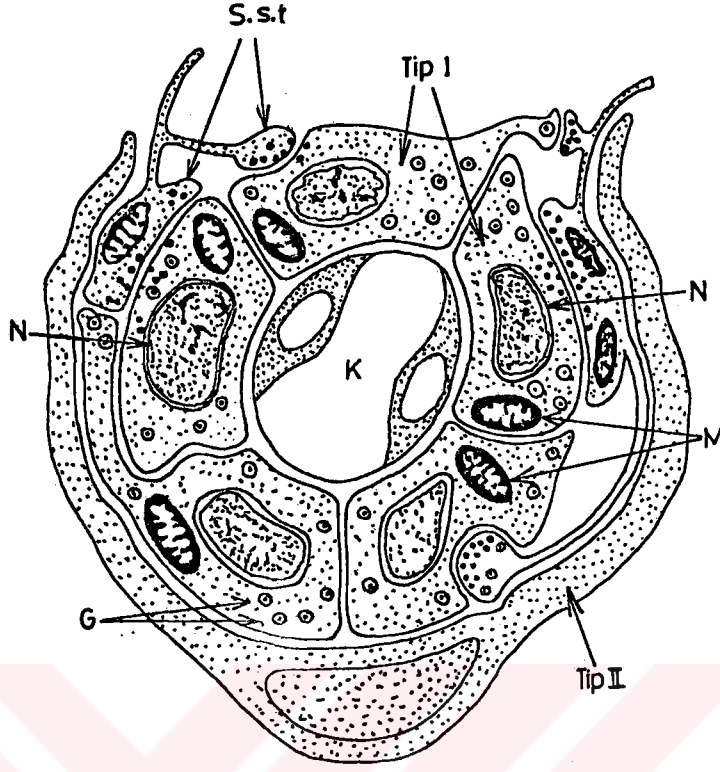
GENEL BİLGİLER

1.1. PERİFERİK KİMORESEPTÖRLER

Periferik kimoreseptörler A.carotis communisin, A.carotis interna ve externaya ayrıldığı bölgede ve aort yayı çevresinde yer yer alırlar. A.carotis communisin bifurkasyon bölgesinde yer alan 1-2 mm çapında küçük bir nodül bulunmaktadır(14). Glomus caroticum adını alan bu nodül zengin kan damarlarına sahiptir. Aynı şekilde aort yayının üzerinde değişik yerlerde toplanmış olan nodüller glomus aorticum adını alırlar(5). Glomus caroticum, N.caroticus (Hering, sinüs veya karotis siniri) ile, glomus aorticum ise N.aorticus (Cyon siniri) ile innerve olur(14,77,90).

Elektronmikroskopik incelemelerle glomus bölgesinde, Tip I (glomus) ve Tip II (destek) adı verilen iki farklı hücre yapısının varlığı gösterilmiştir(26). Tip I hücrelerinde, içinde adrenalin, noradrenalin, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitter madde bulunan vesiküllerin varlığı gösterilmiştir(110). Tip II hücreleri ise Tip I hücrelerin çevresini sarmal ve sinir sonlanmaları ile yakından ilişkilidir(78)(Şekil 1).

Ayrıca glomus caroticumdaki Tip I hücreleri, Tip A ve Tip B olmak üzere iki farklı gruba ayrılabilir. Eşit oranda bulunan bu hücrelerden Tip A hücrelerinin vesikülleri daha büyük ve sayısı daha çoktur(65).



Şekil 1

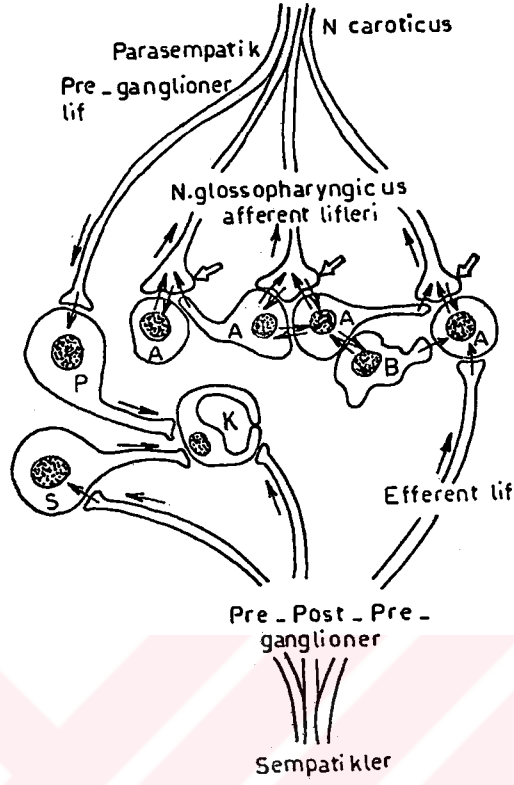
Glomusun ve destek hücrelerinin histolojisi(41)

Tip I: Glomus hücresi Tip II: Destek hücresi
G: Granül M: Mitokondri N: Nükleus
K: Kapiler S.s.t. Sinaptik sinir terminali

Sinir sonlanmalarının büyük bir çoğunluğunu Tip A hücreleri yapar. Glomustaki Tip I hücrelerinin üç tip sinaptik bağlantısı gözlenmektedir(65).

- Afferent liflerle pre-sinaptik veya resiprok sinapslar,
- Efferent liflerle pre-sinaptik bağlantılar,
- Diğer glomus hücreleri ile pre-sinaptik ve post-sinaptik bağlantılar (Şekil 2).

Glomus caroticumdaki ve glomus aorticumdaki hücreler kandaki O_2 parsiyel basıncının azalması, CO_2 parsiyel basıncının artması ve pH'nın azalması ile uyarılırlar(22,26,52,56, 65,101).



Şekil 2

Sıçan glomus hücrelerine ait afferent ve efferent sinir lifleri ve sinaptik yapıların mekanizması(65)

Çift yönlü oklar, resiprok sinapsları, kalın oklar reseptör noktaları göstermektedir.

- A: Tip A, glomus hücresi
- B: Tip B, glomus hücresi
- K: Kan damarı
- P: Parasempatik ganglion
- S: Sempatik ganglion

Arteriyel pO_2 basıncının azalmasıyla glomus hücrelerinden salınan dopamin azalmaktadır. Böylece, afferent sinir uçlarında hiperpolarizasyon yaratan dopaminin etkisi azalmakta, impuls deşarjı artmaktadır(39,45,110).

Sonuçta, bu bölgelerden başlayan, Hering ve Cyon sinirleri aracılığı ile merkez sinir sistemine iletilen impulsların frekansında artış olur. Buna bağlı olarak da özellikle soluk frekansında bir artış meydana gelir(2,71,97).

1.2. SANTRAL KİMOSANSİTİF ALANLAR

Medulla oblangatanın ventral bölgesinde VII-XI. kafa çiftleri arasında uzanan bir alanın pCO_2 artışına veya pH azalmasına karşı duyar olduğu ve bu alanın Rostral (M) İntermediyer (S) ve Kaudal (L) bölgelerinde gruplaştığı çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir(23,24).

Rostral alanda pCO_2 artışına veya pH azalmasına karşı duyarlıklı yapıların, yüzeyden 400-1400 μm . derinlikte lokalize oldukları elektrofizyolojik yöntemlerle kanıtlanmıştır(23,24). Bu yapılar medüller solunum merkezlerinden farklı lokalizasyona sahiptirler.

Santral kimosansitif alanlar; serebrospinal sıvısının, beyin interstisyel sıvısının ve kanın parsiyel CO_2 basıncının artması veya pH'nın azalması ile uyarılarak, soluk hacminin artışına neden olmaktadır(72,107).

2. TRANSMİTTER SALINIMI

Sinir hücrelerinin efektör organlarla iletişimi nörotransmitter denilen kimyasal maddelerle kurulur. Akson boyunca gelen bir aksiyon potansiyeli presinaptik terminale ulaştığında, presinaptik membranda Ca^{++} kanallarının geçirgenliği (permeabilitesi) artar. Ca^{++} iyonları içe geçer ve sinaptik vesikülü içindeki nörotransmitteri sinaptik aralığa boşaltması için tetikler. Burada Ca^{++} , vesikül yüzeyindeki stennin ile presinaptik membranın iç yüzeyindeki nörin moleküllerini aktive ederek nörostennin kompleksi oluşmasına yardım eder. Nörostennin kompleksi kastaki aktomiyozin kompleksi gibi Ca^{++} etkisiyle kasılır. Böylece kasılan vesikül membranı, dışa doğru yırtılarak nörotransmitterlerini sinaptik aralığa boşaltmış olur(30).

Presinaptik ve postsinaptik membranlar, diğer plazma membran proteinlerinden farklı olan integral proteinler içerirler. Bunlar, postsinaptik membranın subsinaptik bölümündeki transmembran kanalları ve özelleşmiş reseptör proteinleridir.

Transmitter madde salınımı için Na^+ ve K^+ iyonları gerekli değildir. 100 μs . 'den az bir sürede nörotransmitter madde sinaptik aralığa diffüze olup, postsinaptik membrandaki reseptör proteini ile birleşir(31,81).

Nörotransmitterler sürekli değil, biyolojik kuantlar şeklinde salınırlar. Bunun nedeni vesikül içinde depolanıp, eksositoz ile sinaptik aralığa birden salınmasıdır(4,66).

Postsinaptik membrandaki reseptör proteinleri, nörotransmitter, hormon veya droglarla bağlanarak, membranın çeşitli iyonlara karşı geçirgenliğini değiştirirler. Burada, değişik transmitterlere uyan, değişik reseptörler bulunabilir. Reseptör, nörotransmittere ve yanıt türüne göre (eksitasyon veya inhibisyon) spesifiktir. Yani; oluşacak yanıtı belirleyen reseptördür. Nörotransmitter, bir hücrede eksitasyon oluştururken, diğerinde inhibisyona neden olabilir(66).

Eğer postsinaptik membranda kademeli (graded), eksite edici bir potansiyel oluşursa, buna eksite edici post sinaptik potansiyel (EPSP), inhibe edici bir potansiyel oluşursa buna da, inhibe edici post sinaptik potansiyel (IPSP) denir(100).

EPSP'de sürekli olarak, Na^+ un içe ve K^+ un dışa akışı, ilgili kanalların açılmasıyla sağlanır. Bu sayede oluşan, yerel, hep-hiç yasasına uymayan depolarizasyonlar belirli bir eşik değere ulaşırsa aksiyon potansiyeli başlar.

IPSP ise Cl^{-} ve/veya K^{+} iyonlarının membranda iletisinin artışı ile oluşur. Eğer bir inhibitör sinaps aktive edilecek olursa klor kanallarından içe Cl^{-} akışı ile hücre içi daha negatif olur. Bu hiperpolarizasyon kademeli post sinaptik potansiyeli eşik değerden daha da uzaklaştırır ve aksiyon potansiyeli oluşması güçleşmiş olur(81).

3.1. NÖROTRANSMİTTERLER

Sinapslarda ileti nörotransmitter denilen, kimyasal ajanlar aracılığı ile sağlanır. Bir maddenin nörotransmitter sayılabilmesi için;

- a) Madde, presinaptik nöronda bulunan enzimler yardımıyla sentez edilmeli,
- b) Presinaptik nöronun uyarılması sonucunda presinaptik bölgeden salınmalı,
- c) Salınan madde postsinaptik membranda bulunan, özgül bir reseptörle birleşerek biyolojik bir aktiviteye neden olmalı,
- d) Maddenin yıkılması için gerekli enzimler ortamda bulunmalıdır(46).

Bu tanıma tamamen uyan yalnızca asetilkolin (Ach) ve noradrenalin (NA) bilinmektedir, ancak sinapslarda iletiyi sağlayan bütün kimyasal ajanlar, bu özelliklerin hepsini birden göstermemelerine rağmen nörotransmitter sayılmaktadırlar(82).

3.2. NÖROTRANSMİTTERLERİN SINIFLANDIRILMASI

Nörotransmitterler kimyasal yapılarına göre üç grupta toplanabilir;

a) Amin yapıda olanlar; bu gruba katekolaminler (adrenalin, NA ve dopamin), Ach, serotonin ve histamin girer.

b) Amino asid yapıda olanlar; inhibitör olan glisin, taurin, prolin, GABA ve eksitatör olan glutamik asid, aspartik asid bu gruptandır.

c) Peptid yapıda olanlar; bu grupta ise endojen opioid peptidler (metankefalin, loenkefalin, dinorfin, betaendorfin) ön hipofiz hormonları (somatostatin, TRH), barsak hormonları (kolesistokinin, gastrin), P-maddesi, prostoglandinler, kininler ve diğer peptidler (angiotensin, nörotensin) bulunurlar(46).

3.3. NÖROTRANSMİTTERLERİN SENTEZİ VE YIKILIMI

Nörotransmitterler bir ön maddeden presinaptik nöronda sentez edilirler. Sentez sırasında özgün bazı enzimlerin yardımıyla ara maddeler oluşur. Son ürün bir vesikül içinde depo edilerek presinaptik membrana taşınır(7).

Bir impuls etkisi ile salınan nörotransmitterin bir çok değişik sonu olabilir. Bunlar şöylece özetlenebilir;

a) Nörotransmitter postsinaptik membranda reseptör proteini ile birleşerek görevini tamamladıktan sonra bir enzim yardımıyla yıkılır. Yıkım ürünleri, ya metabolizma artıklarıyla atılır, ya da yeniden sentez için presinaptik membrandan içeriye alınır.

b) Daha reseptör proteini ile birleşmeden presinaptik hücreye geri alınan nörotransmitter yeniden mikroveziküllerde depo edilerek salınma hazır halde bekletilir. Her uyarıda salınan miktarın yaklaşık % 80'i bu şekilde geri alınmaktadır.

c) Salınan nörotransmitterin bir kısmı presinaptik membrandaki reseptörü ile birleşerek daha fazla nörotransmitter salınmasını inhibe ettikten sonra yıkılır(16).

4. DOPAMİN

Dopamin (DA), amin yapıllı nörotransmitterlerin katekolaminler sınıfına girer. Bu grupta ayrıca noradrenalin (NA) (norepinefrin) ve adrenalin (A) (epinefrin) bulunur(4,33).

4.1. DOPAMİNİN SENTEZİ VE YIKILMASI

Bütün katekolaminler gibi dopaminin sentezi de fenilalanininden başlar. Fenilalaninin hidrosilaz enzimi bunu tirozine çevirir. Tirozin ise tirozin hidrosilaz ile dopaya dönüşür, ondan da dopa dekarboksilaz ile dopamin oluşur(104).

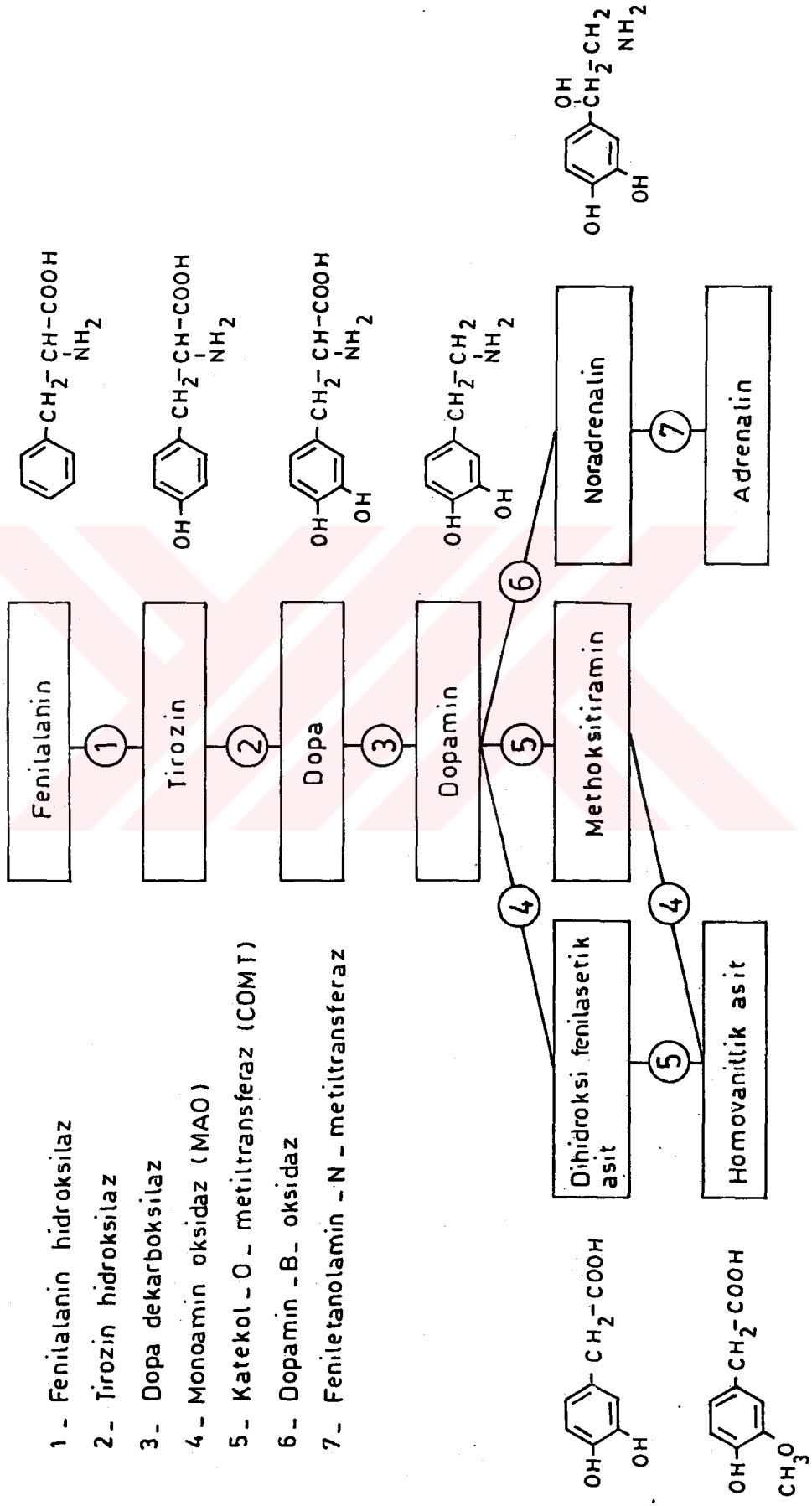
Dopaminin yıkılması üç ayrı şekilde olur.

a) Dopamin monoamin oksidaz (MAO) ile dihidrosifenilasetik aside ve bu da katekol-o-metiltransferaz (COMT) etkisi ile yıkılarak homovanillik aside dönüşür.

b) İkinci yol ise katekol-o-metiltransferaz (COMT) enzimi ile önce methoksitiramine sonra da monoamin oksidaz (MAO) ile homovanillik aside yıkılır.

Dopamin çoğunlukla metabolize edilerek homovanillik asid olarak böbreklerden atılır.

c) Ayrıca dopamin, dopamin- β -oksidaz ile noradrenalin, noradrenalin ise feniletanolamin-N-metiltransferaz enzimi ile adrenaline dönüşür (Şekil 3).



- 1 - Fenilalanin hidroksilaz
- 2 - Tirozin hidroksilaz
- 3 - Dopa dekarboksilaz
- 4 - Monoamin oksidaz (MAO)
- 5 - Katekol - O - metiltransferaz (COMT)
- 6 - Dopamin - B - oksidaz
- 7 - Feniletanolamin - N - metiltransferaz

Şekil 3

Katekolaminlerin sentezi (104)

4.2. DOPAMİN RESEPTÖRLERİ VE ETKİLERİ

Bütün nörotransmitterler gibi katekolaminlerin de kendilerine özgü reseptörleri vardır. Örneğin noradrenalin α_1 ve α_2 , adrenalin ise α_1 , α_2 , β_1 ve β_2 reseptörlerine etki ederler. α_1 , α_2 , β_1 ve β_2 reseptörleri postsinaptik membranda, α_2 ve β_2 reseptörleri presinaptik membranda bulunurlar(46).

Katekolaminler, bunun agonistleri veya antagonistleri; kalp, kan damarları ve uterus gibi değişik organlarda bulunan reseptörleri ile birleştğinde, hücre membranındaki adenilsiklaz (veya guanilsiklaz) aktive olur. Bu da hücrede cAMP (veya cGMP) oluşumunu sağlayarak hücrede ikincil cevaba neden olur. Böylece bu organların çalışma fonksiyonları az veya çok arttırılır (veya azaltılır)(47,51,52).

Dopamin de diğer katekolaminler gibi doza bağlı olarak α ve kısmen β reseptörler üzerine etkilidir. Düşük dozlarda dopaminerjik etki kalp vurum sayısı ve hacmini, kan basıncını, böbrek kan akımını ve diürezi arttırırken, periferik direnci azaltır. Orta dozlarda β -adrenerjik etki ile bu değişimler daha da arttırılır. Yüksek dozda ise α -adrenerjik etki ile bu değişimler ya tersine dönmekte ya da çok aza inmektedir. α - ve β -blokerler dopaminin etkisini azaltırlar. Ancak böbreklerde β -blokerler yerine yüksek dozda haloperidol antagonist etki yapar(32,52).

Bunlardan başka, son yıllarda, dopaminin kendisine özgü reseptörleri olduğu gösterilmiştir. Bunlar eksitatör olan D_1 ve inhibitör olan D_2 reseptörleridir(58,105).

D_1 reseptörü cAMP'nin artışı ile ilgilidir, buna karşılık D_2 ise cGMP'nin artmasına neden olur. D_1 ve D_2 hem presinaptik membranda (otoreseptör) hem de postsinaptik membranda (postsinaptik reseptör) bulunur(58,83).

Otoreseptörler, presinaptik membranda cAMP'nin aktivasyonuna bağlı olarak, dopamin salgısını, arttırmak veya azaltmak suretiyle düzenlerler. Postsinaptik reseptörler ise D_1 'in eksitator D_2 'nin inhibitör etkisi ile postsinaptik hücrede dopaminin cevabını oluştururlar(83,105).

4.3. DOPAMİN AGONİSTLERİ VE ANTAGONİSTLERİ

Dopamin reseptörlerini belirlemek için bugüne kadar çok çeşitli dopamin agonist ve antagonistleri kullanılmıştır. Bunlar genel olarak D_1 ve D_2 reseptör agonistleri, D_1 ve D_2 reseptör antagonistleri olarak gruplanabilirler(58,105).

D_1 reseptör agonisti, D_1 reseptörü ile birleşerek dopaminin eksitator etkisini oluştururken, D_2 reseptör agonisti D_2 reseptörü ile birleşerek dopaminin inhibitör etkisini meydana getirir(55,75).

D_1 reseptör antagonistleri ise, D_1 reseptörünü bloke ederek dopaminin eksitator etkisini azaltırlar. Aynı şekilde haloperidol veya domperidon gibi D_2 reseptör antagonistleri D_2 reseptörünü bloke ederek dopaminin inhibitör etkisini azaltırlar(19,20).

Örneğin, glomus caroticum ve glomus aorticum bölgesindeki özelleşmiş hücrelerden salınan dopamin, D_2 reseptörlerini aktive ederek kimoreseptörlerin duyarlılığını azaltırken, spesifik D_2 reseptör antagonistleri, bu bölgede D_2 reseptörlerini bloke ederek kimoreseptörlerin cevabını arttırmaları(57).

5. KAN-BEYİN BARIYERİ

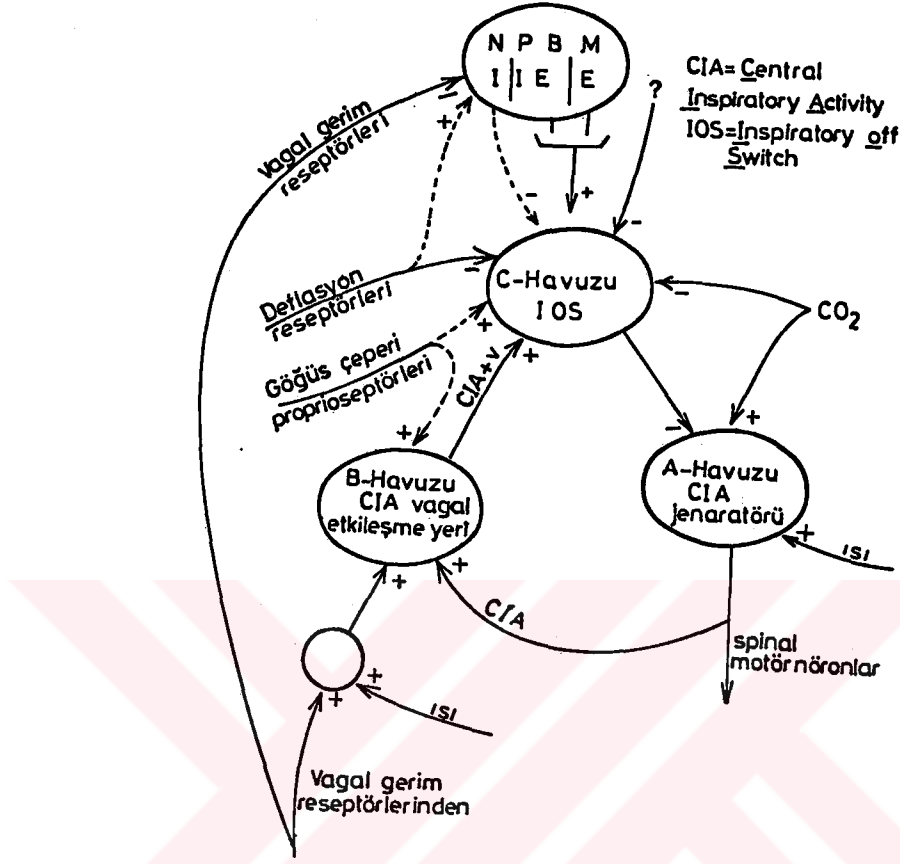
İlk defa Alman farmakologlar tarafından ortaya atılan kan-beyin bariyeri fikri 1882'de Paul Ehrlich tarafından yapılan deneyle kanıtlanmıştır(27). Bu araştırmacı, hayvanlara i.v. yolla verilen asit vital boyaların bütün organları boyamasına karşın, beyni boyamadığını göstermiştir(95). Ancak subaraknoid boşluğa verilen boyanın beyni boyadığı görülmüştür(27).

Yapılan deneyler ve ultrastrüktürel araştırmalarla, beyin kapillerlerindeki endotel hücrelerinin sıkı bağlantılar (tight junction) yaptığı buradaki transport ve pinositoz olaylarının periferden daha az olduğu gösterilmiştir(91).

Kan-beyin bariyeri nöral homeostasisi korumak için gereklidir(8). Bir çok madde mol ağırlığı büyük olduğundan veya kan proteinlerine bağlandığından kan beyin bariyerini ya hiç aşamamakta ya da çok az aşmaktadır. Böylece beyinin ve beyin ekstrasellüler sıvısının bileşimi çeşitli iyonlar, proteinler, nörotransmitterler gibi maddelerin konsantrasyonları açısından sabit kalabilmektedir(87).

6. SOLUNUM REGÜLASYONUNDA YENİ GÖRÜŞLER

1970'li yıllarda Curt von Euler tarafından ortaya atılan "solunum jeneratör modeli"ne göre ritmik solunum, iki santral (nöral) mekanizma ile sağlanmaktadır(34,35,36). Bunlar, santral inspiratuar aktivite jeneratörü (Central Inspiratory Activity; CIA) ve inspirasyonu sona erdiren mekanizma (Inspiratory of Switch; IOS) olarak adlandırılmaktadır. Akciğerlerden, santral sinir sisteminden, periferik kimoreseptörlerden, solunum ve dolaşım sisteminin değişik bölgelerinden kalkan inhibitör veya eksitatör nitelikli impulslar, bu iki nöral mekanizmaya etki ederler (Şekil 4).



Şekil 4

Solunumun santral mekanizmalarının fonksiyonel organizasyonu(38)

Bu modele göre, akciğer gerim reseptörlerinden kalkan impulslar, solunum merkezindeki B nöron havuzuna ulaşmakta, bu arada A nöron havuzu veya CIA'nin de artan aktivitesi buna eklenerek B nöron havuzundaki nöronların faaliyeti artmaktadır. B nöron havuzundan kaynaklanan eksitator nitelikli impulslar C nöron havuzunun eksitabilitesini belirli bir eşik değere ulaştırır. C nöron havuzunun (IOS) etkisiyle CIA inhibe edilir ve inspirasyon durdurulur. Ayrıca bulber solunum merkezlerinden biri olan pnömotaksik merkezden IOS mekanizmasına ulaşan eksitator impulslar da inspirasyonun sona ermesine yardımcı olurlar(37,56,70,71).

Ekspirasyon başladıktan sonra da inspirasyon inhibe edilmeye devam eder, ancak ekspirasyon süresince inhibisyon azalır ve A nöron havuzundaki CIA, aktivite kazanarak inspirasyonu başlatır.

Her iki vagus kesilerek akciğer gerim reseptörlerinden gelen impulsların merkez sinir sistemine ulaşması önlenemez olursa, IOS mekanizmasının eşik değere ulaşması, CIA'nin daha yüksek amplitüde ulaşması ile ve daha uzun sürede olabilecektir. Bunun sonucu olarak da CIA'nin bir ölçüsü olan frenik sinir integre potansiyeli ve soluk hacmi artmış olacaktır(1, 21,36,37,50).

Ritmik solunumu sağlayan bu iki nöral mekanizmaya hipoksi, hiperkapni, hiperoksi, sıcaklık gibi faktörler etki eder.

Örneğin, P_aCO_2 'nin artışı ile CIA'nin bir ölçüsü olan frenik sinir integre potansiyelinin amplitüdünde ve IOS'in eşik değerinin bir ölçüsü olan soluk hacminde artış görülür(21,34,36,50).

Hipoksik gaz karışımı solunumu ile periferik kimoreseptörlerden gelen impulsların frekansı da artar. Bu da A nöron havuzuna kolaylaştırıcı etki yaparak CIA'nin artış hızını yükseltir ve böylece solunum frekansının artmasına neden olur(1,24,40,64,69,70,71,109).

Hiperokside, periferik kimoreseptörlerden gelen impulsların ortadan kalkması ile oluşan fizyolojik kimodenerjasyonda veya periferik kimoreseptörlerin denervasyonunda C nöron havuzunda kolaylaştırıcı etki ile CIA üzerine dolaylı bir inhibisyon olmaktadır. Bunun sonucu soluk frekansı azalmaktadır(70,85,86).

Sıcaklığın artışı ise CIA'nin yükseliş hızını arttırarak IOS mekanizmasının eşik değerini daha çabuk yükseltir, bu yolla soluk frekansı artar(22,36,37,86).

7. PERİFERİK BARORESEPTÖRLERİN VE KİMORESEPTÖRLERİN KAN BASINCI REGÜLASYONUNA ETKİLERİ

Arteriyel kan basıncının düzenlenmesinde etkili bir çok mekanizma vardır.

Organizmadaki ani kan basıncı değişmelerine karşı, birkaç saniye içinde nöral kaynaklı düzenleme mekanizmaları faaliyete geçerek, kan basıncı tekrar normal düzeye getirilir.

Arteria carotis comminis'in A.carotis interna ve A. carotis externaya çatallandığı bölgede yer alan sinus caroticus ve arcus aorta'da bulunan baroreseptörler kan basıncının hızlı düzenlenmesindeki en önemli yapılarıdır(63).

Özellikle sinus aorticus ve kısmen arcus aorta'daki mekanoreseptörler elastik arter duvarının gerilmesine karşı duyarlıdır(9,63). Bu baroreseptörlerden çıkan impulsların frekansı arteriyel basınç yükseldikçe, artar. Glomus aorticumdan çıkan impulslar N. Vagus içinde seyreden N.Aorticus (Cyon) siniri ve glomus caroticumdan çıkan impulslar N.Glossofaringicus içinde seyreden Hering siniri aracılığı ile santral sinir sistemine ulaşır.

Medula oblongatada biri depressör (kardio inhibitör merkez) diğeri pressör (kardio akselatör merkez) olmak üzere birbirine yakın ve sınırları belli iki merkez vardır(9,18).

Bu merkezlere en önemli etki baroreseptörlerden gelir(52). Bu impulslar, refleks yoldan N. Vagus aracılığı ile kalp üzerine etki ederek, kan basıncının düşmesine neden olurlar.

Eğer arteriyel basınç uzun süre yüksek kalacak olursa, impuls sayısı yavaşça normale döner, arteriyel baroreseptör-

ler yeni kan basıncına uyum sağlarlar ve uzun süreli kan basıncı düzenlenmesinde etkili olmazlar. Bu durumda renin-angiotensin, volüm reseptörleri, ADH gibi diğer mekanizmalar faaliyete geçer(9,18).

Periferik kimoreseptörler arteriyel O_2 basıncının azalması ve CO_2 basıncının artması ile uyarılarak kan basıncının çok az artmasına neden olmaktadır(74,108).



ARAŞTIRMANIN AMACI

Solunum regülasyonunda nöral ve hümorale sistemler birlikte rol almaktadırlar. Solunumun nöral yolla düzenlenmesinde nörotransmitterlerin rolü önemlidir. Bunların içinde dopaminin özel bir yeri vardır. Periferik kimoreseptörlerin bulunduğu glomus caroticum ve glomus aorticumda bol miktarda bulunduğu saptanan dopaminin, kimoreseptör hücreler üzerine inhibitör etki yaparak solunumu yavaşlattığı ileri sürülmektedir(60,73,89).

Bir grup deney hayvanında hava veya hipoksik gaz karışımları solunumu sırasında, dopaminin D₂ antagonistlerinden kan-beyin bariyerini geçemeyen domperidon, i.v. olarak vermek suretiyle periferik kimoreseptörlerin duyarlılığının nasıl değiştiği incelenecektir.

Ayrıca periferik kimoreseptörleri denerve grupta, hava ve hiperkapnik gaz karışımları solunumu sırasında, kan-beyin bariyerini geçebilen dopaminin D₂ antagonisti olan haloperidol, i.v. yolla verilerek merkez sinir sistemindeki dopaminin inhibitör etkisinin, santral kontrol mekanizmalar üzerine etkili olup olmadığı araştırılacaktır.

Bu amaçla her iki grupta da solunum parametreleri, santral inspiratuar aktiviteyi gösteren frenik sinir aksiyon ve integre potansiyelleri, arteriyel kan gazları ve sistemik kan basınçları kaydedilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. DENEY HAYVANLARI

Araştırmamızda ağırlıkları 1,6-3,8 kg arasında olan, 22 adet her iki cinsten kedi kullanıldı.

2. ANESTEZİ VE AMELİYAT TEKNİĞİ

Deney hayvanları, intraperitoneal olarak 25 mg/kg nembutal solüsyonu injekte edilerek anestezeye edildi. Sırtüstü yatırılan kedilerin önce sol V.femoralisine kateter takıldı, böylece deney süresince gerektiğinde ilave doz olarak 5-10 mg nembutal ve dopamin antagonistleri bu yolla, yaklaşık 1 dakikada yavaş enjeksiyonla verildi.

Sol A.femoralise takılan kateterden sistemik arteriyel kan basıncı kaydedildi ve kan gazlarının ölçümü için kan örnekleri alındı.

Boyun bölgesinde orta çizgiye yakın kaslar boylamasına bir kesitle ayrılarak, trakea bulundu ve kanüle edildi.

Sağ frenik sinir boyun bölgesinde bulundu. Mümkün olduğu kadar aşağıdan, zedelenmeden dokulardan ayrıldı ve distal ucundan kesildi. Stereomikroskop altında dokulardan iyice ayrılan sinirin kılıfı ince penslerle sıyrıldı. Bu şekilde

kılıfsız kalan sinir lifleri, ENG kaydı için hazırlanmış olan elektrod üzerine yerleştirildi.

Boyun bölgesinde oluşturulan havuzcuğa, içinden % 95 O₂ ve % 5 CO₂ gazları geçirilmiş, 37-38°C sıcaklıkta nötral parafin likit dolduruldu. Kılıfsız kalmış olan sinir lifi, eksitabilitesini kaybetmemesi için, üzerinde bulunduğu elektrod uçları ile birlikte bu sıvı havuzuna daldırıldı ve deney süresince burada tutuldu.

Kimodenerve grupta ise, boynun her iki tarafında A.ca-rotisin bifurkasyon bölgesi bulunarak çevre dokulardan izole edildi. Hering siniri, N.glossofaringicusa girdiği yerden kesildi. Glomus caroticus bölgesine, pensete sarılı pamuk ile bir kaç saniye süreyle, önce % 75 fenol sonra da alkol sürüldü. Bol fizyolojik serum ile yıkandı. Böylece karotis bölgesinin kimodenervasyonu tamamlandı.

Aortik kimoreseptörlerin denervasyonu için, yine her iki tarafta N.Vagusun içinden, N.laringicus superiyorun çıkış yerinin altından Cyon siniri bulunarak kesildi.

3. KAYIT TEKNİĞİ VE ÖLÇÜMLER

Frenik sinirden aksiyon potansiyeli kaydı (ENG) için 0,5 mm çapında, ince platin teller kullanıldı. Bakalit bir ara parçaya monte edilen tellerin uçları dışında kalan bölümleri insul-X ile kaplanarak izole edildi. Her deneyden önce elektrod uçları serum fizyolojik elektrolit ve gümüş anod kullanılarak 4-5 Volt doğru akım altında kutuplaşmaz yapıldı.

Kayıt için GRASS MODEL 7 poligraf kullanıldı. ENG için frenik sinirin üzerine konduğu elektrodun uçları preamplifier 7P3 ve integratör kanalına bağlandı. Deney hayvanı, ENG kaydının dış elektromagnetik alanlardan etkilenmemesi için top-

raklanmış Faraday kafesi içine kondu ve ayrıca değişik yerlerinden topraklandı.

Deney hayvanlarının soluk frekansları, trakeal kanül ucuna takılmış olan inspirasyon-ekspirasyon ventili aracılığıyla yazdırıldı. Ekspirasyon havası ventilden Model PT5 volumetrik basınç transdüserine verilerek, transdüser poligrafın preamplifier 7P1 kanalına bağlandı. Bu yolla soluk havasının akış hızı ve soluk hacmi poligrafa yazdırıldı.

Sol A.femoralise takılmış olan kateter, Statham model P23 basınç transdüserine bağlandı. Basınç transdüserinin çıkışı poligrafın 7P1 kanalı aracılığı ile kaydedildi.

Kaydedilen traselerin bir örneği Şekil 5'de görülmektedir.

4. DENEY FAZLARI

Ameliyat ve kayıt işlemleri hazırlandıktan sonra deney hayvanlarına;

Kontrol grupta domperidon injeksiyonundan önce ve sonra

15 dakika hava (Normoksik faz) ve

5 dakika % 8 O₂-N₂ (Hipoksik faz) gaz karışımları solutuldu.

Kimodenerve grupta haloperidol injeksiyonundan önce ve sonra

15 dakika hava (Normoksik faz) ve

5 dakika % 7,18 CO₂-Hava (Hiperkapnik faz) gaz karışımları solutuldu.

Her deney fazının son 1 dakikası içinde, sol A. femoralise takılmış olan kateterin musluğundan alınan kan örneklerinin p_aO₂, p_aCO₂ ve pH değerleri derhal AVL Gas Check type 937 gaz analizöründe ölçüldü.

5. BULGULARI DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ

Her deney fazında ölçülen soluk frekanslarının, soluk hacimlerinin, solunum dakika hacimlerinin, frenik sinir aksiyon ve integre potansiyellerine ait amplitüdlerin, volley sürelerinin, volley interval sürelerinin, sistemik arteriyel kan basınçlarının, arteriyel kan PO_2 , pCO_2 ve pH değerlerinin aritmetik ortalamaları

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} \quad \text{formülüne ve}$$

standart sapmaları

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n}} \quad \text{formülüne göre hesaplandı.}$$

Bu ortalama değerler ve standart sapmalar;

Domperidon deneylerinde:

- a) Domperidon injeksiyonundan önce normoksi ile hipoksi (N→H);
- b) Domperidon injeksiyonundan sonra normoksi ile hipoksi (D+N→D+H);
- c) Domperidon injeksiyonundan önce normoksi ile domperidon injeksiyonundan sonra normoksi (N→D+N);
- d) Domperidon injeksiyonundan önce hipoksi ile domperidon injeksiyonundan sonra hipoksi (H→D+H) ve
- e) Domperidon injeksiyonundan önce normoksi ile domperidon injeksiyonundan sonra hipoksi (N→D+H), olmak üzere eşlendirildi.

Haloperidol deneylerinde:

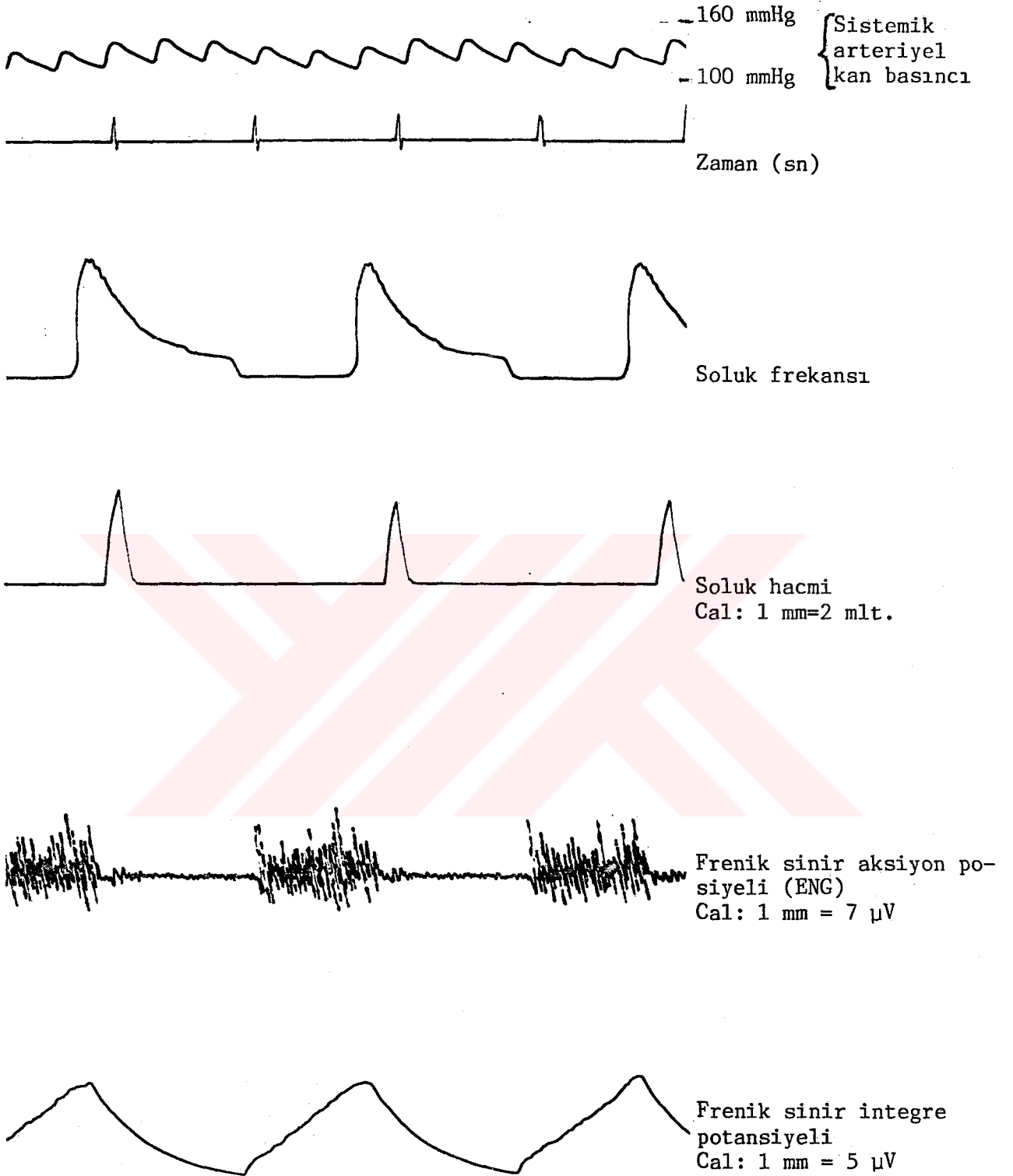
- a) Haloperidol injeksiyonundan önce normoksi ile hiperkapni (N→Hk);
- b) Haloperidol injeksiyonundan sonra normoksi ile hiperkapni, (Ha+N→Ha+Hk);
- c) Haloperidol injeksiyonundan önce normoksi ile haloperidol injeksiyonundan sonra normoksi (N→Ha+N);
- d) Haloperidol injeksiyonundan önce hiperkapni ile haloperidol injeksiyonundan sonra hiperkapni (Hk→Ha+Hk) ve
- e) Haloperidol injeksiyonundan önce normoksi ile haloperidol injeksiyonundan sonra hiperkapni (N→Ha+Hk), olmak üzere eşlendirildi.

(n) denek sayısına göre eşlendirilmiş dizilerin farkları (d_i), bunların ortalamaları (\bar{d}); standart sapmaları (SD) STANDART HATALARI (SE), farkların % dağılımları ve "t" tablosuna göre farkların anlamlılıkları saptandı. Bunlar için aşağıdaki formüller kullanıldı.

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (d_i - \bar{d})^2}{n-1}} \quad SE = \frac{SD}{\sqrt{n}} \quad t = \sqrt{\frac{\bar{d} \cdot n}{SD}}$$

"t" ve (n) değerlerine göre p (probabilite) nin aldığı değerler "t" çizelgesinden okundu(28,98). $p > 0,05$ ise farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı; $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**) veya $p < 0,001$ (***) ise farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

Ayrıca farklar, eşlendirilmiş diziler için nonparametrik WILCOXON "T" testi ile de değerlendirilerek kontrol edildi(98).



Şekil 5

Poligraf ile çeşitli parametrelere ait traselerin biraraya yazdırılması ve kalibrasyonları

B U L G U L A R

1. DOMPERİDON İNJEKSİYONUNDAN ÖNCE VE SONRA KONTROL GRUPTA HAVA VE HİPOKSİK FAZLARDA, ÇEŞİTLİ PARAMETRELERDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Kontrol kedilere 15 dakika normoksik ve 5 dakika hipoksik gaz karışımları solutulduktan ve kayıtlar yapıldıktan sonra 1 mg/kg domperidon, i.v. yolla yaklaşık 1 dakikada ve yavaş injekte edilerek yine aynı sürelerde normoksik ve hipoksik gaz karışımları solutulmuştur. Belirtilen bu fazlara ait ölçülen değerler aşağıda verilmiştir.

1.1. SOLUNUM PARAMETRELERİ

Domperidon injeksiyonundan önce volley süreleri, normoksik fazda $1,24 \pm 0,25$ sn'den, hipoksik fazda $1,14 \pm 0,22$ sn'ye anlamlı ($p < 0,001$) olarak kısalmıştır. Domperidon injeksiyonundan sonra normoksik fazda $1,09 \pm 0,2$ sn olan bu süre hipoksik gaz karışımı solutulması sırasında yine anlamlı ($p < 0,001$) olarak kısalmış ve $0,99 \pm 0,26$ sn olmuştur.

Domperidon injeksiyonundan önceki normoksik faz ile injeksiyondan sonraki hipoksik fazların karşılaştırılmasında bu süre çok daha fazla ve anlamlı ($p < 0,001$) olarak kısalmıştır (Tablo 1, Grafik 1).

Ekspirasyon süresine uyan volley interval süreleri domperidon injeksiyonundan önce normoksik fazda $1,11 \pm 0,24$ sn' den hipoksik fazda $0,94 \pm 0,22$ sn'ye ve domperidon injeksiyonundan sonra normoksik fazda $0,92 \pm 0,25$ sn'den hipoksik fazda $0,77 \pm 0,21$ sn'ye azalmıştır. Azalmalar istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0,001$) bulunmuştur.

Ayrıca kontrol kedilere hava solutulması sırasındaki volley interval süresine göre domperidon injeksiyonundan sonra hipoksik fazdaki volley interval süresi daha fazla kısalmış ve bu da anlamlı ($p < 0,001$) bulunmuştur (Tablo 1, Grafik 2).

Dakikadaki soluk sayısı kontrol kedilere hava solutulduğunda ortalama $27,4 \pm 5,1$ ve hipoksik gaz karışımı solutulduğunda $29,7 \pm 5,9$ olarak; domperidon injeksiyonundan sonra ise hava fazında $33,3 \pm 6,9$ ve hipoksik fazda $35,8 \pm 7,0$ olarak bulunmuştur. Normoksik ve hipoksik fazların karşılaştırılmalarında gerek domperidon injeksiyonundan önceki gerekse sonraki gruplarda soluk frekanslarındaki artmalar anlamlıdır ($p < 0,001$).

Kontrol gruptaki normoksik faza göre domperidon injeksiyonundan sonraki hipoksik fazda frekans artışı ise daha şiddetli ve anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 1, Grafik 3).

Gerek domperidon injeksiyonundan önceki ve sonraki hava fazlarının, gerekse hipoksik fazların karşılaştırılmalarında domperidon injeksiyonu ile volley sürelerinin ve volley interval sürelerinin daha da kısaldığı buna bağlı olarak da soluk frekansının arttığı gözlenmiş ve bu değişmeler istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) bulunmuştur.

Kontrol hayvanlarda normoksik gaz karışımı solunumu sırasında soluk hacmi ortalama $21,6 \pm 8,4$ mlt'den hipoksik gaz karışımı solunumu sırasında $33,9 \pm 12,7$ mlt'ye anlamlı olarak

($p < 0,001$) artmıştır. Domperidon injeksiyonundan sonra ise normoksik fazda $26,5 \pm 12,6$ mlt olan soluk hacmi hipoksik fazda $37,2 \pm 15,6$ mlt'ye yükselmiş ve $p < 0,01$ için anlamlı bulunmuştur.

Domperidon injeksiyonundan önceki ve sonraki gruplar karşılaştırıldığında, normoksik fazlar arasındaki ve hipoksik fazlar arasındaki soluk hacmi artışları ise daha az ve istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Kontrol gruptaki hava fazına göre domperidon injeksiyonundan sonraki hipoksik fazdaki soluk hacmi artışı daha çok ve anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 1, Grafik 4).

Domperidon injeksiyonundan önce, normoksik fazda solunum dakika hacmi $636,1 \pm 366,2$ mlt'den hipoksik fazda $998,6 \pm 413,9$ mlt'ye, sonra ise normoksik fazda $889,6 \pm 478,0$ mlt'den hipoksik fazda $1271,0 \pm 522,1$ mlt'ye anlamlı ($p < 0,001$) olarak artmıştır.

Hem domperidon öncesi hem de domperidon sonrası gruplarda normoksik ve hipoksik fazlar karşılaştırıldığında solunum dakika hacmi artışları anlamlı ($p < 0,01$) bulunmuştur.

Ayrıca domperidon injeksiyonundan önceki normoksik faza göre domperidon injeksiyonundan sonraki hipoksik fazda solunum dakika hacmi artışı daha fazla ve anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 1, Grafik 5).

Kontrol kedilere hava solutulması sırasında kaydedilen frenik sinir aksiyon potansiyeli ortalama olarak $67,0 \pm 21,1$ μV 'dan hipoksik fazda anlamlı ($p < 0,001$) bir artışla $83,0 \pm 25,2$ μV 'a yükselmiştir. Domperidon injeksiyonundan sonraki grupta ise bu değer normoksik fazda $74,1 \pm 20,7$ μV 'dan hipoksik fazda $89,2 \pm 26,4$ μV 'a artmıştır, bu artış da $p < 0,01$ için anlamlıdır.

Domperidon injeksiyonundan önceki normoksik faz ile domperidon injeksiyonundan sonraki hipoksik fazların karşılaştırılmasındaki potansiyel artışı anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 1, Grafik 6).

Domperidon injeksiyonundan önce hava solutulması sırasında frenik sinir integre potansiyelleri ortalama $62,0 \pm 21,5$ μV iken hipoksik gaz karışımı solutulması sırasında anlamlı ($p < 0,001$) bir artışla $83,5 \pm 25,2$ μV 'a yükselmiştir. Domperidon injeksiyonundan sonra ise hava fazında $69,5 \pm 27,2$ μV iken hipoksik fazda anlamlı ($p < 0,01$) bir artışla $86,5 \pm 26,0$ μV olmuştur.

Kontrol gruptaki hava fazı ile domperidon injeksiyonundan sonraki hipoksik fazın karşılaştırılmasında frenik sinir integre potansiyelindeki artış anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 1, Grafik 7).

Kontrol gruptaki hava fazı ile domperidon injeksiyonundan sonraki hava fazının ve domperidon injeksiyonundan önceki hipoksik faz ile sonraki hipoksik fazın karşılaştırılmalarında frenik sinir integre ve aksiyon potansiyelleri arasındaki küçük artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

1.2. ARTERİYEL KAN GAZLARI

Domperidon injeksiyonundan önce, normoksik gaz karışımı solutulan kedilerde arteriyel kan pO_2 basınçları ortalama $114,6 \pm 18,9$ mmHg olarak bulunmuş, hipoksik gaz karışımı solutulması sırasında anlamlı ($p < 0,001$) bir azalma ile $67,6 \pm 27,1$ mmHg'ya düşmüştür. Domperidon injeksiyonundan sonra bu değer normoksik fazda $117,2 \pm 17,1$ mmHg'dan hipoksik fazda yine anlamlı ($p < 0,001$) bir azalma ile $68,8 \pm 22,9$ mmHg'ya inmiştir.

Hem domperidon injeksiyonundan önceki normoksik faz ile sonraki normoksik fazın, hem de domperidon injeksiyonundan önceki hipoksik faz ile sonraki hipoksik fazın karşılaştırılmalarında arteriyel kan pO_2 basınçları çok az artmış ve artışlar anlamlı bulunmamıştır.

Domperidon injeksiyonundan önce hava solutulan kedilerin P_aO_2 değerleri, domperidon injeksiyonundan sonra hipoksi solutulan kedilerle karşılaştırıldığında ise azalma anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 1, Grafik 8).

Kontrol kedilerin normoksik gaz karışımı soluması sırasında ölçülen arteriyel kan parsiyel CO_2 basınçlarının ortalama değerleri $40,9 \pm 2,7$ mmHg'dan hipoksik gaz karışımı solutulmasında $38,9 \pm 2,2$ mmHg'ya düşmüştür. Domperidon injeksiyonundan sonra normoksik gaz karışımı solutulan kedilerde ise bu değer $38,6 \pm 2,3$ mmHg'dan hipoksi fazında yine azalarak $36,5 \pm 2,8$ mmHg'ya düşmüştür. Her iki azalma da $p < 0,05$ için anlamlıdır.

Kontrol grupta normoksik gaz karışımı soluyan kedilerin arteriyel CO_2 basınçları ile domperidon injeksiyonundan sonra hipoksik gaz karışımı soluyan kedilerin bu değerleri karşılaştırıldığında azalmanın $p < 0,05$ için anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo 1, Grafik 9).

Arteriyel kan pH değerleri ortalama olarak domperidon injeksiyonundan önce hava fazında $7,36 \pm 0,07$ iken hipoksik fazda $7,39 \pm 0,06$ 'ya çıkmıştır. Domperidon injeksiyonundan sonra ise bu değer hava fazında $7,37 \pm 0,06$ dan hipoksik fazda $7,40 \pm 0,05$ e çıkmıştır. Her iki artma da $p < 0,05$ için anlamlıdır.

Domperidon injeksiyonundan önceki normoksik fazla sonraki hipoksik faz arasındaki pH değerleri karşılaştırıldığında artışlar yine anlamlı ($p < 0,05$) bulunmuştur (Tablo 1, Grafik 10).

Ancak domperidon injeksiyonundan önceki normoksik faz ile sonraki normoksik faz ve domperidon injeksiyonundan önceki hipoksik faz ile sonraki hipoksik fazların karşılaştırılmalarında p_aCO_2 artmaları ve pH azalmaları istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

1.3. SİSTEMİK ARTERİYEL KAN BASINÇLARI

Domperidon injeksiyonundan önce hava fazında ölçülen sistolik arteriyel kan basıncı ortalaması $147,0 \pm 22,5$ mmHg'dan hipoksik gaz karışımı solutulmasında $151,0 \pm 23,7$ mmHg'ya yükselmiştir. Domperidon injeksiyonundan sonra ise hava fazında $143,5 \pm 20,4$ mmHg olan bu değer hipoksik fazda $147,2 \pm 22,8$ mmHg olarak bulunmuştur. Bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

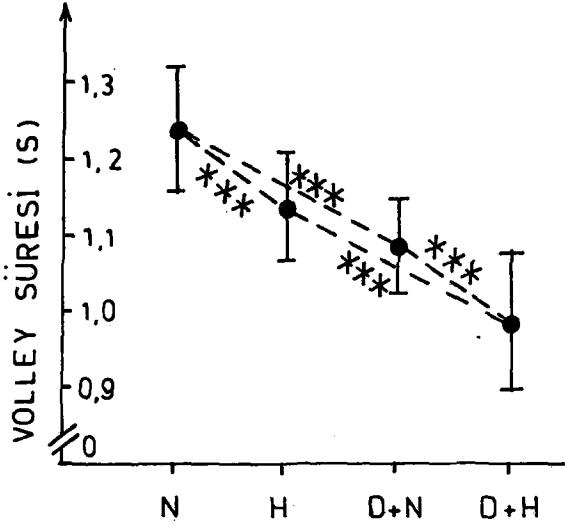
Gerek domperidon injeksiyonundan önceki ve sonraki hava fazlarının gerekse hipoksik fazların karşılaştırılmalarında arteriyel kan basınçlarının azalmaları istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Kontrol gruptaki hayvanların hava fazına göre domperidon injeksiyonundan sonraki hipoksik fazın karşılaştırılmasında meydana gelen artış da anlamlı değildir (Tablo 1, Grafik 11).

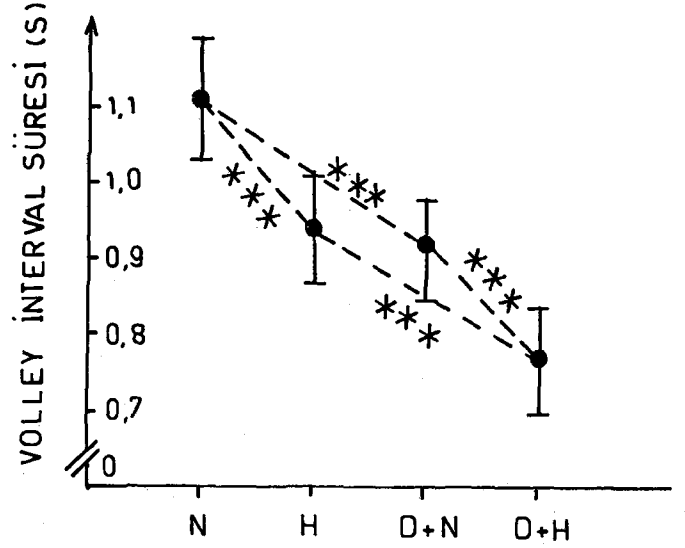
TABLO 1

Domperidon injeksiyonundan önce normoksik (N) ve hipoksik (H); domperidon injeksiyonundan sonra normoksik (D+N) ve hipoksik (D+H), gaz karışımları solutulması sırasında ölçülen değerlerin ortalama ve standart sapmaları (M±SD), standart hataları (SE) ve belirtilen fazlar arasındaki farkların % dağılımları

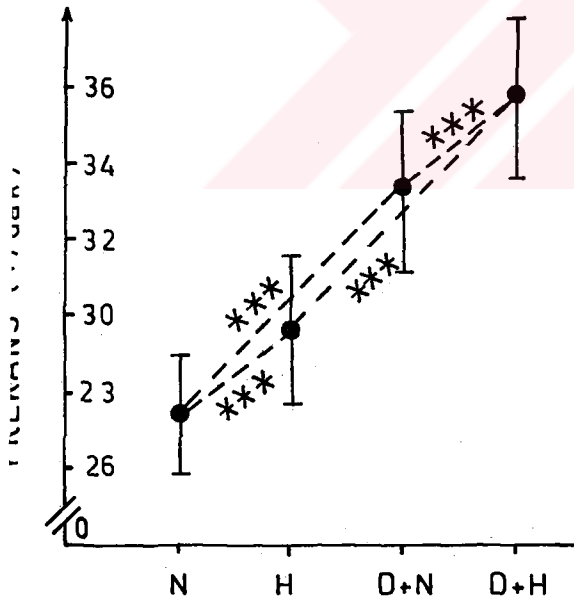
ÖLÇÜLEN DEĞERLER	DENEY FAZLARI								FAZLAR ARASINDAKİ FARKLARIN % DAĞILIMLARI				
	NORMOKSİ		HİPOKSİ		D+N		D+H		N>H	D+N>D+H	N>D+N	H>D+H	N>D+H
	M±SD	SE	M±SD	SE	M±SD	SE	M±SD	SE	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD
VOLLEY SÜRELERİ (saniye)	1,24±0,25	0,08	1,14±0,22	0,07	1,09±0,20	0,06	0,99±0,26	0,09	-11,5±4,9 ***	-11,1±4,2 ***	-14,2±5,5 ***	-13,1±6,5 ***	-19,7±6,2 ***
VOLLEY İNTERVAL SÜRELERİ (saniye)	1,11±0,24	0,08	0,94±0,22	0,07	0,92±0,25	0,08	0,77±0,21	0,07	-16,3±4,8 ***	-19,2±11,6 ***	-18,4±9,9 ***	-19,3±13,0 ***	-30,9±10,5 ***
SOLUK FREKANSLARI (1/dak)	27,4±5,1	1,6	29,7±5,9	1,9	33,3±6,9	2,1	35,8±7,0	2,2	+12,3±4,8 ***	+11,5±4,5 ***	+18,4±6,7 ***	+18,6±9,4 ***	+28,1±8,1 ***
SOLUK HACİMLERİ (mlt)	21,6±8,4	2,7	33,9±12,7	3,9	26,5±12,6	3,9	37,2±15,6	4,9	+34,1±20,2 ***	+26,9±17,8 **	+9,8±18,4	+8,3±11,3	+52,6±39,4 ***
SOLUNUM DAKİKA HACİMLERİ (mlt/dak)	636,1±366,2	115	998,6±413,9	130	889,6±478,0	151	1271,0±522,1	165	+59,1±57,7 ***	+32,3±14,5 ***	+26,4±23,8 **	+24,1±21,9 **	+89,8±53,3 ***
FRENİK SINIR AKSIYON POTANSİYELLERİ (µV)	67,0±21,1	6,7	83,0±25,2	7,9	74,1±20,7	6,5	89,2±26,4	8,3	+25,8±17,9 ***	+15,8±10,9 **	+10,6±15,9	+8,3±15,4	+35,6±25,4 ***
FRENİK SINIR İNTEGRE POTANSİYELLERİ (µV)	62,0±21,5	6,8	83,5±25,2	6,8	69,5±27,2	8,6	86,5±26,0	8,2	+34,6±20,4 ***	+20,2±17,2 **	+21,1±12,2	+9,9±13,9	+47,6±25,5 ***
ARTERİYEL KAN PARSİYEL O ₂ BASINÇLARI (mmHg)	114,6±18,9	6,0	67,6±27,1	8,6	117,2±17,1	5,5	68,8±22,9	7,2	-41,2±21,3 ***	-42,2±27,4 ***	+3,5±5,9	+6,9±7,4	-38,7±19,3 ***
ARTERİYEL KAN PARSİYEL CO ₂ BASINÇLARI (mmHg)	40,9±2,7	0,8	38,9±2,2	0,7	38,6±2,3	0,7	36,5±2,8	0,9	-9,4±8,0 *	-10,9±10,4 *	-6,6±11,3	-5,7±15,2	-14,0±12,7 *
ARTERİYEL KAN pH DEĞERLERİ	7,36±0,07	0,02	7,39±0,06	0,02	7,37±0,06	0,02	7,40±0,05	0,02	+3,6±3,0 *	+4,2±4,0 *	+1,4±3,1	+2,0±2,9	+5,6±5,4 *
SİSTEMİK ARTERİYEL KAN BASINÇLARI (mmHg)	147,0±22,5	7,1	151,0±23,7	7,4	143,5±20,4	6,5	147,2±22,8	7,2	+2,67±4,5	+2,23±4,3	-2,11±8,7	-2,47±6,4	+0,28±9,8



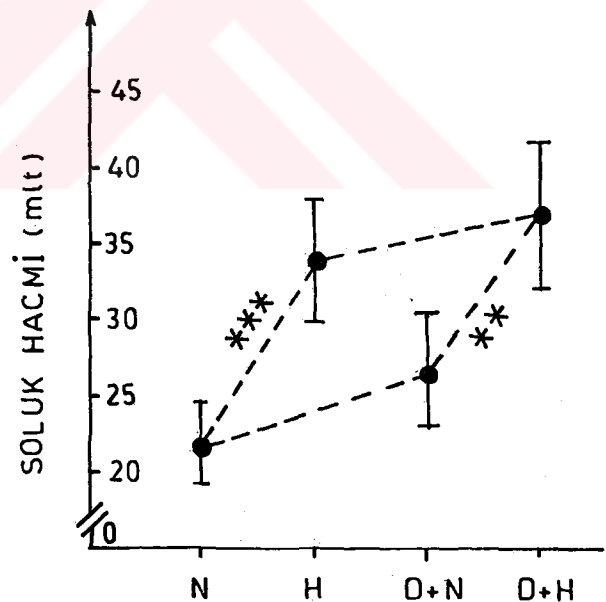
GRAFİK:1



GRAFİK:2



GRAFİK:3

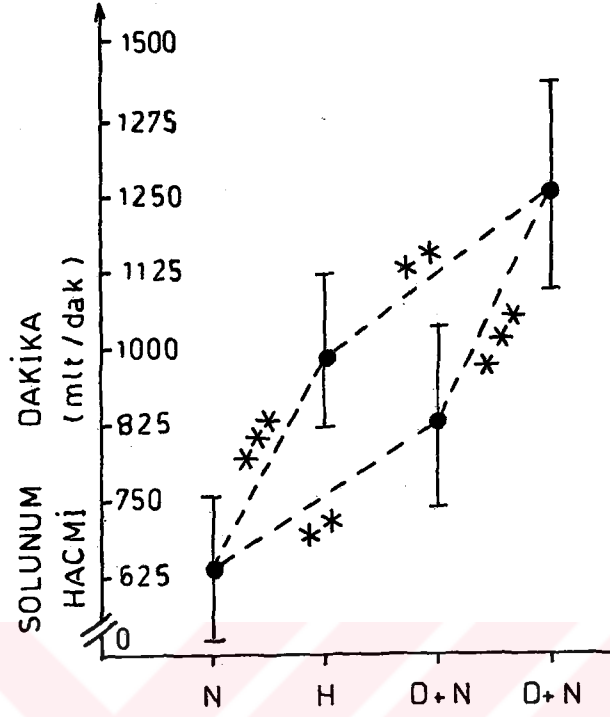


GRAFİK:4

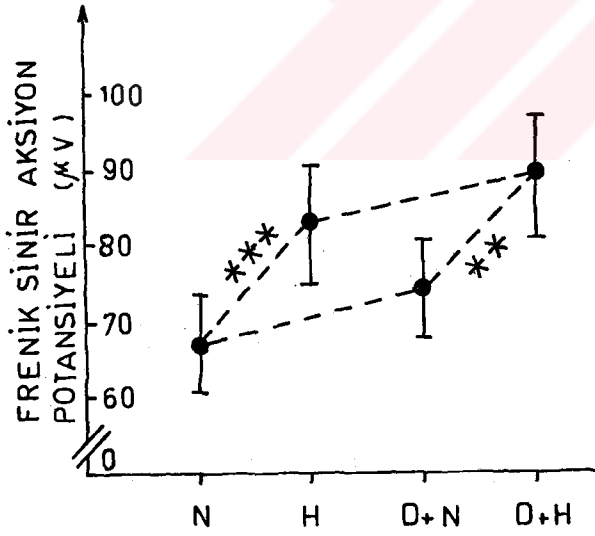
Domperidon injeksiyonundan önce normoksik (N) ve hipoksik (H); domperidon injeksiyonundan sonra normoksik (D+N) ve hipoksik (D+H) gaz karışımları solutulması sırasındaki volley sürelerinin (Grafik 1), volley interval sürelerinin (Grafik 2), soluk frekanslarının, (Grafik 3) ve soluk hacimlerinin (Grafik 4) karşılaştırılması

(●) işareti ortalama (M) değerleri, dikey çizgiler ortalamanın standart hatasını (SE), (*) işareti, fazlar arasındaki anlamlılık derecesini göstermektedir

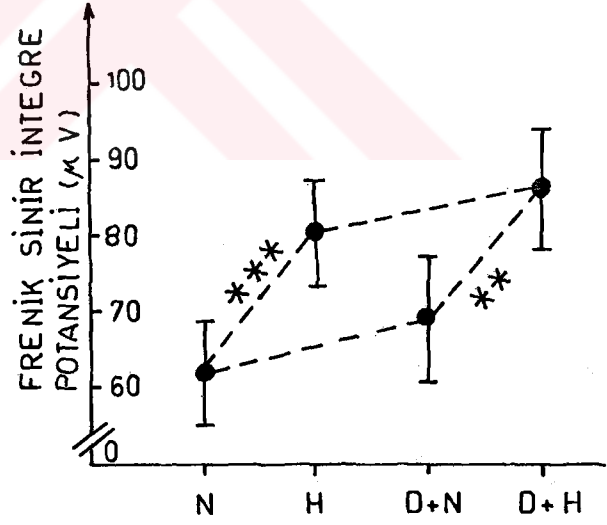
(*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$



GRAFİK: 5



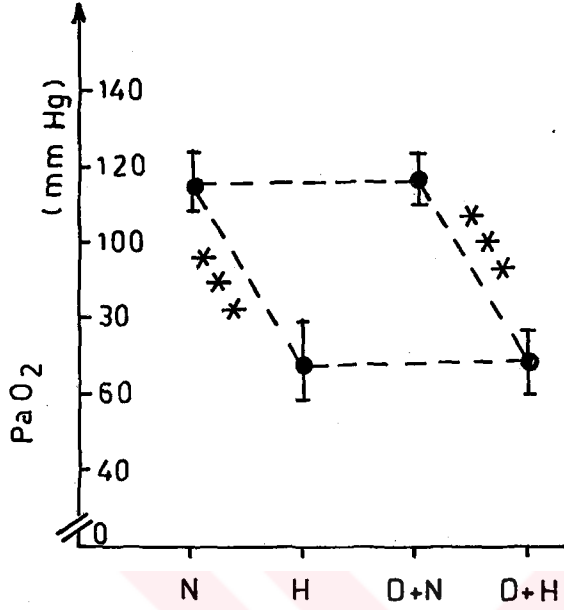
GRAFİK: 6



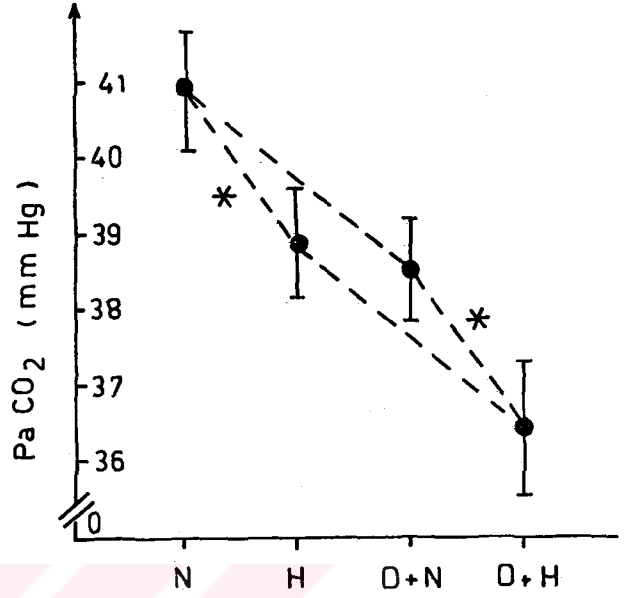
GRAFİK: 7

Domperidon injeksiyonundan önce normoksik (N) ve hipoksik (H); domperidon injeksiyonundan sonra normoksik (D+N) ve hipoksik (D+H) gaz karışımları solutulması sırasındaki solunum dakika hacimlerinin (Grafik 5), frenik sinir aksiyon potansiyellerinin (Grafik 6) ve frenik sinir integre potansiyellerinin (Grafik 7) karşılaştırılması

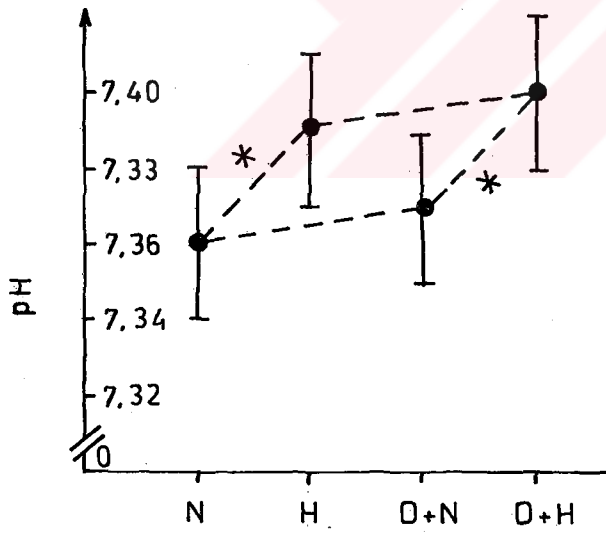
(●) işareti ortalama (M) değerleri, dikey çizgiler ortalamanın standart hatasını (SE), (*) işareti, fazlar arasındaki anlamlılık derecesini göstermektedir
(*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$



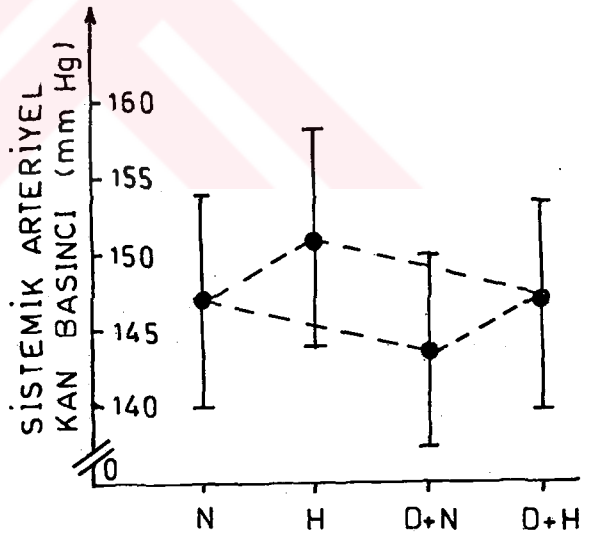
GRAFİK:8



GRAFİK:9



GRAFİK:10



GRAFİK:11

Domperidon injeksiyonundan önce normoksik (N) ve hipoksik (H); domperidon injeksiyonundan sonra normoksik (D+N) ve hipoksik (D+H) gaz karışımları solutulması sırasındaki arteriyel kan parsiyel O₂ basınçlarının (Grafik 8), arteriyel kan parsiyel CO₂ basınçlarının (Grafik 9), arteriyel kan pH değerleri (Grafik 10) ve sistemik arteriyel kan basınçlarının (Grafik 11) karşılaştırılması

(●) işareti ortalama (M) değerleri; dikey çizgiler ortalamanın standart hatasını (SE); (*) işareti, fazlar arasındaki anlamlılık derecesini göstermektedir

(*) p<0,05; (**) p<0,01; (***) p<0,001

2. HALOPERİDOL İNJEKSİYONUNDAN ÖNCE VE SONRA KİMODENERVE GRUPTA HAVA VE HİPERKAPNİK FAZLARDA, ÇEŞİTLİ PARAMETRELERDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Kimodenerve kedilere 15 dakika normoksik ve 5 dakika hiperkapnik gaz karışımları solutularak kayıtlar yapıldıktan sonra, 0,1 mg/kg haloperidol i.v. yolla yaklaşık 1 dakikada yavaş olarak injekte edildi, yine aynı sürelerde normoksik ve hiperkapnik gaz karışımları solutuldu. Belirtilen bu fazlara ait ölçülen değerler aşağıda verilmektedir.

2.1. SOLUNUM PARAMETRELERİ

Kimodenerve kedilerde haloperidol injeksiyonundan önce inspirasyon süresine uyan volley süreleri, normoksik fazda $1,13 \pm 0,51$ sn'den, hiperkapnik fazda $0,86 \pm 0,41$ sn'ye anlamlı ($p < 0,05$) olarak kısalmıştır. haloperidol injeksiyonundan sonra ise; normoksik fazda $1,36 \pm 0,54$ sn olan bu süre hiperkapnik gaz karışımı solutulması sırasında yine anlamlı ($p < 0,01$) olarak kısalmış ve $1,12 \pm 0,68$ sn olmuştur.

Hava solutulması sırasındaki volley süresine göre haloperidol injeksiyonundan sonra hiperkapnik gaz karışımı solutulması sırasındaki volley süresi daha kısadır, ancak buradaki azalma anlamlı bulunamamıştır (Tablo 2, Grafik 12).

Ekspirasyon süresine uyan volley interval süreleri, haloperidol injeksiyonundan önce normoksik fazda $1,21 \pm 0,35$ sn'den hiperkapnik fazda $1,11 \pm 0,36$ sn'ye anlamlı ($p < 0,05$) olarak azalırken, haloperidol injeksiyonundan sonra normoksik fazda $1,42 \pm 0,48$ sn'den hiperkapnik fazda $1,18 \pm 0,45$ sn'ye yine anlamlı ($p < 0,01$) olarak azalmıştır.

Haloperidol injeksiyonundan önceki normoksik faz ile sonraki hiperkapnik fazın karşılaştırılmasında bu süre çok

az kısalmış ancak anlamlı bulunamamıştır (Tablo 2, Grafik 13).

Dakikadaki soluk sayısı hava solutulduğunda ortalama $26,1 \pm 11,5$ ve hiperkapnik gaz karışımı solutulduğunda $31,6 \pm 10,6$ olarak, haloperidol injeksiyonundan sonra ise hava fazında $22,3 \pm 10,8$ ve hiperkapnik fazda $27,1 \pm 11,5$ olarak bulunmuştur. Normoksik ve hiperkapnik fazların karşılaştırılmasında soluk frekansları, haloperidol injeksiyonundan önce $p < 0,05$ için, haloperidol injeksiyonundan sonra ise $p < 0,01$ için anlamlı bulunmuştur.

Haloperidol injeksiyonundan önceki normoksik faz ile haloperidol injeksiyonundan sonraki hiperkapnik fazın karşılaştırılmasındaki soluk frekansının artışı ise çok az ve istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 2, Grafik 14).

Hem haloperidol injeksiyonundan önceki ve sonraki hava fazlarının, hem de hiperkapnik fazların karşılaştırılmalarında haloperidol injeksiyonunun etkisi ile volley süreleri ve volley interval süreleri çok az artmış, bunlara bağlı olarak da soluk frekansı biraz azalmıştır. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Normoksik gaz karışımı solunumu sırasındaki soluk hacmi ortalama $23,0 \pm 11,6$ mlt'den hiperkapnik gaz karışımı solunumu sırasında $51,9 \pm 21,3$ mlt'ye, haloperidol injeksiyonundan sonra ise normoksik fazda $19,4 \pm 10,4$ mlt olan soluk hacmi hiperkapnik fazda $42,9 \pm 22,2$ mlt'ye anlamlı ($p < 0,001$) olarak artmıştır.

Haloperidol injeksiyonundan önceki ve sonraki gruplar karşılaştırıldığında, hem normoksik fazdaki hem de hiperkapnik fazdaki soluk hacmi azalmaları daha az ve istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Haloperidol injeksiyonundan önceki hava fazı ile haloperidol injeksiyonundan sonraki hiperkapnik fazın karşılaştırılmasında soluk hacmi artışı ise anlamlı ($p < 0,001$) olarak bulunmuştur (Tablo 2, Grafik 15).

Haloperidol injeksiyonundan önce, normoksik fazda dakikadaki soluk hacmi $782,4 \pm 513,1$ ml'ten hiperkapnik fazda $2006,9 \pm 831,9$ ml'te ve haloperidol injeksiyonundan sonra normoksik fazda $581,8 \pm 368,5$ ml olan solunum dakika hacmi hiperkapnik fazda $1620,1 \pm 713,3$ ml'te anlamlı ($p < 0,001$) olarak artmıştır.

Hem haloperidol injeksiyonundan önceki hem de sonraki gruplarda normoksik fazlar karşılaştırıldığında solunum dakika hacmindeki azalmalar, ayrıca bu gruplarda hiperkapnik fazlar arasındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,01$).

Haloperidol injeksiyonundan önceki normoksik ve haloperidol injeksiyonundan sonraki hiperkapnik fazlar arasındaki solunum dakika hacmi artışı ise anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 2, Grafik 16).

Deney hayvanlarına, haloperidol injeksiyonundan önce normoksik gaz solutulması sırasında kaydedilen frenik sinir aksiyon potansiyeli, ortalama olarak $67,1 \pm 29,3$ μV 'dan hiperkapnik fazda $95,0 \pm 31,0$ μV 'a yükselmiştir. Haloperidol injeksiyonundan sonraki grupta ise bu değer, normoksik fazda $66,6 \pm 30,8$ μV 'dan hiperkapnik fazda $91,4 \pm 35,9$ μV 'a yükselmiştir. Bu artışlar $p < 0,001$ için anlamlıdır.

Haloperidol injeksiyonundan önceki normoksik faz ile haloperidol injeksiyonundan sonraki hiperkapnik faz arasındaki karşılaştırmada frenik sinir aksiyon potansiyeli artışı da anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 2, Grafik 17).

Haloperidol injeksiyonundan önce normoksik fazda frenik sinir integre potansiyelleri ortalama $95,7 \pm 22,3 \mu V$ iken hiperkapnik gaz karışımı solutulması sırasında anlamlı ($p < 0,001$) bir artışla $127,9 \pm 31,2 \mu V$ 'a yükselmiştir. Haloperidol injeksiyonundan sonra ise normoksik fazda $92,9 \pm 38,9 \mu V$ iken hiperkapnik fazda anlamlı ($p < 0,001$) bir artışla $117,1 \pm 39,6 \mu V$ olmuştur.

Hava fazı ile haloperidol injeksiyonundan sonraki hiperkapnik fazdaki frenik sinir integre potansiyellerinin karşılaştırılmasında bulunan, artış anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 2, Grafik 18).

Hem haloperidol injeksiyonundan önceki ve sonraki normoksik fazların hem de hiperkapnik fazların karşılaştırılmalarında haloperidol injeksiyonunun etkisi ile frenik sinir aksiyon ve integre potansiyellerindeki azalmalar çok az ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

2.2. ARTERİYEL KAN GAZLARI

Haloperidol injeksiyonundan önce normoksik gaz karışımı solutulan kedilerde arteriyel kan pO_2 basınçlarının ortalama değeri $110,7 \pm 8,8$ mmHg'dan hiperkapnik gaz karışımı solutulması sırasında anlamlı ($p < 0,001$) bir artış ile $132,3 \pm 9,8$ mmHg'ya çıkmıştır. Haloperidol injeksiyonundan sonra bu değer normoksik fazda $96,1 \pm 13,1$ mmHg'dan hiperkapnik fazda yine anlamlı ($p < 0,001$) bir artış ile $121,1 \pm 10,7$ mmHg'ya yükselmiştir.

Hem haloperidol injeksiyonundan önceki normoksik faz ile sonraki normoksik fazın, hem de haloperidol injeksiyonundan önceki hiperkapnik faz ile sonraki hiperkapnik fazın karşılaştırılmalarında, arteriyel kan pO_2 basınçlarında anlamlı ($p < 0,001$) azalmalar hesaplanmıştır.

Haloperidol injeksiyonundan önce hava solutulan kedilerin bu değerleri haloperidol injeksiyonundan sonra hiperkapnik gaz solutulanlarla karşılaştırıldığında ise artış az ancak anlamlı ($p < 0,01$) bulunmuştur (Tablo 2, Grafik 19).

Kimodenerve kedilerin normoksik gaz karışımı soluması sırasında ölçülen arteriyel kan parsiyel CO_2 basınçlarının ortalama değerleri $35,2 \pm 8,6$ mmHg'dan hiperkapnik gaz karışımı solutulmasında $52,5 \pm 9,9$ mmHg'ya çıkmıştır. Haloperidol injeksiyonundan sonra normoksik gaz karışımı solutulan kedilerde ise bu değer $43,9 \pm 9,6$ mmHg'dan hiperkapnik gaz karışımı solutulması sonunda yine artarak $64,4 \pm 10,5$ mmHg olmuştur. Her iki artma da $p < 0,001$ için anlamlıdır.

Normoksik gaz karışımı soluyan kedilerin arteriyel pCO_2 basınçları ile haloperidol injeksiyonundan sonra hiperkapnik gaz karışımı soluyan kedilerin $P_a CO_2$ değerleri karşılaştırıldığında artmanın anlamlı ($p < 0,001$) olduğu saptanmıştır (Tablo 2, Grafik 20).

Arteriyel kan pH değerleri ortalama olarak haloperidol injeksiyonundan önce hava fazında $7,38 \pm 0,09$ iken hiperkapnik fazda $7,29 \pm 0,08$ 'e inmiştir. Haloperidol injeksiyonundan sonra ise bu değer hava fazında $7,31 \pm 0,12$ 'den hiperkapnik fazda $7,19 \pm 0,10$ 'a düşmüştür. Her iki azalma da anlamlıdır ($p < 0,001$).

Ayrıca haloperidol injeksiyonundan önceki normoksik faz ile sonraki hiperkapnik fazın karşılaştırılmasında pH değerlerindeki azalma da $p < 0,001$ için anlamlıdır (Tablo 2, Grafik 21).

Gerek haloperidol injeksiyonundan önceki normoksik faz ile sonraki normoksik fazın, gerekse haloperidol injeksiyonundan önceki hiperkapnik faz ile sonraki hiperkapnik fazın karşılaştırılmalarındaki $P_a CO_2$ artmaları ve buna bağlı olarak pH değerlerindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) bulunmuştur.

2.3. SİSTEMİK ARTERİYEL KAN BASINÇLARI

Haloperidol injeksiyonundan önce hava fazında ölçülen sistemik arteriyel kan basınçlarının ortalama değerleri $134,1 \pm 21,0$ mmHg'dan hiperkapnik gaz karışımı solutulmasında $136,8 \pm 23,4$ mmHg'ya yükselmiştir. Haloperidol injeksiyonundan sonra ise hava fazında $109,5 \pm 17,8$ mmHg olan bu değer hiperkapnik fazda $113,0 \pm 19,9$ mmHg'ya yükselmiştir. Bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

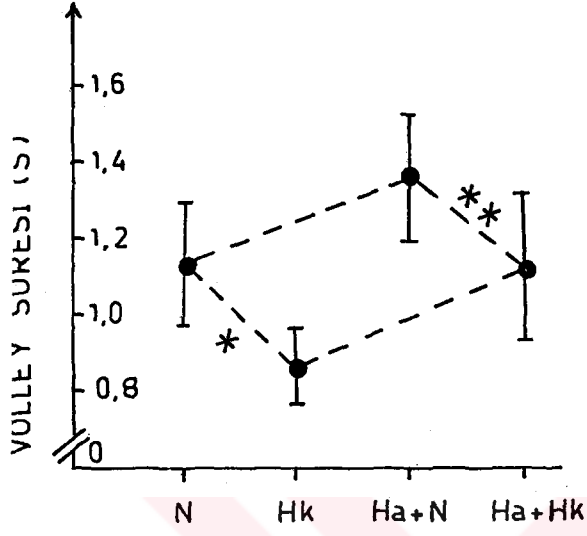
Gerek haloperidol injeksiyonundan önce kedilere normoksik gaz karışımı solutulması ile, haloperidol injeksiyonundan sonra normoksik gaz karışımı solutulması, gerekse injeksiyondan önce kedilere hiperkapnik gaz karışımı solutulması ile injeksiyonundan sonra hiperkapnik gaz karışımı solutulması sırasındaki ortalama sistemik arteriyel kan basınçlarında azalma olmuş ve bunlar anlamlı ($p < 0,001$) bulunmuştur.

Kimodenerve hayvanların haloperidol injeksiyonundan önceki hava fazı ile injeksiyondan sonraki hayvanların hiperkapnik fazları karşılaştırıldığında sistemik arteriyel kan basınçlarındaki azalmalar da anlamlı ($p < 0,001$) bulunmuştur (Tablo 2, Grafik 22).

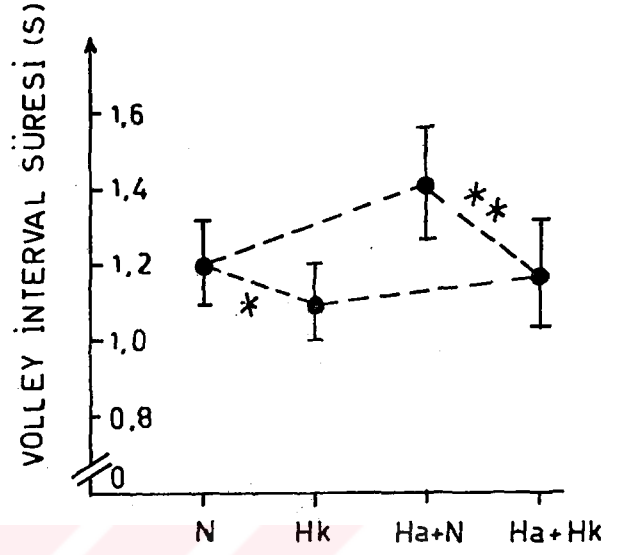
TABLO 2

Haloperidol injeksiyonundan önce normoksik (N) ve hiperkapnik (Hk); haloperidol injeksiyonundan sonra normoksik (Ha+N) ve hiperkapnik (Ha+Hk) gaz karışımları solutulması sırasında ölçülen değerlerin ortalama ve standart sapmaları (M±SD), standart hataları (SE) ve belirtilen fazlar arasındaki farkların % dağılımları

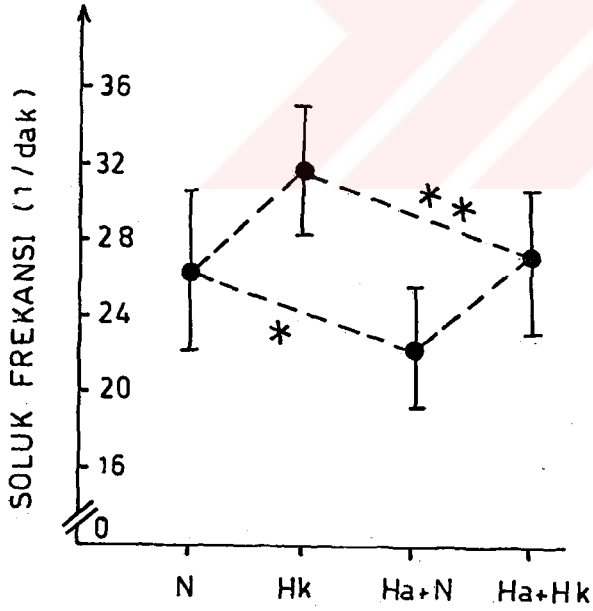
ÖLÇÜLEN DEĞERLER	DENEY FAZLARI								FAZLAR ARASINDAKİ FARKLARIN % DAĞILIMLARI				
	NORMOKSİK		HİPERKAPNİK		Ha+N		Ha+Hk		N>Hk	Ha+N>Ha+Hk	N>Ha+N	Hk>Ha+Hk	N>Ha+Hk
	M±SD	SE	M±SD	SE	M±SD	SE	M±SD	SE	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD
VOLLEY SÜRELERİ (saniye)	1,13±0,51	0,16	0,86±0,41	0,1	1,36±0,54	0,17	1,12±0,68	0,2	-6,9±7,8 *	-8,8±5,6 **	+4,4±6,7	+5,3±7,2	-0,6±9,4
VOLLEY İNTERVAL SÜRELERİ (saniye)	1,2±0,35	0,11	1,11±0,36	0,10	1,42±0,48	0,15	1,18±0,45	0,14	-6,2±5,8 *	-9,2±6,7 **	+4,8±7,2	+4,6±8,5	-1,3±9,9
SOLUK FREKANSLARI (1/dak)	26,1±11,5	3,6	31,6±10,6	3,4	22,3±10,8	3,4	27,1±11,5	3,6	+5,8±6,8 *	+7,6±5,4 **	-3,0±9,7	-2,9±6,0	+1,2±5,3
SOLUK HACİMLERİ (mlt)	23,0±11,6	3,7	51,9±21,3	6,7	19,4±10,4	3,3	42,9±22,2	7,0	+74,9±37,3 ***	+48,6±18,1 ***	-8,0±10,3	-10,2±11,1	+49,1±36,1 ***
SOLUNUM DAKİKA HACİMLERİ (mlt/dak)	782,4±513,1	162	2006,9±831,9	263	581,8±368,5	117	1620,1±713,3	226	+96,4±66,3 ***	+54,6±19,6 ***	-24,0±23,3 **	-24,3±25,8 **	+76,9±77,8 ***
FRENİK SINIR AKSIYON POTANSİYELLERİ (µV)	67,1±29,3	9,3	95,0±31,0	9,8	66,6±30,8	9,7	91,4±35,9	11,3	+49,2±25,6 ***	+29,6±13,2 ***	-3,6±14,5	-9,1±9,2	+35,4±17,3 ***
FRENİK SINIR İNTEGRE POTANSİYELLERİ (µV)	95,7±22,3	7,1	127,9±31,2	9,9	92,9±38,9	12,3	117,1±39,6	12,5	+53,5±34,3 ***	+34,5±17,6 ***	-4,2±20,8	-8,2±28,3	+39,3±31,3 ***
ARTERİYEL KAN PARSİYEL O ₂ BASINÇLARI (mmHg)	110,7±8,8	2,8	132,3±9,8	3,1	96,1±13,1	4,1	121,1±10,7	3,4	+29,2±13,5 ***	+20,7±10,5 ***	-13,4±7,6 ***	-14,6±5,9 ***	+9,9±8,1 **
ARTERİYEL KAN PARSİYEL CO ₂ BASINÇLARI (mmHg)	35,2±8,6	2,7	52,5±9,9	3,1	43,9±9,6	3,0	64,4±10,5	3,3	+30,5±11,6 ***	+24,0±10,0 ***	+18,6±12,0 ***	+20,2±20,1 ***	+55,4±15,0 ***
ARTERİYEL KAN pH DEĞERLERİ	7,38±0,09	0,03	7,29±0,08	0,03	7,31±0,12	0,04	7,19±0,10	0,03	-1,2±0,35 ***	-1,8±0,27 ***	-0,9±0,80 ***	-1,4±0,88 ***	-2,6±0,54 ***
SİSTEMİK ARTERİYEL KAN BASINÇLARI (mmHg)	134,1±21,0	6,6	136,8±23,4	7,4	109,5±17,8	5,6	113,0±19,9	6,3	+2,0±6,7	+2,6±6,8	-18,0±12,8 ***	-17,2±12,7 ***	-15,8±12,0 ***



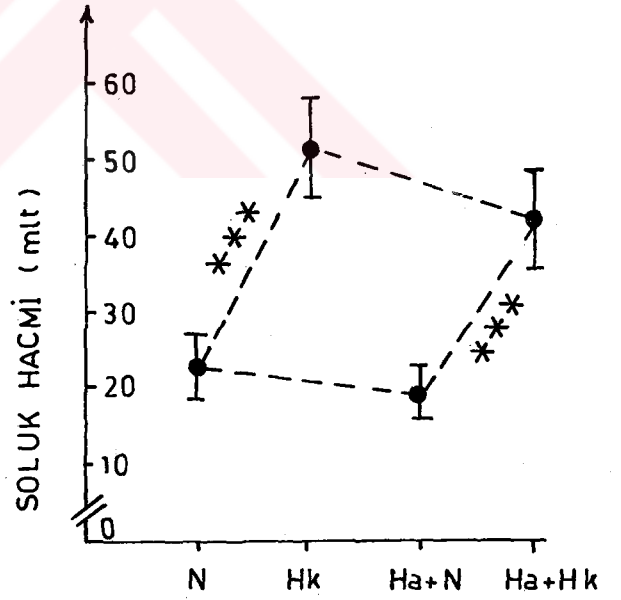
GRAFİK:12



GRAFİK:13



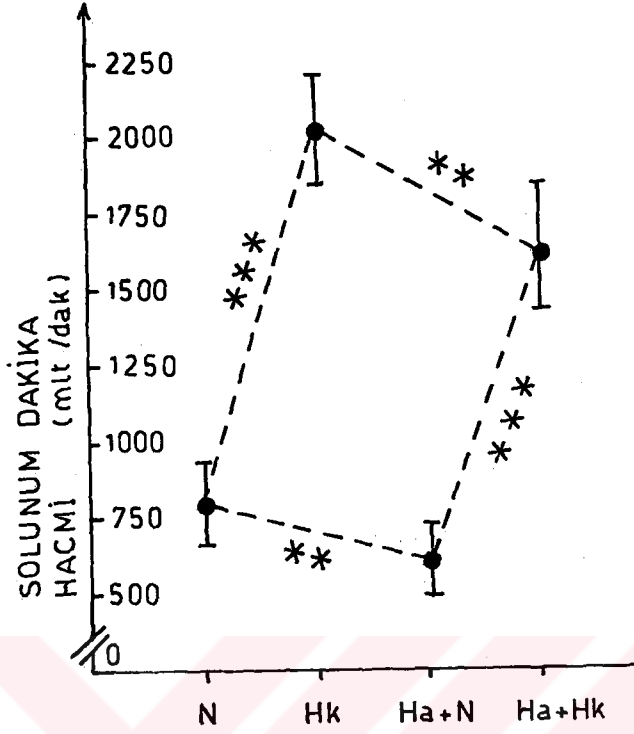
GRAFİK:14



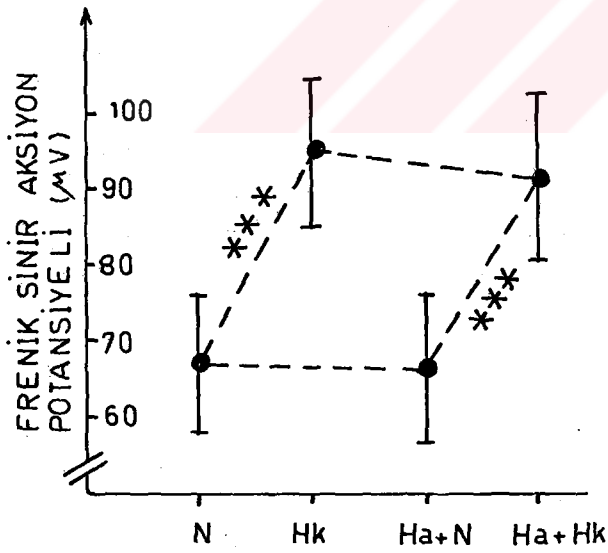
GRAFİK:15

Haloperidol injeksiyonundan önce normoksik (N) ve hiperkapnik (Hk); haloperidol injeksiyonundan sonra normoksik (Ha+N) ve hiperkapnik (Ha+Hk) gaz karışımları solutulması sırasındaki volley sürelerinin (Grafik 12), volley interval sürelerinin (Grafik 13), soluk frekanslarının, (Grafik 14) ve soluk hacimlerinin (Grafik 15) karşılaştırılması

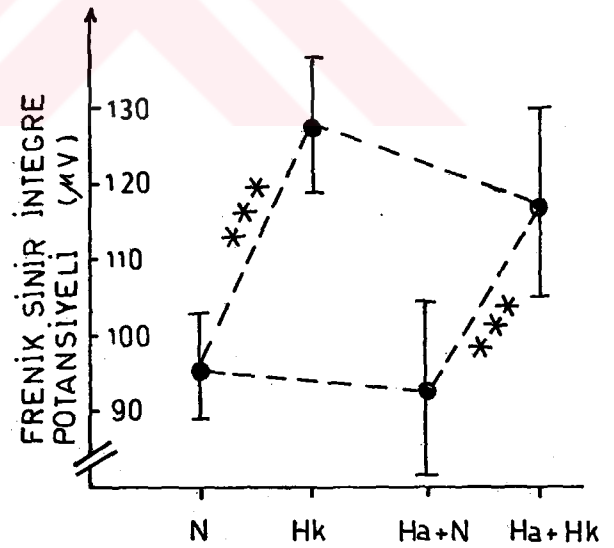
- (●) işareti ortalama (M) değerleri, dikey çizgiler ortalamanın standart hatasını (SE), (*) işareti, fazlar arasındaki anlamlılık derecesini göstermektedir.
(*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$



GRAFİK: 16



GRAFİK: 17

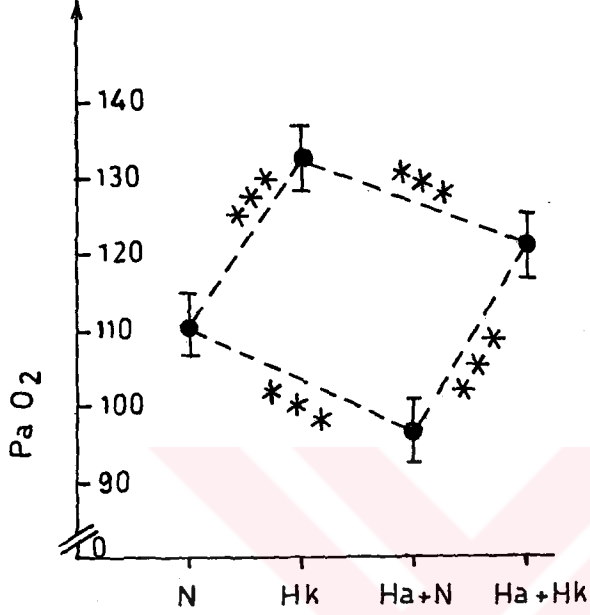


GRAFİK: 18

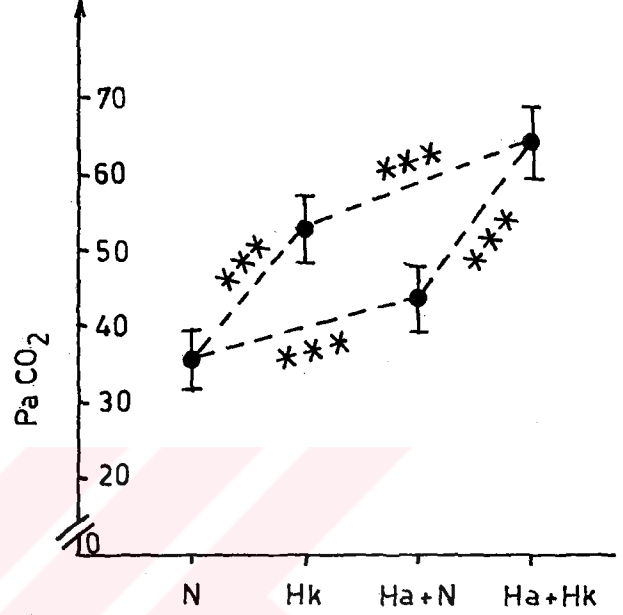
Haloperidol injeksiyonundan önce normoksik (N) ve hiperkapnik (Hk); haloperidol injeksiyonundan sonra normoksik (Ha+N) ve hiperkapnik (Ha+Hk) gaz karışımları solutulması sırasındaki solunum dakika hacimlerinin (Grafik 16), frenik sinir aksiyon potansiyellerinin (Grafik 17) ve frenik sinir integre potansiyellerinin (Grafik 18) karşılaştırılması

(●) işareti ortalama (M) değerleri, dikey çizgiler ortalamanın standart hatasını (SE),

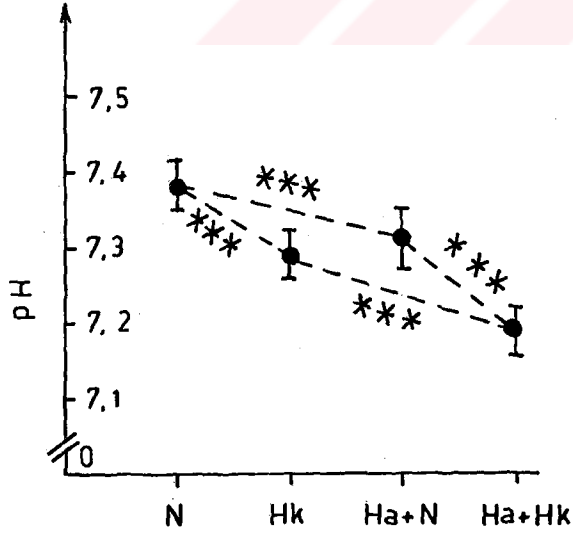
(*) işareti, fazlar arasındaki anlamlılık derecesini göstermektedir
(*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$



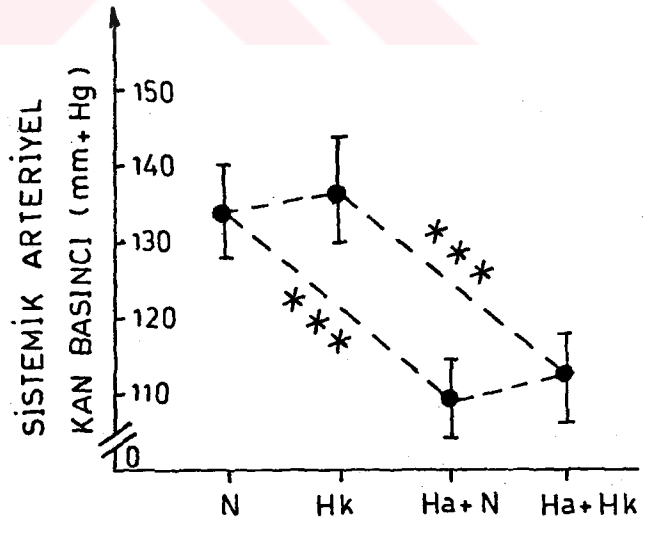
GRAFİK:19



GRAFİK:20



GRAFİK:21



GRAFİK:22

Haloperidol injeksiyonundan önce normoksik (N) ve hiperkapnik (Hk); haloperidol injeksiyonundan sonra normoksik (Ha+N) ve hiperkapnik (Ha+Hk) gaz karışımları solutulması sırasındaki arteriyel kan parsiyel O₂ basınçlarının (Grafik 19), arteriyel kan parsiyel CO₂ basınçlarının (Grafik 20), arteriyel kan pH değerleri (Grafik 21) ve sistemik arteriyel kan basınçlarının (Grafik 22) karşılaştırılması

(●) işareti ortalama (M) değerleri, dikey çizgiler ortalamanın standart hatasını (SE), (*) işareti, fazlar arasındaki anlamlılık derecesini göstermektedir
(*) p<0,05. (**)

TARTIŞMA

Organizmanın çeşitli bölgelerinde bulunan reseptörlerin iç ve dış şartların değişmesine bağlı olarak uyarılması sonucu, nöral ve hümorale kaynaklı düzenleme mekanizmaları faaliyete geçer. Solunan gaz bileşiminin, vücut sıcaklığının, kandaki hormon veya nörotransmitterlerin miktarlarının değişmesi ile birlikte, bazen soluk frekansı, bazen soluk hacmi bazen de her ikisi birden etkilenir(1,25,56,59).

Organizmaya verilen dopaminin veya dopamin antagonistlerinin periferik ve santral solunum merkezlerini doğrudan veya dolaylı olarak etkilemesiyle, solunum faaliyetinin değiştiği bilinmektedir(15,17,42,43,61,92,93).

Bu çalışmada dopaminin, kan-beyin bariyerini geçemeyen spesifik D_2 antagonistlerinden domperidonun hipoksiye karşı cevabını ve yine dopaminin kan-beyin bariyerini geçebilen spesifik D_2 antagonistlerinden haloperidolün kimodenerve kedilerde hiperkapniye karşı cevabını inceledik.

Bulgularımıza göre; gerek normoksik fazların gerekse hipoksik fazların karşılaştırılmasında, domperidon injeksiyonu ile volley ve volley aralığı sürelerinin kısaldığını, dolayısıyla soluk frekansının sıklaştığını, ayrıca frenik sinir integre potansiyellerinin ve buna bağlı olarak solunum dakika hacminin de arttığını saptadık.

Domperidon injeksiyonu ile meydana gelen hipervantilasyona bağı olarak arteriyel pO_2 yükselmiş, pCO_2 ise bir miktar azalmış ve pH artmıştır.

Domperidon, glomus hücrelerindeki dopaminin inhibitör etkisini, D_2 reseptörlerini bloke ederek kimoreseptörlerden santral sinir sistemine giden impulsları arttırmaktadır(6,17, 60,80,105,106). Bunun sonucu CIA üzerine kolaylaştırıcı etki ile solunum frekansı hızlanır. Bu bir çok araştırmacının sonuçları ile uyum sağlamaktadır(6,24,37,56,61,68,84).

Domperidon injeksiyonu ile soluk frekansında meydana gelen artış, kontrol hayvanlara hipoksik gaz karışımı solutulduğu zaman meydana gelen artıştan çok daha şiddetlidir.

Buna karşın, domperidon soluk hacmi üzerinde bu kadar etkili değildir. Bu bulgular, periferik kimoreseptörlerin normal koşullarda bile, salgılanan dopaminin inhibitör etkisi altında tutulduğunu, aynı zamanda periferik kimoreseptörlerden başlayan impulsların, soluk frekansı regülasyonunda etkili olduğunu açıkça göstermektedir.

Bu sonuçlar diğer birçok araştırmacının çalışmalarını destekler niteliktedir(24,49,53,68,76,84,97).

Normal koşullarda dopaminin spesifik D_1 ve D_2 reseptörlerinin dışında doza bağı olarak α ve β reseptörlerini de etkileyerek kan basıncını şiddetle arttırdığı bilinmektedir(19,55,58,67,83,102). Halbuki domperidon yalnızca dopaminin D_2 reseptörünü bloke ettiğinden, arteriyel kan basıncında çok az bir düşmeye neden olmaktadır. Arteriyel kan basıncındaki bu hafif azalma belki de artan p_aO_2 ve azalan p_aCO_2 nedeniyle pressör merkezlerin yeterince uyarılmamasına bağı olabilir.

Gerek domperidon injekte etmeden önce gerekse sonra, normoksik faz ile hipoksik fazlar karşılaştırıldığında; normoksik faza göre hipoksik fazda, inspirasyon zamanına uyan volley ve ekspirasyon zamanına uyan volley interval sürelerinin kısaldığını ve buna bağlı olarak soluk frekansının sıklaştığını gözledik. Bunun yanı sıra frenik sinir aksiyon ve integre potansiyellerinin artışı ile soluk hacmi yükselmiştir. Hem soluk frekansının hem de soluk hacminin artışı, solunum dakika hacminin artmasına neden olmuştur.

Solutulan hipoksik gaz karışımı arteriyel kanda pO_2 düşmesine neden olurken, oluşan hipervantilasyona bağlı olarak CO_2 atılımı hızlandığından pCO_2 azalıp pH artmaktadır.

Ayrıca hipoksi etkisiyle periferik kimoreseptörlerin uyarılması sonucu sistemik arteriyel kan basıncı çok az bir artış göstermektedir.

Bunlar şu şekilde açıklanabilir. Arteriyel kanda düşen pO_2 ye bağlı olarak glomus hücrelerindeki mitokondrilerde ATP sentezi yavaşlayarak, inhibitör dopamin salgısı azalmaktadır(2,44,76,80,83,96). Böylece kimoreseptörler uyarılmakta, santral sinir sistemine giden impulslar artmaktadır(13,17,60,61,86,88,91,94). CIA üzerine kolaylaştırıcı etki ile ekspirasyon ve inspirasyon süreleri kısalarak soluk frekansı artmaktadır. CIA'nin artması sonucu frenik aksiyon ve integre potansiyellerinin amplitüdleri de yükselerek soluk hacmi ve bu iki parametreye bağlı olarak solunum dakika hacmi yükselmektedir.

Bunlar birçok araştırmacı tarafından kesin olarak gösterilen hipoksinin belirgin etkisidir(11,24,29,36,56,71,84).

Kontrol hayvanların normoksik fazı ile domperidon injeksiyonundan sonra hipoksik fazın karşılaştırılmalarında; inspirasyon ve ekspirasyon süreleri, hipoksinin ve domperidonun birlikte etkisiyle, şiddetle azalmış ve soluk frekansı artmıştır. Bunun nedeni; arteriyel kanda pO_2 azalması ve glomus hücrelerindeki ATP sentezi yavaşlamasına bağlı olarak dopamin salgılanmasının yavaşlamasıdır(42,43,44,59,76). Ayrıca domperidon injeksiyonu ile dopaminin D_2 reseptörleri bloke edilmiştir(60,105). Dopaminin inhibitör etkisi ortadan kalktığından Hering ve Cyon sinirleri ile santral sistemler üzerine giden impulslar iyice artmıştır(40,42,43,44,59,62,63). Bu impulsların CIA üzerine kolaylaştırıcı etkisi ile volley ve interval süreleri kısalmış, soluk frekansı da şiddetle artmıştır(35,56,71,85,97).

CIA'nin uyarılması sonucu birim zamanda perifere ulaşan impulsların artması ile frenik sinir aksiyon ve integre potansiyelleri yükselmiş ve böylece artan hava akış hızına bağlı olarak soluk hacmi de artmıştır. Hem soluk frekansının hem de soluk hacminin artışı ile birlikte solunum dakika hacminde de şiddetli bir artış gözlenmiştir.

Hipervantilasyon sonucu CO_2 atılımı hızlandığından P_aCO_2 düşmüş, pH yükselmiştir. Hipoksinin kan basıncını yükseltme eğilimine rağmen domperidonun periferik sistemdeki dopaminin D_2 reseptörlerini bloke etmesiyle kan basıncı çok az ve istatistiksel olarak anlamlı sayılmayacak bir artış göstermiştir(103,108).

Bütün bu sonuçlar hem yukarıda verilen bulgu ve yorumlara, hem de diğer araştırmacıların sonuçlarına uygundur(10, 22,62,74,78,84,97).

Bu sonuçlara göre, glomuslardan salgılanan dopaminin uyarılma eşiğini değiştirdiği, uyarılma şiddeti üzerinde bir etkiye sahip olmadığı söylenebilir.

Dopaminin merkezsiz etkisini araştırmak amacıyla düzenlenen ikinci grup deneylere gelince; kimodenerve kedilerde, haloperidol injeksiyonu ile gerek normoksik fazda gerekse hipoksik fazda; volley ve volley interval sürelerinin uzaması, buna bağlı olarak soluk frekansının azalması ile karşılaşıldı. Bu değişmeler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Aynı şekilde frenik sinir aksiyon ve integre potansiyelleri ve bunlara bağlı olarak soluk hacminde de anlamlı olmasa bile azalmalar kaydedildi. Soluk hacim ve frekansındaki kk değişimler sonucu solunum dakika hacminde anlamlı bir azalma gözlendi.

Bilindiği gibi dopaminin kan-beyin bariyerini aşabilen spesifik D₂ antagonisti olan haloperidol, organizmada bir sedatif etkiye sahiptir(48,54). Haloperidol, özellikle santral sinir sisteminde, dopaminin D₂ reseptörlerini bloke etmesinden dolayısı santral mekanizmalarda bir yavaşlama meydana getirmektedir(12,17,75,79).

Kimodenervasiyonun etkisi ile periferik kimoreseptörlerden santral solunum mekanizmalarına giden impulslar kesilmiştir. Böylece bir yandan CIA zerine kolaylaştırıcı etkinin ortadan kalkması, diğer yandan haloperidolun sedatif etkisi ile solunum parametrelerinde azalmalar olmuştur. Meydana gelen hipovantilasyon sonucu arteriyel kanda pO₂ azalmış, pCO₂ artmış ve pH dşmştir. Ayrıca haloperidolun sedatif etkisi sonucu bir çok araştırıcının ifade ettiği gibi kan basıncında da şiddetli bir düşme oluşmuştur(17,20,48,54).

Kimodenerve hayvanlarda haloperidol injekte etmeden önce ve sonra hava ve hiperkapni fazlarının karşılaştırılması, ekspirasyon ve inspirasyon sürelerinde gözlenen kk kısılmalara bağlı olarak soluk frekansı biraz artmış, ancak frenik sinir integre potansiyellerinin artışı ile soluk hacminin şiddetle arttığı tespit edilmiştir.

Bilindiği gibi hiperkapnik gaz karışımı solutulması sonucu kanda P_aCO_2 artmakta pH azalmaktadır. Bu da santral kimosansitif ünitelere etki ederek bir çok araştırmacının işaret ettiği gibi frenik sinir aksiyon ve integre potansiyelleri ve dolayısıyla soluk hacminde şiddetli artışlara neden olmaktadır(3,23,25,34,84).

Kimodenervasyon sonucu santral solunum mekanizmalarına periferik kimoreseptörlerden giden impulslar kesilmektedir. Volley ve volley interval süreleri kontrol gruptaki hiperkapni fazına göre daha az kısalmış, soluk frekansında küçük ancak anlamlı bir artışa neden olmuştur. Bu sonuçlar, periferik kimoreseptörlerin frekans üzerine, santral solunum mekanizmalarının ise soluk hacminin düzenlenmesi ile ilgili olduklarını bir çok araştırmacının işaret ettiği gibi bir kez daha göstermiştir(23,56,62,97,101).

Soluk hacmi ve az da olsa soluk frekansının artışı solunum dakika hacminin artmasına neden olmuştur. Solutulan hiperkapnik gaz karışımının uyarıcı etkisi ile arteriyel pCO_2 artıp pH azalmış ve hipervantilasyonun sonucu da pO_2 yükselmiştir.

Kimodenerve kedilerin normoksik fazı ile haloperidol injeksiyonundan sonra hiperkapnik fazların karşılaştırılmasında; hem hiperkapninin hem de haloperidolun etkisi birlikte gözlemlendi. Hiperkapnik gaz karışımı solutulan kedilerde bilindiği gibi kanda p_aCO_2 artmakta pH azalmaktadır(23,25,29,85,99). Santral kimosansitif yapıların düşük pH'lı kanla perfüzyonu sonucu CIA'nın artışı ve bunun ölçüsü olan frenik sinir aksiyon ve integre potansiyeli yükselmektedir. Böylece soluk hacmi artmaktadır. Ayrıca CIA'nın deşarj hızı artarak frekansta bir artış oluşmaktadır(36,37,85). Ancak, burada haloperidolun santral sinir sistemleri üzerine sedatif etkisi ile hem soluk hacmi hem de frekansı azalmaktadır(48,54,75).

Ölçümlerimizde bu iki zıt etkiden, hiperkapninin üstün geldiğini, inspirasyon ve ekspirasyon sürelerinin çok az kısalarak, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir frekans artışı gözledik. Frenik sinir aksiyon ve integre potansiyelleri ve bunların sonucu olarak soluk hacmi de haloperidolun sedatif etkisine rağmen, daha etken olan hiperkapninin santral kimosansitif üniteler üzerine uyarıcı etkisi ile şiddetle artmıştır.

Hem soluk hacminin şiddetli hem de soluk frekansının küçük artışı, solunum dakika hacminin daha şiddetli artmasına neden olmuştur.

Hipervantilasyonun sonucu arteriyel kanda pO_2 , solutulan hiperkapniden dolayı pCO_2 artmış ve pH azalmıştır.

Ayrıca haloperidolun santral sinir sistemleri üzerine etkisi ile kan basıncı anlamlı bir düşme göstermiştir. Bu da dopamin D_2 antagonistlerinden haloperidolün santral mekanizmalar üzerine sedatif etkisini gösteren araştırmacıların görüşlerini desteklemektedir(48,54,75).

Solunumun santral kontrol mekanizmaları üzerine dopaminin etkisi, dolaşım regülasyonuna etkisi ile karıştığından, haloperidol deneyleri ile dopaminin solunum santral mekanizmalarına etkili olup olmadığı tam açıklığa kavuşamamıştır.

Ö Z E T

Solunum regülasyonunda etkili, bizzat glomuslardan salgılanan dopaminin, reseptör aktivitesini inhibe ederek düzenlediği çeşitli araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir.

Bu araştırmada anesteziye edilmiş kedilere, bir grupta kan-beyin bariyerini geçemeyen dopaminin spesifik D_2 antagonisti domperidonun, normoksik ve hipoksik gaz karışımları solutulması sırasında; diğer bir grupta ise periferik kimoreseptörleri kimodenerve ve anesteziye edilmiş kedilere, kan-beyin bariyerini geçebilen dopaminin spesifik D_2 antagonisti haloperidolün, normoksik ve hiperkapnik gaz karışımları solutulması sırasında solunum parametreleri, kan gazları ve kan basınçları üzerine etkisi incelenmiştir.

Domperidonun 1 mg/kg. i.v. yavaş injeksiyonundan sonra normoksik fazda soluk frekansının hem insiprasyon hem de ekspirasyon fazlarının kısalmasına bağlı olarak arttığı; soluk hacminin ise anlamlı bir artış göstermediği saptanmıştır. Bu dönemde kan gazlarında ve kan basıncında saptanan değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hipoksik fazda soluk frekansında meydana gelen artışın dopamin antagonisti domperidon injeksiyonu ile daha da arttığı; diğer parametrelerde anlamlı bir değişikliğin meydana gelmediği saptanmıştır.

Dopaminin kan-beyin bariyerini geçebilen spesifik D_2 antagonisti olan haloperidolün 0,1 mg/kg. i.v. yavaş injeksiyonundan sonra normoksik fazda ekspirasyon ve inspirasyon sürelerinin uzamasına bağlı olarak soluk frekansının, ayrıca soluk hacminin istatistiksel açıdan anlamlı sayılmayacak bir azalma gösterdiği saptanmıştır. Arteriyel kan pO_2 normal sınırlarda azalırken, pCO_2 artmış buna rağmen kan basıncı şiddetle azalmıştır.

Hiperkapnik fazda meydana gelen soluk hacminin şiddetli ve frekansın nispeten küçük artışı sedatif etki yapan haloperidol injeksiyonu ile azalmıştır.

Bu bulgulara dayanarak, periferik kimoreseptörlerin soluk frekansı regülasyonunda etkili olduğu, ayrıca periferik bölgelerden salgılanan dopaminin uyarılma eşiğini değiştirip, uyarılma şiddeti üzerinde bir etkiye sahip olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca, kimodenerve grupta solunumun santral kontrol mekanizmaları üzerine dopaminin etkisi, dolaşım regülasyonuna etkisi ile karıştığından, haloperidol deneyleri ile dopaminin solunumunun santral mekanizmalarına etkili olup olmadığı tam açıklığa kavuşamamıştır.

ZUSAMMENFASSUNG

Verschiedene Forscher behaupten, daß selbst von den Glomus Zellen sekretierte und bei der Atmungsregulation wirkende Dopamin, die Rezeptoraktivität mit einem inhibitionseffekt reguliert.

In dieser Studie werden die Atmungsparameter, die Menge der Blutgasen und die Blutdruckwerte bei den anestezierten Katzen, vor und nach den Dopaminantagonisten-Injektion gemessen, während die Katzen zuerst normoxische dann hypoxische oder hypercapnische Gasmischungen atmen. Die Katzen sind in zwei Gruppen geteilt worden, so daß wir die erste Gruppe mit Domperidon "eine den Blut-Gehirn-Barriere nicht durchdringende, spezifische D_2 -Antagonist des Dopamins" und die zweite kimodenervierte Gruppe mit Haloperidol "eine den Blut-Gehirn-Barriere durchdringende, spezifische D_2 -Antagonist des Dopamins" eingespißt haben.

Nach einer langsam durchgeführten, 1 mg/kg dosierten i.v. Injektion des Domperidons bei der normoxischen Phase haben wir wegen der Verminderung der Inspiration- und Expirationdanern Zunehmende Atmungsfrequenzen und aber keine bedeutungsvolle Änderung des Atmungsvolumen festgestellt. Die Ergebnisse für Blutgasen und Blutdruckwerte sind als statistisch unauffällig geblieben.

Bei der hypoxischen Phase mit Domperidon ist es festgestellt worden, daß die Atmungsfrequenzen noch mehr als normoxische Phase zunehmen, während die anderen Parametern sich nicht so unauffällig ändern.

Nach einer langsam durchgeführten 0,1 mg/kg dosierten i.v. Injektion des Haloperidols bei der normoxischen Phase, haben wir wegen der Verlängerung der Inspirations- und Expirationsdauern verminderte Atmungsvolumen festgestellt, aber die Ergebnisse sind statistisch unauffällig geblieben.

Bei der hypercapnischen Phase entstandene starkzunehmende Atmungsvolumen und relativ niedrige Vermehrung des Frequenzes ist durch die sedatierende Wirkung des Haloperidols erniedrigt geworden.

Mit diesen Ergebnissen dürfen wir behaupten, daß peripherische Kimorezeptoren auf den Frequenzregulation des Atmungs wirksam sind und vom Periphär sekretierte Dopamin die Stimulusstufe ändern kann, aber bei der Stimulus intensität keinen Effekt hat.

Außerdem; weil bei der kimodenervierten Gruppe die Dopaminwirkung auf zentralen Kontrolmechanismen des Atmungs sich mit der Wirkung auf Blutzirkulations-regulation vermischt, kann man mit diesen Haloperidol-Eksperimenten nicht sagen, ob Dopamin ein Effekt für zentrale Mechanismen des Atmungs hat.

K A Y N A K L A R

- 1- Akyolcu, M.C.: Kimodenervasyondan önce ve sonra vagal impulsların solunum merkezlerinin aktivasyon durumuna etkisi, İ.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, İstanbul, 1989.
- 2- Anichkov, S.V. and Belenkii, M.L.: The proceedings of the wates foundation symposium on arterial chemoreceptors. Blackwell Scientific Oxford, p.23, 1966.
- 3- Bainbridge, C.W., Heistad, D.D.: Effect of haloperidol on ventilatory responses to dopamin in man. J. Pharm. Exp. Ther. 213:13-17, 1980.
- 4- Bell, C.: Dopamine: Precursor or neurotransmitter in sympathetically innervated tissues. Blood Vessels. 24: 234-239, 1987.
- 5- Biscoe, T.J.: Carotid body: structure and function. Physiol. Rev. 51:437-495, 1971.
- 6- Bisgard, G.E., Kressin, N.A., Nielsen, A.M., Daristotle, L., Smith, C.A. and Forster, H.V.: Dopamine blockkade alters ventilatory acclimatization to hypoxia in goats. Respiration Physiol. 69:245-255, 1987.

- 7- Björklund, A., Hökfelt, T.: Handbook of chemical neuroanatomy. Vol.2, Classical transmitters in the CNS, part 1. Elsevier, Amsterdam, 1984.
- 8- Bradbury, M.: The concept of a blood-brain barrier. John Wiley and Sons, Chichester Newyork. Brisbane Toronto, 1979.
- 9- Brody, M.J., Alper, R.H., O'Neill, T.P., Porter, J.P.: Central neural control of the cardiovascular system. Handbook of hypertension, Vol.8:1-17. Elsevier Science Publishers B.V., 1986.
- 10- Brooks, H.L., Stein, P.D., Matson, J.L., Hyland, J.W.: Effect of dopamin on coronary blood flow. Circulation, 35/36, Supp.II., 76-77, 1967.
- 11- Bowers, G., Townsend, E.R., Kozar, L.F., Bromley, S.M. and Phillipson, E.A.: Effect on carotid body denervation on arousal response to hypoxia in sleeping dogs. J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol. 51(1):40-45, 1981.
- 12- Carlsson, A.: The occurrence distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system Pharmacological Rev. 11:490-493, 1959. (Referans 104'den site edilmiştir.)
- 13- Carroll, J.L. and Bureau, M.A.: Decline in peripheral chemoreceptor excitatory stimulation during acute hypoxia in the lam. J. Appl. Physiol. 63(2):795-802, 1987.
- 14- Caro, C.G.: Advances in Respiratory Physiology, First edition, London, 1966. (Referans 22'den site edilmiştir)

- 15- Chapman,R.W., Santiago,T.V. and Edelman,N.H.: Brain hypoxia and control of breathing: neuromechanical control. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 49(3):497-505, 1980.
- 16- Chesslet,M.F.: Presynaptic regulation of neurotransmitter release in the brain. Neuroscience, 12:347-375, 1984.
- 17- Chow,C.M., Christopher Winder and Read,D.J.C.: Influences of endogenous dopamine on carotid body discharge and ventilation. J. Appl. Physiol. 60(2):370-375, 1986.
- 18- Criello,J., Calarescu,F.R.: Projections from buffer system nerves to the nucleus of the solitary tract; an anatomical and electrophysiological study in the cat. J. Autonom Nerv System 3:299, 1981.
- 19- Clark,B.J., Bucher,T. and Waite,R.: Hydergine revisited an analysis of the mechanism underlying its effects on the cardiovascular system. Clin. Neuropharmacol. 7(1): 804-805, 1984.
- 20- Clark,B.J., Bucher,T., Raite,R.: Analysis of the cardiovascular effects of co-dergocrine (hydergine). J.Pharmacol. 16(3):101-111, 1985.
- 21- Cohen,M.J.: Theories of the genesis of respiratory rhythmicity. Fed. Proc. 36, No: 10, 1977.
- 22- Çakar,L.: Normo ve hipotermide kontrol ve kimodenerve tavşanların hiperkapniye karşı solunum cevapları ve nöro-musküler ileti. Fizyoloji doktora tezi, İ.Ü.Cer.Tıp Fak. Fizyoloji ve Biofizik Kürsüsü: 35-39, İstanbul, 1972.

- 23- 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. 12:224-225, 1976.
- 24- Çakar,L., Terzioğlu,M.: Central neurone environment and the control systems of breathing and circulation. H. Loeschcke Symposium held in Bochum Octobre, Abstrakt kitabı, 1981.
- 25- Çakar,L. and Terzioğlu,M.: Localization of CO₂ sensitive units in the rostral medullary chemosensitive area of the cat. Cerrahpaşa Med. Rev. 1:19-33, 1982.
- 26- Davies,O.R. and Edwards,W.McI.: Medullary relay neurons in the carotid body chemoreceptor pathway of cats. Resp. Physiol. 24:69-79, 1975.
- 27- Davson,H.: The Blood-Brain Barrier. J. Physiol, 255:1-28, 1976.
- 28- Derman,U., Akokan Aktaş,G. and Büyükcinal,E.: Klinik Epidemioloji ve Sosyal Tıp Kitabı, İ.Ü.Cer.Tıp Fak.Yayınları 111:24-63, İstanbul, 1982.
- 29- Dursun,Ş.: Hiperoksik ve hipoksik gaz karışımları solunmasında, solunum parametrelerindeki değişiklikler ile kan ve serebrospinal sıvıdaki gaz basınçları ve asit-baz parametrelerinin karşılaştırılması. Biofizik doktora tezi. İ.Ü.Cer.Tıp Fak.Fizyoloji ve Biofizik Birimi Biofizik Bilim Dalı: 37-42, İstanbul, 1982.
- 30- Eckert,R. and Randall,D.: Animal Physiology, W.H. Freeman and Company: 99-149, San Francisco, 1978.

- 31- Eccles, J.C.: The Physiology of Synapses, Academic Press, Inc., New York, 1973.
- 32- Eren, R.: Solunumun santral düzenlenmesinde katekolaminlerin rolü. İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul, 1985.
- 33- Elliott, G.R., Barchas, J.D.: Neuroregulators: neurotransmitters and neuromodulators. Behav. Brain Sci., 2:423-424, 1979.
- 34- Euler, C. von: Origin of the respiratory rhythm. "Atmungsregulation" Band 6, Verhandlungen der Gesellschaft für Lungen und Atmungsforschung Colloquium, Bochum. 21-31, 1976.
- 35- Euler, C. von: The functional organization of the respiratory phase-switching mechanism. Federation Proc. 36: 2375-2380, 1977.
- 36- Euler, C., Herero, F. and Wexler, I.: Control mechanisms determining rate and depth of respiratory movements. Resp physiol. 10:93, 1970.
- 37- Euler, C. von, Marttilla, I., Remmers, J.E. and Trippenbach T.: Effects of lesions in the parabrachial nucleus on the mechanism for central and reflex termination of inspiration in the cat. Acta Physiol Scand. 96:32, 1976.
- 38- Euler, C. von, Trippenbach, T.: On the central neural mechanisms executing the effects of CO₂ on ventilation. Ext. du Bull. Europ. Physiopath. resp. 12: p.221, 1976.

- 39- Eyzaquirre,C. and Zapata,F.: A discussion of possible transmitter or generator substances in carotid body chemoreceptors. In arterial chemoreceptors. Edited by R.W. Terrance. Oxford, Blackwell, p.213, 1966.
- 40- Fırat,N.: Hipoksik ve hiperoksik koşullarda serebral kan akımı değişimlerinin vantilasyon parametrelerine etkisi. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1988.
- 41- Eyzaguirre,C. and Zapata,P.: Perspectives in carotid body research. J.Appl.Physiol: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 57(4):931-957, 1984.
- 42- Fidone,S., Gonzalez,C. and Yoshizaki,K.: Effects of hypoxia on catecholamine synthesis in rabbit carotid body in vitro. J.Physiol. 333:81-91, 1981.
- 43- Fidone,S. and Gonzalez,C.: Catecholamine synthesis in rabbit carotid body in vitro. J. Physiol. 333:69-70, 1982.
- 44- Fidone,S., Gonzalez,C. and Yoshizaki,K.: Effects of low oxygen on the release of dopamine from the rabbit carotid body in vitro. J. Physiol. 333:93-110, 1982.
- 45- 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, p:133 1975.
- 46- Flückiger,E., Müller,E.E. and Thorner,M.O.: Transmitter molecules in the brain. Basic and clinical aspects of neuroscience. 2, 1987.

- 47- Fuxe,K.: The position of dopamine among the biogenic amines with neurotransmitter function. *Triagle* 17(1): 1-11, 1976.
- 48- Gilman,H.G., Goodman,L.S., Rall,T.W., Murad,F.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. McMillan Publishing Company New York 404-405, 7.edition 1985.
- 49- Gregor,K.H., Gil,J. and Lahiri,S.: A morphometric study of the carotid body in chronically hypoxic rats. *J.Appl. Physiol: Respirat.Environ.exercise Physiol.* 57(5):1430-1438, 1984.
- 50- Grunstein,M.M., Younes,M. and Milic-Emili,J.: Control of tidal volume and respiratory frequency in anesthetized cats. *J. Appl. Physiol.* 35:463, 1973.
- 51- Guyton,R.C.: Physiological aspects of primary hypertension, W.B. Saunders Co., 1-18, Philadelphia, 1986.
- 52- Guyton,A.C., Coleman,T.G. and Cowley,A.V.: A system analysis approach to understanding long range arterial blood pressure control and hypertension. *Circ.Res.* 35: 159, 1974.
- 53- Hofer,M.R.: role of carotid sinus and aortic nerves respiratory control of infant rats, *Am. J. Physiol*, 251: R811-R817, 1986.
- 54- Holley,F.O., Magliozzi,J.R., Stanski,D.R., Lombrozo,L. and Hollister,L.E.: Haloperidol kinetics after oral and intravenous doses. *Clin. Pharmaco. Ther.*, 33:477-484, 1983.

- 55- Israel, Jean-Marc, Jaquet, Philippe, and Vincent, Jean-Didier.: The electrical properties of isolated human prolactin secreting adenoma cells and their modification by Dopamine. *Endocrinology*. 117:1448-1455, 1985.
- 56- Kalkan, M.T., Temizyürek, K., Çakar, L.: Çeşitli gaz karışımları solunumu sırasında frenik sinir ve diyafragma aksiyon potansiyellerinin karşılaştırılması ve uzun süreli hipoksinin potansiyel üzerine etkisi. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Solunum Kongre Bildirileri*, 8-12 Eylül, Trabzon, Bayrak Matbaacılık, 1985.
- 57- Kayaalp, S.O.: Tıbbi farmakoloji, Ulucan Matbaası, 3. Baskı, Cilt: 2, 1461-1474, 1985.
- 58- Kohli, J.D. and Goldberg, L.I.: Dopamine receptors: A classification based on physiological studies. *Dopamine Receptors*: 97-114, 1987.
- 59- Lahiri, S., Mokashi, A., Mulligan, E. and Nishino, T.: Comparison of aortic and carotid chemoreceptor responses to hypercapnia and hypoxia, *J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 51(1):55-61, 1981.
- 60- Lahiri, S., Mulligan, E., Andronikou, S., Shirahata, M. and Mokashi, A.: Carotid body chemosensory function in prolonged, normobaric hyperoxia in the cat. *J. Appl. Physiol.* 62(5):1924-1931, 1987.
- 61- Lahiri, S., Nishino, T., Mokashi, A. and Mulligan, E.: Interaction of dopamine and haloperidol with O₂ and CO₂ chemoreception in carotid body. *J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 49(1):45-51, 1980.

- 62- Lahiri,S., Smatresk,N., Pokorski,M., Barnard,P. and Mokashi,A.: Efferent inhibition of carotid body chemoreception in chronically hypoxic cats. *Am. J. Physiol.* 245:678-683, 1983.
- 63- Little,R.C.: Neural control of circulation. *Physiology of the heart and circulation.* 252-258, Chicago, 1984.
- 64- Loeschcke,H.H., De Lattre,J., Schlaefke,M.E. and Trouth,C.O.: Effects on respiration and circulation of electrically stimulating the ventral surface of the medulla oblongata. *Resp. Physiol.* 10:184-197, 1970.
- 65- McDonald,D.M. and Mitchell,R.A.: Synaptic connections in the rat carotid body. In *The peripheral arterial chemoreceptors.* Edited by M.J.Purves. Cambridge University Press, London, p.101, 1975.
- 66- McLennan,H.: *Synaptic Transmission,* W.B.Saunders Company Philadelphia, 1970.
- 67- Memo,M., Sagheddu,G., Carruba,M.O. and Spano,P.F.: Dihydroergotoxine decreases blood pressure in spontaneously hypertensive rats by interacting with peripheral dopamine receptors. *Life Sci.* 36:1515-1522, 1985.
- 68- Michael,J., Welsh., Donald D.Heistad. and Francois,M. Abboud.: Depression of ventilation by dopamine in man. *The Journal of Clinical Investigation* Volume 61:708-713, 1978.
- 69- Miller,J.D., Fitch,W., Ledinghan,I.M.: The effect of hyperbaric oxygen on experimentally increased intracranial pressure. *J. Neurosurg.* 33:287-296, 1970.

- 70- Miller, M.J., Tenney, S.M.: Hyperoxic hyperventilation in carotid deafferented cats. *Resp. Physiol.* 23:23-30, 1975.
- 71- Miller, M.J., Tenney, S.M.: Hypoxia-induced tachypnea in carotid-deafferented cats. *Resp. Physiol.* 23:31-39, 1975.
- 72- Mitchell, R.A., Loeschcke, H.H., Severinghaus, J.W., Richardson, B.W. and Massion, W.H.: Regions of respiratory chemosensitivity on the surface of the medulla. *Ann N.J. Acad. Scientific.* 109:661-681, 1963.
- 73- Mishra, J., Sapru, H.N., Hess, A.: Role of dopamine and its agonists and antagonists in carotid body chemoreceptor function of the rat. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 5:594, 1979.
- 74- Mohrman, D.E., Heller, L.J.: Regulation of arterial pressure. *Cardiovascular Physiol Physiology.* Mc Graw-Hill Inc., 123-143, 1986.
- 75- Morelli, M. and Chiara, O.G.: Catelepsy induced by sch-23390 in rats. *Europ.J.Pharmacol.* 117:179-185, 1985.
- 76- Mulligan, E. and Lahiri, S.: Dependence of carotid chemoreceptor stimulation by metabolic agents on P_aO_2 and P_aCO_2 . *J.Appl.Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 50(4):884-891, 1981.
- 77- Neil, E.: Arterial chemoreceptors. In: *Handbook of Sensory Physiology.* Vol.III, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, p.47, 1972.
- 78- 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.

- 79- Nielsen,R.M., Bisgard,G.E.: Dopaminergic modulation of respiratory timing mechanisms in carotid body denervated dogs. *Resp. Physiol.*, 53:71-86, 1983.
- 80- Nishinc,T. and Lahiri,S.: Effects of dopamine on chemoreflexes in breathing. *J. appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 50(4):892-897, 1981.
- 81- Noback,C.R., Demarest,R.J.: *The Human Nervous System - Basic Principles of Neurobiology*. McGraw-Hill International Book Company, Tokyo, 90-123, 1981.
- 82- Noyan,A.: *Fizyoloji Ders Kitabı, Anadolu Üniversitesi Yayınları*, 2.baskı, 131-134, Ankara, 1980.
- 83- Onali,P., Olanas,C.M. and Gessa,G.J.: Characterization of dopamine receptors mediating inhibition of adenylate cyclase activity in rat striatum. *Molec.Pharmacol.* 28: 138-145, 1985.
- 84- Oruç,T.: *Hiperoksi ve hipoksinin santral ve periferik solunum kontrol mekanizmalarının aktivasyon durumuna etkisi*. Doçentlik Tezi, İstanbul, 1982.
- 85- Oruç,T., Terzioğlu,M., Şahin,G., Dursun,Ş.: The response of respiratory control mechanisms of anesthetized dog to the breathing of pure oxygen and hypoxic gas mixtures. *Bull. Europ. Physiopath. Resp.* 16:217-218, 1980.
- 86- Oruç,T., Terzioğlu,M., Şahin,G., Dursun,Ş.: Response of the central respiratory control mechanisms to hyperoxia and hypoxia. *Bull. Europ. Physiopath. Resp.* 18:439-447, 1982.
- 87- Öztaş,B.: *Kan-Beyin Bariyeri ve Etkili Faktörler*, T.J. *Res. Med. Sci.* V.2, N.2, 1984.

- 88- Perrin,D.g., Becker,L.E., Madapallimatum,A., Cutz,E., Bryan,A.C. and Sole,M.J.: Sudden infant death syndrome: increased carotid body dopamine and noradrenaline content. The Lancet: 8402:535-537, 1984.
- 89- Pequignot,J.M., Tavitian,E., Boudet,C., Evrard,Y., Claustre,J. and Peyrin,L.: Inhibitory effect of almitrine on dopaminergic activity of rat carotid body. J.Appl. Physiol. 63(2):746-751, 1987.
- 90- Purves,M.J.: The effect of hypoxia hypercapnia and hypertension upon carotid body blood flow and oxygen consumption in the cat. J. Physiol. London, 209:345-416, 1970.
- 91- Rapaport,S.I.: Blood-brain barrier in physiology and medicine. Raven Press-New York, 1976.
- 92- Sabol,J.S. and Ward,S.D.: Effect of dopamine on hypoxic hypercapnic interaction in humans. Anesth. Analg. 66: 619-624, 1987.
- 93- Sampson,S.R.: Mechanism of efferent inhibition of carotid body chemoreceptors in the cat. Brain Research. 45: 266-270, 1972.
- 94- Schramm,C.M. and Grunstein,M.M.: Respiratory influence of peripheral chemoreceptor stimulation in maturing rabbits. J. appl. Physiol, 63(4):1671-1680, 1987.
- 95- Siegel,G.J., Albers,R.W., Katzman,R., Agranoff,B.W.: Basic Neurochemistry. Second edition little, Brown Company Boston, 1975.
- 96- Sinclair,J.D.: Respiratory drive in hypoxia: carotid body and other mechanisms compared. NIPS, 2:57-60, 1987.

- 97- Şahin,G.: Tavşanda kronik hipoksik hipoksi ile oluşturulan polisitemide 2,3-DPG düzeyi ve akut hipoksik durumda periferik kimoreseptörlerin duyarlılığının incelenmesi. Fizyoloji Doktora Tezi, İstanbul, 1984.
- 98- Şenocak,M.Ş.: Tıbbi İstatistik, Sermet Matbaası, 104-106, Kırklareli, 1986.
- 99- Temizyürek,K., Kalkan,M.T., Çakar,L.: Çeşitli elektrolit ve boya ile doldurulmuş cam mikorelektrodlarla potansiyel kaydedilmesi, potansiyel kaydedilen bölgenin işaretlenmesi. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XII. Kongresi Bildiri özetleri, s.49, Kayseri, 1986.
- 100- Terzioğlu,M.: Fizyoloji ders kitabı, Cer.Tıp Fak.Yay. 2. baskı: 93-116, İstanbul, 1980.
- 101- Terzioğlu,M., Özer,F., Gökhan,N.: Variations in gaseous content and asid-base equilibrium of arterial blood at 1.85 km. altitude. J. Appl. Physiol. 6:423-428, 1954.
- 102- Umaki,I., Kobayashi,Y., Shimoura,K., and Note,S.: Evidence for elevated levels of dopamine in the rabbit pulmonary and carotid artery. J. Cardiovascular Pharmacology 10:107-112, 1987.
- 103- Verna,R.: Observations on the innervation of the carotid body of the rabbit. "The Periferal Arterial Chemoreceptors". Edited by M.J.Purves. London, Cambridge University Press, p.75, 1975.
- 104- Vigouret,J.M.: Les Neurotransmetteurs et la vieillesse. Sandoz, Basle, 1979.

- 105- Wang,R.Y., White,F.J., Mereu,G. and Hu,X-T.: Electro-physiological analysis of dopamine receptor subtypes. Dopamine Receptors: 153:157, 1987.
- 106- Wiley,J. and Owyang,C.: Dopaminergic modulation of rec-tosigmoid motility: action of domperidone. J. Pharmacology and Experimental Therapeutics. 242(2):548-551, 1987.
- 107- Winterstein,H. and Gökhan,N.: Amoniumclorid-acidose und Reaktionstheorie der Atmungsregulation. Arch. Int. Phar-macodyn. Ter. 93:212-232, 1953.
- 108- Yegen,B., Oktay,Ş.: Kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan fizyolojik mekanizmalar. H.Ü.Fizyoloji Bülteni, cilt: 1, Sayı: 2:79-88, 1989.
- 109- Yurdakoş,E.: Periferik ve santral kontrol mekanizmaları-nın integratif faaliyetlerinin solunum düzenlemesine et-kisi. Doktora Tezi, İ.Ü.Sağlık Bilimleri Enst. Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, 1989.
- 110- Zapata,P., Hess,A., Bliss,E.L. and Eyzaquirre,C.: Chemi-cal electromicroscopic and physiological observations on the role of catecholamines in the carotid body. Brain Res. 14:473-496, 1969. (Referans 97'den site edilmiş-tir).

TEŞEKKÜR

Her şeyden önce çalışmalarım da sabırla bana yardımcı olan eşim İnci KALKAN'a teşekkür ederim.

Tüm çalışmalarım sırasında, her yönden geniş bilgi, tecrübe ve olumlu eleştirileriyle beni yönlendiren ve hiç bir yardımı esirgemeyen, ayrıca deneylerimi yapabilmem için başkanı olduğu Fizyoloji Anabilim Dalı'nın bütün imkanlarından yararlanmamı sağlayan hocam, Sayın Prof.Dr.Lütfi ÇAKAR'a minnet ve şükranlarımı arz ederim.

Bugüne kadar bir çok araştırmacı ve öğretim elemanı yetiştirmiş olan, derin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Prof.Dr.Meliha TERZİOĞLU'na teşekkür ederim.

Araştırmamın başından beri daima yanımda olup bana destek ve yardımcı olan değerli arkadaşım fizikçi Kamil TEMİZYÜREK'e, elektrofizyoloji alanında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Doç.Dr.Gülderen ŞAHİN'e, bioistatistik alanında değerli bilgi ve kaynaklarından yararlandığım Sayın Prof.Dr.Mustafa ŞENOCAK'a teşekkürü bir borç bilirim.

Araştırmalarım a yeterli zaman ayırabilmem için anlayış gösteren, başta Sayın Prof.Dr.Sinan ÖNEN olmak üzere Fizik Ders Birimi elemanlarına, imkanlarından yararlandığım Fizyoloji ve Biofizik Anabilim Dalı Öğretim elemanlarına ayrı ayrı teşekkür ederim.

Şekil ve grafiklerin özenle çizilmesinde emeğini esirgemeyen Sevgi YILMAZ'a ve deneylerimin hazırlanmasında çok büyük gayret gösteren başlaborant Nezahat ÖZEN'e teşekkür ederim.

Ö Z G E Ç M İ Ş

1948 yılında İstanbul-Bakırköy'de doğdum. İlköğretimimi Bakırköy Kartaltepe İlkokulu'nda, orta öğretimimi İstanbul Erkek Lisesi'nde yaptım. İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Matematik Bölümü'nü 1973 yılında bitirdikten sonra, aynı yıl İstanbul Devlet Mühendislik Mimarlık Akademisi Galatasaray Mühendislik Yüksek Okulu'na asistan olarak girdim. 1978 yılında Boğaziçi Üniversitesi Yabancı Diller Okulu'nu bitirdim. 1979 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizik Ders Birimine girdim. Bu görevde iken, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsüne bağlı olarak 1985 yılında biofizik yüksek lisans çalışmamı bitirdim. Halen bu görevde çalışmaktayım.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ