

33281.

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı
Danışman: Prof.Dr.Meliha Terzioğlu

PERİFERİK VE SANTRAL KONTROL MEKANİZMALARININ
İNTEGRATİF FAALİYETLERİNİN SOLUNUM DÜZENLENMESİNE ETKİSİ

(DOKTORA TEZİ)

Dr.Ertan Yurdakoş

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

İstanbul - 1989

KISALTMALAR

- (V_T) : Soluk hacmi
[$f_{(\min^{-1})}$] : Solunum frekansı
(V_E) : Solunum dakika hacmi
(T_I) : İspirasyon süresi
(T_E) : Ekspirasyon süresi
(V_T/T_I) : Hava akış hızı
 PaO_2 : Arteriyel kan oksijen parsiyel basıncı
 $PaCO_2$: Arteriyel kan karbondioksit parsiyel basıncı
 pH_a : Arteriyel kan pH'ı
Std. [HCO_3^-] : Arteriyel kan standart bikarbonat konsantrasyonu
(B.E.) : Baz Fazlalığı (İngilizce: Base Excess)

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER.....	1
ARAŞTIRMANIN AMACI.....	16
GEREÇ ve YÖNTEM.....	18
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA.....	35
ÖZET.....	40
SUMMARY.....	44
KAYNAKLAR.....	46
TEŞEKKÜR.....	62
ÖZGEÇMİŞ.....	63

G İ R İ Ő

Soluk hacmi ve solunum frekansı, dolayısıyla solunum dakika hacmi, organizmanın çeşitli koşullarda değişen O₂ gereksinmesine ve oluşan CO₂ miktarına göre düzenlenir. Bu düzenleme sonucunda, organizmaya gerekli olan O₂ sağlanır, dokularda oluşan CO₂ akciğerler yolu ile dıŐ atmosfere atılırken, kan ve dokularda [H⁺] sabit ve dar sınırlar arasında tutulur. Solunum regülasyonu sinirsel ve kimyasal mekanizmalarla geręekleŐtirilir.

1. SOLUNUMUN SİNİRSEL YOLDAN DÜZENLENMESİ

Periferden ve merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinden gelen impulslar, solunum merkezlerine etki ederek solunum tipini belirlerler.

1.1. Solunum Merkezleri

1.1.a. Bulber Solunum Merkezleri: Bulber solunum merkezlerinin yeri üzerinde ilk bilgiler legallois (1812) tarafından verilmiştir. Bu araŐtırıcı, ritmik solunumun bulbusta, vagusların çıktığı yere yakın bir bölgeden sağlandığını ileri srmŐtir. Flourens (1851), bulbusta calamus scriptorius hizasında bir noktanın deney hayvanlarında haraplanmasında solunumun durduğu ve ölümün meydana geldiğini gözleyerek, bu noktaya yaŐam düğümü anlamında "noeud vital" adını vermiŐtir. Bir kaç yıl sonra Flourens (1858) görüŐünü modifiye et-

miş; solunum merkezinin bir nokta halinde olmadığını, orta çizgiden her iki tarafa doğru 2.5 mm. kadar uzandığını ileri sürmüştür.

Pitts, Magoun ve Ranson (1939) bulbusta, retikuler formasyonda biri inspirasyon ve diğeri ekspirasyonla ilgili olmak üzere iki ayrı merkezin bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılara göre inspirasyon merkezi, formatio reticularis'in ventro-medial kısmında, N.olivarius inferior'un 4/5 üst kısmında bulunur.

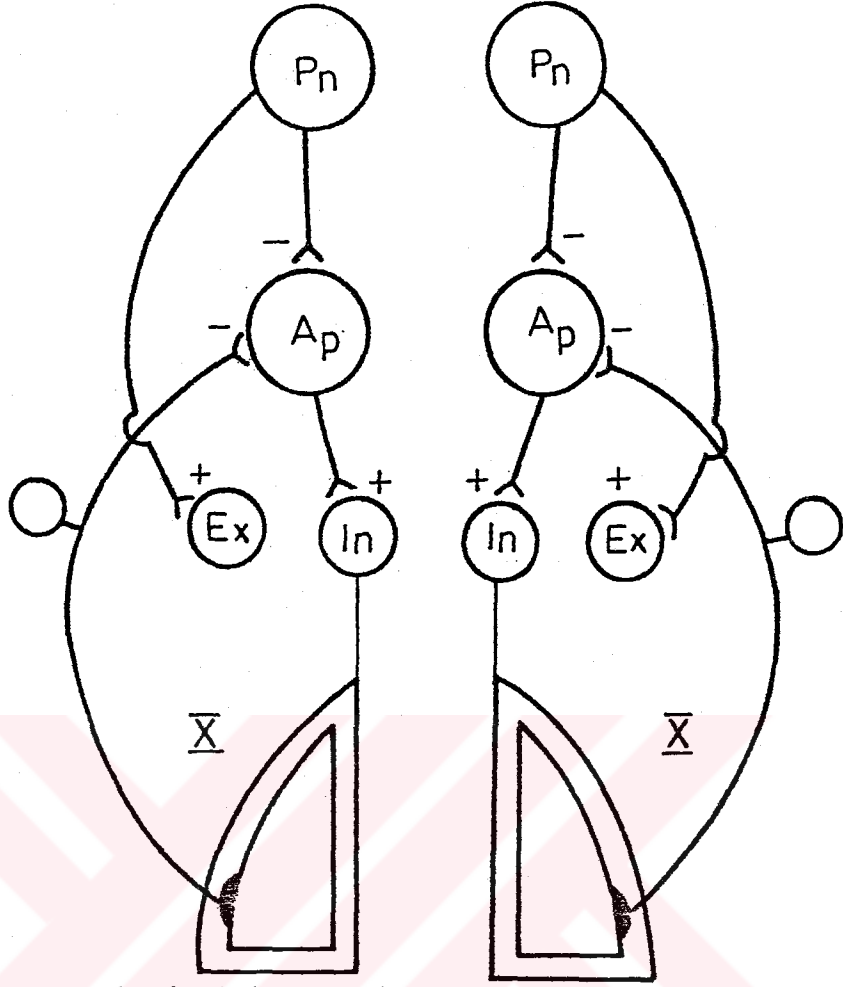
Ekspirasyon merkezi ise, inspirasyon merkezine göre biraz daha yukarıdadır ve formatio reticularis'in dorso-lateral bölgesinde yer almaktadır(4,64,91,93).

Daha sonra Liljestrand(85,116), kedilerde yaptığı araştırmalar sonucunda, inspirasyon ve ekspirasyon nöronlarının bulbusta karışık şekilde dağılmış olduklarını; inspirasyonla ilgili nöronların daha çok ventral, ekspirasyonla ilgili olanların ise dorsal bölgede yoğunlaştıklarını belirtmiştir.

Bulber solunum merkezleri denen bu nöron toplulukları, ritmik solunumdan sorumludur. Ancak, periferden veya merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinden gelen uyarılar veya ortamdaki kimyasal değişiklikler bu merkezlerin faaliyetini değiştirebilir.

Bulber solunum merkezlerinin faaliyeti aşağıda lokalizasyon ve etki mekanizmalarını açıklayacağımız pnömotaksik ve apnöstik merkezler tarafından düzenlenir.

1.1.b. Pnömotaksik Merkez: Ponsun isthmus'unun dorso-lateral bölgesinde bilateral olarak lokalize olmuştur. Tanımı ilk defa Lumsden (1923) tarafından yapılmıştır(85,116). Pnömotaksik merkez, vaguslarla gelen afferent impulslarla analog bir etki göstererek apnöstik merkezi inhibe eder ve öpneik solunumu sağlar (Şekil 1). Bu merkez haraplanacak olursa solunum frekansı azalır, soluk hacmi ise artar(79,120).



Şekil 1- Solunum merkezlerinin organizasyonu

Pn = Pnömotaksik merkez

Ap = Apnöstik merkez

In = İnspirasyon merkezi

Ex = Ekspirasyon merkezi

X. = N.vagus

(+), eksitator; (-) inhibitor etkileri belirtmektedir.

1.1.c. Apnöstik Merkez: Bu merkezin ponsun formatio reticularis'inin orta ve alt kısımlarında lokalize olduğu Lumsden tarafından gösterilmiştir(85,116). Apnöstik merkez, bulber solunum merkezlerinden inspirasyon merkezi üzerine kolaylaştırıcı impulslar gönderir. Apnöstik merkez, pnömotaksik merkezden doğan ve vaguslarla gelen afferent impulslarla inhibe edilir. Bu iki yerden gelen inhibitör impulslar ortadan kaldırılacak veya apnöstik merkez elektriksel olarak uyarılacak olursa, uzun süren inspirasyon ve kısa süren ekspirasyonla karakterize apnösis tipi solunum oluşur(44,53,79,120).

Tüm ponsun çıkarılmasıyla ise solunum, kısa inspirasyon ve uzun süren ekspirasyonla karakterize "gasping" tipinde sürer(120).

1.2. Solunum Regülasyonunda Vagusların Rolü

Solunum merkezlerinin faaliyeti periferden gelen impulslardan etkilenir. Akciğerlerin gerilmesinin inspirasyonu sona erdirip, ekspirasyonu başlattığı 1868'de Hering ve Breuer tarafından gösterilmiştir. Aksi olarak akciğerlerin daralmasında ekspirasyon sona erer ve inspirasyon başlar(122).

Hering ve Breuer, vagusların bilateral olarak kesilmesinde, bu reaksiyonun oluşmadığını gözleyerek, solunumun vaguslar yoluyla uyandırılan ve merkezi bulbusta bulunan bir refleks mekanizma ile düzenlendiğini ileri sürmüşlerdir.

Vagal reflekslerin solunum tipini etkilediği, yüzyıldan fazla bir süredir bilinmekle beraber, bu reflekslerle ilgili reseptörlerin lokalizasyon ve özellikleri ancak son yıllarda açıklığa kavuşmuştur.

Solunum regülasyonu ile ilgili vagal refleksler, bugünkü bilgilerimize göre, solunum yolları ve akciğerlerdeki üç çeşit reseptörden kaynaklanır.

A. Akciğer Gerim Reseptörleri

Vagustan izole edilen tek liftten potansiyel kaydedilerek yapılan araştırmalarda, bu reseptörlerin akciğerlerin gerilmesiyle uyarıldıkları ve gerginliğin sürmesi durumunda uyarana yavaş adapte oldukları gösterilmiştir(122). Bugün bu reseptörlerin trakea ve bronş duvarındaki düz kaslarda bulunduğu kabul edilmektedir(122,123). Diğer taraftan bu reseptörlerin bronşial düz kasında da bulunup bulunmadığı tartışmalıdır(122,123).

Akciğer gerim reseptörlerinin afferent innervasyonu, vagusun A_{α} ve A_{β} grubu miyelinli kalın lifleri ile sağlanır. Bu liflerin ileti hızları saniyede 14-59 metredir(22,88). Vagusun $8-10^{\circ}\text{C}$ soğutulmasında, bu miyelinli liflerin bloke oldukları gösterilmiştir(22).

Uyarana yavaş adapte olan gerim reseptörlerinin uyarılma eşiği düşük olduğu için, öpneik solunumda, akciğerlerin genişlemesi ile uyarılırlar ve inspirasyon refleksi yoldan inhibe edilir: Hering-Breuer inflasyon refleksi.

B. Deflasyon Reseptörleri (Akciğer İrritan Reseptörleri)

İntrapulmoner bronş ve bronşiel epitelinde lokalize olmuşlardır. Uyarana çabuk adapte olan bu reseptörlerin afferent innervasyonu, vagusun A_{δ} lifleri ile dir(123). Diğer taraftan, trakea ve büyük bronşların epitelinde lokalize, kimyasal ve mekanik irritanlara karşı öksürük refleksini oluşturan reseptörler ise öksürük reseptörü veya trakeal irritan reseptörler adını almaktadır(123).

Deflasyon reseptörleri öpneik solunumda deşarj yapmazlar. Akciğerlerin fazla gerilmesinde veya pnömotoraksta olduğu gibi, fonksiyonel residüel kapasitenin altında daralması ile uyarılırlar(107).

Deflasyon reseptörlerinin akciğerlerin daralması veya pnömotoraksta uyarıldıkları ve bunun sonucunda takipnenin olduğu gözönüne alınarak, bu reseptörlerin Hering-Breuer deflasyon refleksi ile ilgili oldukları kabul edilmiştir(85).

C. Juksta Pulmoner-Kapiller Reseptörler (J-Reseptörleri)

İsminden de anlaşılacağı gibi bu reseptörler, alveollerle pulmoner kılcal damarlar arasında lokalizedir(39). J-reseptörleri, akciğerlerin daralması ile pneumotoraksla uya-

rıldıkları gibi, bazıları akciğerlerin fazla gerilmesi ile de uyarılırlar(39). Ayrıca, akciğer hiperemisi, pulmoner ödem pulmoner kapiller basıncın artması ile de uyarıldıkları gösterilmiştir(39,123).

Bu reseptörlerin vagal afferent liflerinin ileti hızlarının saniyede 0,8-7 metre olması, liflerin bir kısmının miyelinli olduğunu düşündürmektedir. Ancak, liflerin büyük çoğunluğunun ileti hızlarının saniyede 3 metre olduğu saptanmıştır(39).

Ağır ekzersizde, artan akciğer interstisyel sıvı hacmi ile J-reseptörlerinin uyarıldığı ve refleks yoldan çizgili kasların kasılma kuvvetinin azaldığı ileri sürülmüştür(39,89).

2. SOLUNUMUN KİMYASAL DÜZENLENMESİ

Solunum faaliyeti kan, serebrospinal sıvı ve beyin interstisyel sıvısındaki pH, PCO_2 ve PO_2 değerlerine göre düzenlenir.

Organizmada oluşan kan gazları ve pH değerlerindeki değişiklikler kimoreseptör adı verilen yapılar ile algılanır. Bu yapılardan başlayan impulslar solunum merkezlerine iletilir. Uyaranların özelliğine göre, solunum merkezlerinin yanıtı hipo veya hiperventilasyon şeklinde oluşur. Böylece solunum dakika hacmi değiştirilerek, vücut sıvılarının pH, PCO_2 ve PO_2 değerleri normal sınırlarda tutulur.

Kimoreseptörler, buldukları bölgelere göre, periferik ve santral kimoreseptörler (santral kimoduyar alanlar) olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu yapıların doğal uyaranları birbirinden farklıdır.

2.1. Periferik Kimoreseptörler

Periferik kimoreseptörler, arcus aorta'da ve A.carotis communis'in bifurkasyon bölgesinde lokalize olmuşlardır.

Glomus Caroticum'un Lokalizasyonu ve Özellikleri: A.Carotis Communis'in A.carotis externa ve A.carotis interna'ya çatallandığı bölgede yer alır. Çapı 1-2 mm., ortalama ağırlığı ise 2 mg.'dir(67).

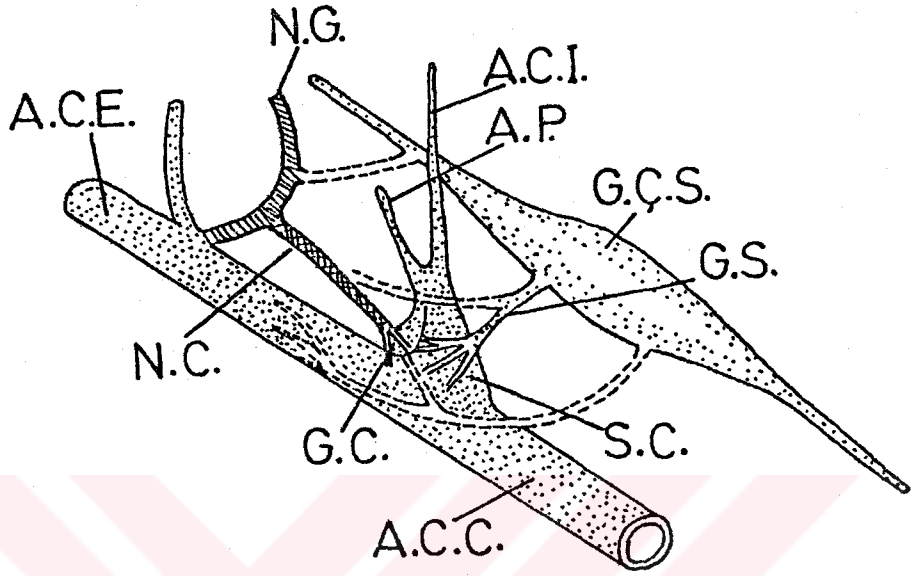
Glomus caroticum, A.pharyngea ascendens'ten kan almaktadır(116). Yapısının küçüklüğüne karşın yüksek bir kan akımına sahiptir (1000-2000 ml/dak/100 gr. doku)(96). O₂ tüketimi ise düşüktür (9 ml/dak/100 gr. doku)(96).

Glomus caroticum'un innervasyonu üç kaynaktan(38, 115)(Şekil 2).

1- N.Caroticus (Hering veya sinus siniri): Glomus caroticum'dan çıkıp kısa bir mesafe yalnız seyreden bu sinir, daha sonra N.glossopharyngicus ile beyne taşınır. Yapılan araştırmalar, bu sinirlerin merkezi sinir sisteminde hem nucleus tractus solitarius ve bu çekirdeğin altındaki retiküler formasyonun dorsalinde, hem de nucleus ambiguus ve bu çekirdeğin etrafındaki ventro-lateral retiküler formasyonda sonlandığını göstermektedir(20).

N.caroticus'ta hem afferent hem de efferent liflerin bulunduğu, liflerin çoğunun miyelinsiz, pek azının ise miyelinli olduğu gösterilmiştir(78).

2- N.caroticus interna (ganglioglomerular sinir): Bu sinir ile ganglion cervicale superior'dan kaynaklanan lifler gelir.



Şekil 2- Glomus caroticumun lokalizasyonu ve innervasyonu (kedide). N.G.=Nervus glossopharyngicus, A.C.I.=A. Carotis interna, A.P.=A.pharyngea, G.C.S.=Ganglion cervicale superior, G.S.=Ganglioglomerular sinir, S.C.=Sinus caroticus, A.C.C.=A.carotis communis, G.C.=Glomus caroticum, N.C.=N.caroticus, A.C.E.=A. carotis externa. Szlyk ve Jennings'ten(115).

3- Ganglion nodosa'dan gelen N.vagus'un dalları: Vagal liflerin nereyi inerve ettiği tam olarak bilinmemekle beraber glomus caroticum'un parenkimine veya vaskülaritesine etkili olmadığı bilinmektedir.

Glomus caroticum'un yapısında glomus hücreleri (Tip I hücreleri) ve destek hücreleri (Tip II hücreleri) olmak üzere iki ayrı hücre tipi vardır(7). Elektron mikroskopuyla yapılan çalışmalarla Tip I hücrelerinin A ve B olmak üzere iki değişik şekli ortaya konmuştur(68). Tip I A hücrelerindeki vesiküllerin çapı Tip I B hücrelerine göre daha büyük, sayıları ise daha fazladır(68). Yapılan çalışmalarla bu vesiküllerde katekolaminlerin(126) ve 5-hidroksitriptaminin(81) bulunduğu gösterilmiştir.

Glomus Aorticum'un Lokalizasyonu ve Özellikleri:

Aorta kimoreseptörleri, Arcus aorta üzerinde, başlıca aşağıda belirtilen bölgelerde lokalize olmuşlardır:

Aort yayı üstünde:

- 1- Sağ A.subclavia ve Sağ A.carotis communis arasında,
- 2- Sol A.subclavia ve Sol A.carotis communis arasında.

Aort yayı altında:

- 3- A.pulmonalis ve dalları arasında.

Glomus aorticum'un innervasyonu N.aorticus (Cyon siniri) ile dir. Histolojik yapısı Glomus caroticum'a benzer. N.aorticus, tavşan dışında diğer canlılarda N.vagus kılıfı içinde seyreder. Aorta bölgesindeki kimoreseptörlerden kaynaklanan afferent sinir liflerinin sayısı, karotis bölgesinden kaynaklanan afferent sinir liflerinin sayısına göre daha azdır(13,37). Nitekim, sinus sinirlerinin kesilmesi ritmik solunumun periyodik kaybına yol açarken, Cyon sinirlerinin kesilmeleri ile bu etki görülmez(46).

Periferik Kimoreseptörlerin Uyarılma Mekanizmaları

Periferik kimoreseptörler, arteriyel kandaki O_2 parsiyel basıncının azalması, CO_2 parsiyel basıncının ve $[H^+]$ konsantrasyonunun artması ile uyarılırlar. Bu konuda bir çok araştırma yapılmıştır(10,30).

Ayrıca, periferik kimoreseptörler kan ısısının yükselmesi ile uyarılırlar ve dolayısıyla solunum faaliyeti hızlanır(52). Hipotermide ise tersine bir durum söz konusudur(86).

Kanda oluşan PaO_2 , $PaCO_2$ ve pH_a değişikliklerinden glomus hücrelerinin nasıl uyarıldığı konusunda pek çok araştırma yapılmıştır. Eyzaquirre ve meslekdaşları kanda oluşan bu değişiklikler ile glomus hücrelerinden eksitatör bir maddenin salgılandığı ve bu maddenin afferent sinir uçlarını uyardığını ileri sürmüşlerdir. Bir kısım araştırmacılar, eksitatör maddenin asetilkolin olabileceğini ve Tip I hücrelerinden açığa çıktığını belirtmişlerdir(29).

Bununla birlikte aynı maddenin adrenalin, noradrenalin veya 5-hidroksitriptamin olabileceği de ileri sürülmektedir(81,126).

McDonald'a göre(68), hipoksik uyarılarla uyarılan hücreler gerçekte glomus hücreleri olmayıp, afferent sinir uçlarıdır. Uyarılan afferent sinir uçlarından eksitatör maddeler açığa çıkmakta ve glomus hücrelerini uyarmaktadır. Uyarılan glomus hücrelerinden açığa çıkan dopamin ise bu sinir uçlarından doğan impulsları inhibe etmektedir. McDonald'ın bu açıklamasına göre, hipoksiyle uyarılan kimoreseptörler gerçekte afferent sinir liflerinin uç kısımlarıdır. Bu sinir liflerinin uçları ile sinaps yapan glomus hücreleri ise, bunların duyarlılığını düzenleyen dopaminerjik ara nöronlardır(5).

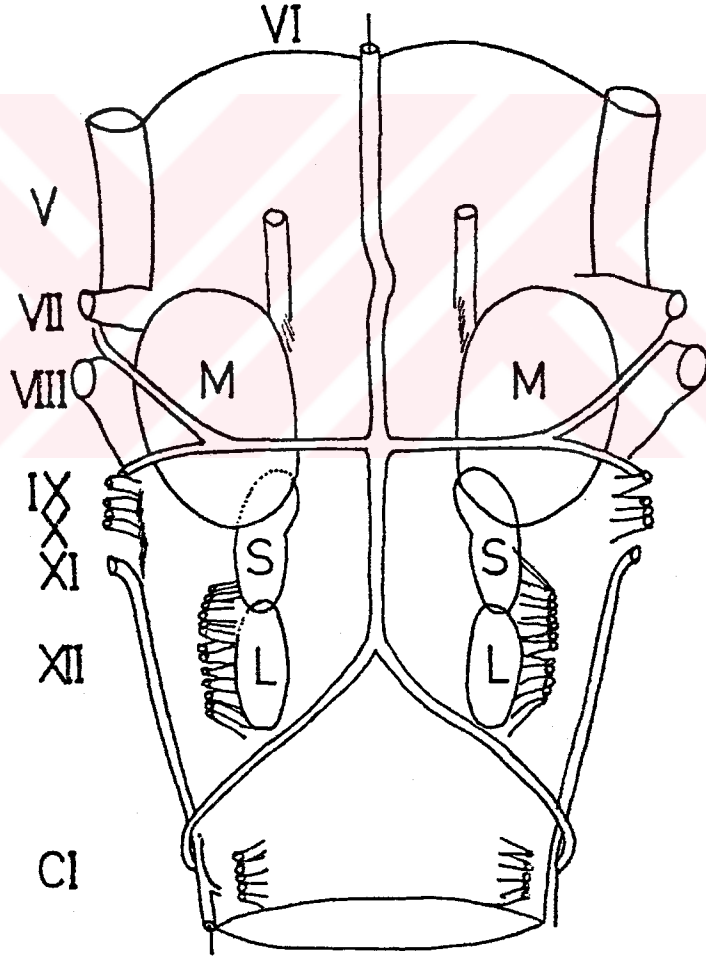
Periferik kimoreseptörlerin fötal yaşamda fonksiyonel olup olmadığı konusunda yapılan araştırmalarda farklı sonuçlar alınmıştır(51,77). Yenidoğanda ise periferik kimoreseptörlerin tam anlamıyla olgun olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(8,11,49,97).

2.2. Santral Kimoduyar Alanlar

Periferik kimoreseptörlerin denervasyonundan sonra PCO_2 artması ve pH azalmasının solunum faaliyetini merkezselsel bir etki ile arttırdığı uzun yıllardır bilinmektedir. Ancak,

bu faktörlerin etkisi solunum merkezleri üzerine değil, beyin sapında bulunan ve kimosansitif alanlar denilen bölgeler üzerinedir.

Bugün beyin sapında santral kimoduyarıklıkla ilgili üç alan bilinmektedir(63,74,106). Bu alanlar, bunları ilk defa keşfeden araştırmacıların isimlerine ithafen M (Mitchell), S (Schlaefke), L (Loeschke) alanları diye adlandırılmışlardır(63,74,106). Ayrıca, M alanına rostral, S alanına intermediyel, L alanına kaudal alanda denmektedir (Şekil 3).



Şekil 3- Bulbusun ventral yüzeyindeki kimoduyar alanlar (M.Mitchell, S.Schlaefke, L.Loeschke alanları). Schlaefke ve meslekdaşları(106).

Kimoduyar alanlar, bulbusun ventral yüzeyinde, üstten pons, lateralden VII-XI kranyal sinir kökleri ve içten piramidal traktus ile çevrili bölgede bilateral olarak bulunurlar(63,74,106).

Bazı araştırmacılar, kimoduyar alanlarda reseptör niteliğindeki hücrelerin yüzeyel olarak yerleştiklerini kabul etmektedirler(63,74,75,105,106).

Pappenheimer ve meslekdaşları ise, bu bölgede özel reseptörlerin bulunmadığını, serebrospinal sıvı ve kandaki uyarıcı maddelerin beyin dokusuna hızla difüze olduklarını, derinlerde bulunan retiküler formasyon hücrelerini uyardıklarını ileri sürmüşlerdir(90).

Daha sonra Çakar ve Terzioğlu(17), kimoduyar bölgelerdeki reseptörlerin fonksiyonel özelliklerini ve lokalizasyonlarını incelemişlerdir. Çakar ve Terzioğlu'nun yaptığı araştırmalarda, anesteziye edilmiş normal ve kimodenerve kedilerde beyin sapında kimoduyar alanlara stereo-taksik yöntemle cam mikroelektrodlar çeşitli derinliklere yerleştirilmiştir. Deney hayvanlarına çeşitli gaz karışımları solutularak rostral kimoduyar alandan potansiyeller kaydedilmiştir.

Çakar ve Terzioğlu'nun bulgularına göre, hiperkapnik gaz karışımı solunmasında, potansiyeller 400 µ derinlikte başlamakta, 600-1000 µ arasında en yoğun olarak gözlenmekte ve 1400 µ da kaybolmaktadır. Bu bulgular, kimoduyar alanların yüzeyel değil, derinlerde lokalize olduklarını göstermektedir.

Çakar ve Terzioğlu'nun çalışmasında, başka bir deney serisinde, deney hayvanlarına % 80₂-N₂ karışımı solutulmuş; kaydedilen solunum frekansında büyük bir artışın meydana gelmesine karşın, 3000 µ derinlikte dahi hiçbir potansiyel artışına rastlanmamıştır. Bu bulgulara göre, kimosansitif alanlar

sadece PCO_2 ve $[H^+]$ artması ile uyarılır; hipoksi ise, periferik kimoreseptörler yolu ile solunum santral kontrol merkezlerini etkiler.

Solunum ile ilgili santral kimoduyar alanların uyarılarının medullayı perfüze eden kanın, serebrospinal sıvının ve beyin interstisyel sıvısının asid-baz denge değişiklikleri olduğu daha birçok araştırmacı grupları tarafından da gösterilmiştir(17,62,74,90,105,106).

Solunum Ritminin Düzenlenmesinin "von Euler" Fonksiyonel Modeli İle Açıklanması

Soluk hacmi ve solunum frekansının düzenlenmesinin santral ve periferik kontrol mekanizmalarının etkileşimleriyle nasıl gerçekleştiği konusu, von Euler ve meslektaşlarının son yıllarda yaptığı çalışmalarla bir dereceye kadar aydınlığa kavuşmuştur.

von Euler ve meslektaşlarının, solunum jeneratör modeli diye adlandırdıkları model, anatomik lokalizasyondan çok, fonksiyonel organizasyona dayanır(24,25). von Euler'e göre santral inspiratuar aktivite; İngilizce: Central Inspiratory Activity, (CIA)'nın veya A-nöron havuzunun faaliyete geçmesiyle inspirasyon başlar. A-nöron havuzunun (CIA) aktivitesinin indeksi olarak, frenik sinir integre potansiyelleri kullanılmaktadır(24,25,27). Santral inspiratuar aktivitenin, santral kimosansitif alanlardan gelen impulslarla arttığı birçok araştırmacı tarafından ileri sürülmüştür(24,25,27). Ayrıca hipertermide de santral inspiratuar aktivitenin arttığı ileri sürülmüştür(24,25,27).

Santral inspiratuar aktivitenin faaliyete geçmesiyle başlayan inspirasyonun sona ermesi ve ekspirasyonun başlayabilmesi içinse bir başka mekanizma faaliyete geçer. Santral inspiratuar aktiviteyi inhibe edip, inspirasyonu sonlandıran

bu mekanizmaya, İngilizce, Inspiratory Off Switch mekanizması (IOS) veya C-nöron havuzu adı verilmiştir.

C-nöron havuzunun (CIA)'yi inhibe edebilmesi, dolayısıyla inspirasyonu sonlandırabilmesi için eşik değerine ulaşması gerekir. Bu değere ulaşmasını, akciğer gerim reseptörlerinden gelen vagal impulslarla, pnömotaksik merkeze uyan nucleus parabrachialis medialis (NPBM)'den gelen impulslar sağlar(24,25,27).

Ayrıca, artmış olan (CIA) aktivitesi de, (IOS) mekanizmasının eşik değere ulaşmasına yardımcı olmakta, kendisini inhibe edecek olan bu mekanizmaya katılmaktadır(24,25).

von Euler ve meslekdaşları, inspirasyonda akciğer gerim reseptörlerinden gelen vagal impulslarla, (CIA) mekanizmasından kalkan impulsların B-nöron havuzunda integre olduklarını ileri sürmüşlerdir(24,25,27).

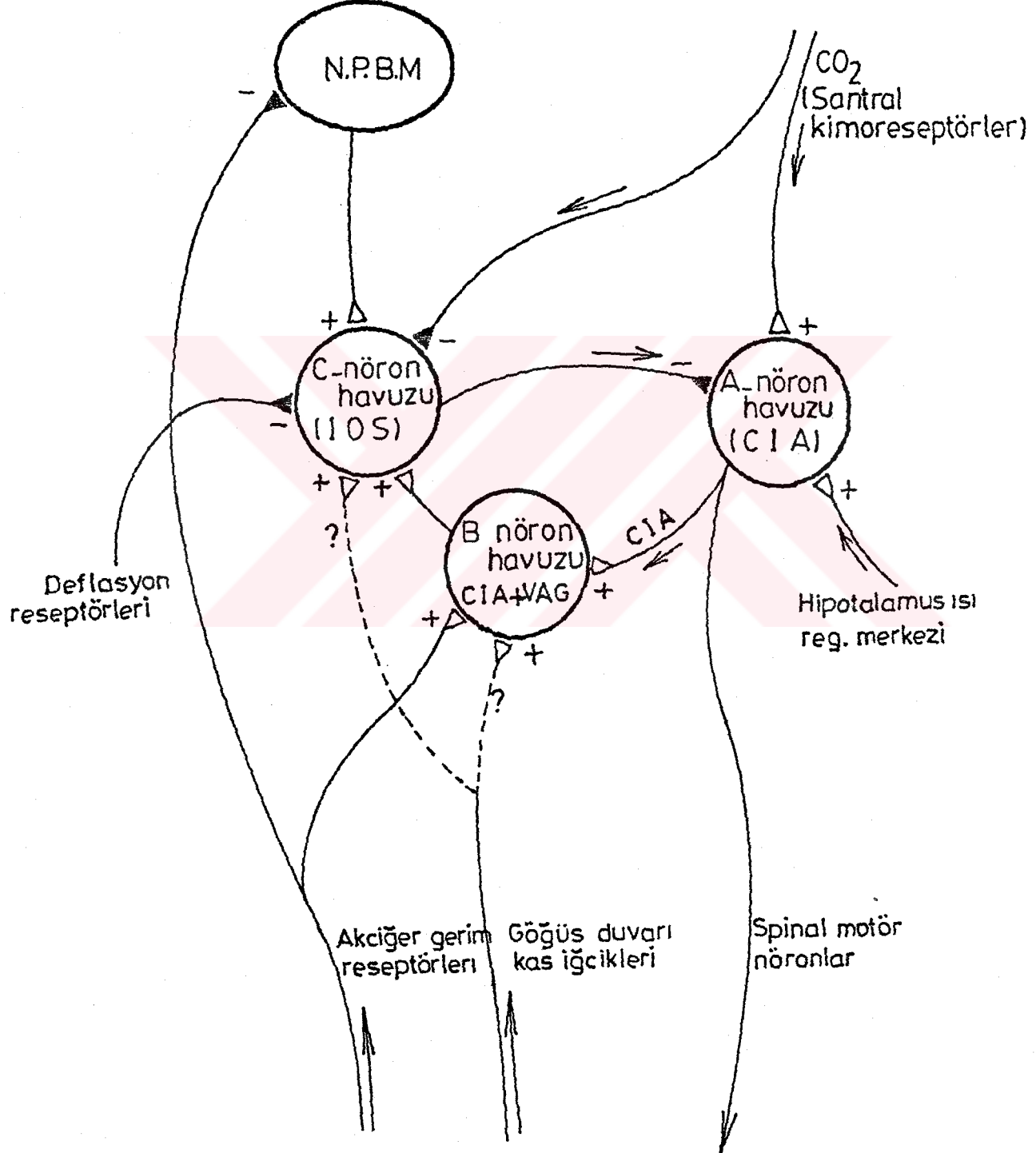
İntegre olan bu impulslarla, NPBM'den gelen impulslar (IOS)'u eşik değere ulaştırmakta, onu aktive etmektedir. (IOS) aktive olunca (CIA)'yi inhibe etmekte, dolayısıyla inspirasyon sonlanıp, ekspirasyon başlamaktadır.

(IOS) mekanizmasının (CIA) üzerindeki inhibisyon kuvveti ekspirasyon süresince giderek azalır. (IOS), artık (CIA) yı inhibe edemeyecek duruma gelince, ekspirasyon sonlanmakta, yeni bir solunum siklusu başlamaktadır. Akciğer deflasyon reseptörlerinden gelen impulsların, (IOS) mekanizmasının inhibisyon kuvvetini azalttığı, yani ekspirasyonu kısalttığı ileri sürülmüştür(24,25).

Yapılan çeşitli araştırmalarla, bilateral vagotomiden sonra akciğer gerim reseptörlerinden impuls gelemeyeceği için (IOS)'ın eşik değere geç ulaştığını, bu nedenle inspirasyon süresinin, yani frenik sinir integre potansiyelinin uzadığı

gösterilmiştir(24,25).

Bilateral vagotomiye ek olarak NPBM'de haraplanacak olursa, apnösis oluşur(24,25) (Şekil 4).



Şekil 4- von Euler'a göre ritmik solunumdan sorumlu olan fonksiyonel organizasyon modeli. (+), eksitator; (-), inhibitor impulsları belirtmektedir. N.P.B.M.= Nucleus parabrachialis medialis(24,25).

ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu çalışmada, hipoksik ve hiperoksik koşullarda, soluk hacmi ve solunum frekansının nasıl etkilendikleri, bu iki parametrenin düzenlenmesinde hangi merkezzel ve periferik kontrol mekanizmalarının sorumlu oldukları araştırılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda soluk hacmi ve solunum frekansının değişik mekanizmalarla düzenlendiği gösterilmiştir. Bu çalışmalardan kazanılan bulgular, soluk hacminin düzenlenmesinde santral, solunum frekansının düzenlenmesinde ise daha çok periferik mekanizmaların önemli olduğunu göstermektedir(16,86, 87,105,119).

Biz de bu konuyu araştırmak amacıyla sodyum pentotal ile anesteziye edilmiş köpekler kullandık. Periferik kimoreseptörleri sağlam kontrol, periferik kimoreseptörleri denerve ve periferik kimoreseptörlerin denervasyonu ile birlikte bilateral vagotomi yapılmış köpeklere hipoksik ve hiperoksik gaz karışımları solutulmuş; çeşitli solunum parametreleri kaydedilmiş ve hesaplanmıştır. Merkezzel eksitasyon durumu hakkında bir fikir edinmek amacıyla, her deney fazında frenik sinirden aksiyon potansiyelleri kaydedilmiştir. Ayrıca, her deney fazının sonunda alınan arteriyel kan örneklerinden, hipoksi ve hiperokside oluşan gaz basınçları, pH, standart bikarbonat ve baz fazlalığı değişiklikleri incelenmiştir.

Bütün bu parametrelerde gözlenen değişimlerden hipoksi ve hiperokside santral ve periferik kontrol mekanizmalarının

aktivasyon durumları hakkında bir fikir edinilmiş; soluk hacmi ve solunum frekansının bu aktivasyon durumlarından nasıl etkilendiklerinin açıklanmasına çalışılmıştır.



GEREÇ VE YÖNTEM

1. DENEY MATERYALİ

Çalışmamızda ağırlıkları 9-23 kg. arasında değişen toplam 30 köpek kullanıldı. Deney grupları ve her bir gruptaki hayvan sayısı aşağıdaki gibidir:

- I. Kontrol grup: 10
- II. Periferik kimoreseptörleri denerve (kimodenerve) grup: 9
- III. Periferik kimoreseptörleri denerve-bilateral vagotomize (kimodenerve-vagotomize) grup: 11

2. ANESTEZİ VE AMELİYAT TEKNİĞİ

Deney hayvanları V.Saphena'dan enjekte edilen 25-30 mg/kg pentothal sodium ile anesteziye edildi.

Bu suretle anesteziye edilen deney hayvanına trakeotomi yapıp trakeal kanül takıldı. Arteriyel kan örnekleri almak için A.femoralis ve gerektiğinde ek anestetik madde vermek için de V.femoralis kanüle edildi.

Frenik Sinir İzolasyonu: Santral inspiratuar aktivite hakkında bir fikir edinmek amacıyla N.Phrenicus izole edildi ve potansiyeller kaydedildi. Ayrıca bu potansiyeller integre edildi. Bu amaçla deney hayvanlarının sağ boyun bölgelerinin

1/3 alt kısmında N.Phrenicus izole edilip kesildi. Stereomikroskop altında sinirin kılıfı sıyrıldı ve potansiyellerin kaydı için elektrod üzerine yerleştirilerek tüm deney süresince nötral parafin içinde tutuldu.

Kimodenerve grupta yukarıda anlatılan işlemlere ek olarak karotis ve aorta kimoreseptörleri denerve edildi. Karotis kimoreseptörlerinin denervasyonu için, A.carotis communis'lerin bifurkasyon bölgelerinde Hering siniri izole edilip kesildi. Ayrıca bu bölgeye önce % 5'lik fenol sonra alkol sürülüp bol fizyolojik serumla yıkandı. Aorta kimoreseptörlerinin denervasyonu içinse N.aorticus, N.laryngicus superior'un çıkış noktasının altında vagustan ayrılarak kesildi. Kimodenerve grubunun gerçekleştirip gerçekleştirmediği NaCN injeksiyonu (40 µg/kg. i.v) ile denetlendi.

Kimodenerve-vagotomize grupta, yukarıda anlatılan işlemlere ek olarak, bilateral vagotomi için, N.vagus, boyun bölgesinde her iki tarafta izole edilip kesildi.

3. DENEY FAZLARI

Kontrol, kimodenerve ve kimodenerve-vagotomize gruplarda, uygulanan deney fazları aşağıdaki gibidir:

- I. Normoksik faz: 15' süre ile hava,
- II. Hipoksik faz: 5'-8' süre ile % 80₂-N₂,
- III. Normoksik faz: 15' süre ile hava,
- IV. Hiperoksik faz: 5'-8' süre ile % 100 O₂,
- V. Normoksik faz: 15' süre ile hava.

Her üç deney grubundaki hayvanların gerek atmosfer havası gerekse spirometrelerden belirtilen gaz karışımlarını solumaları sırasında, soluk hacmi (V_T), solunum frekansı [$f(\text{min}^{-1})$], frenik sinir aksiyon potansiyelleri ve frenik sinir integre potansiyelleri kaydedildi. Ayrıca her deney fazı-

nın sonunda alınan arteriyel kan örneklerinde, PaO_2 , $PaCO_2$, pH_a , AVL Gas Check 937 ile tayin edildi.

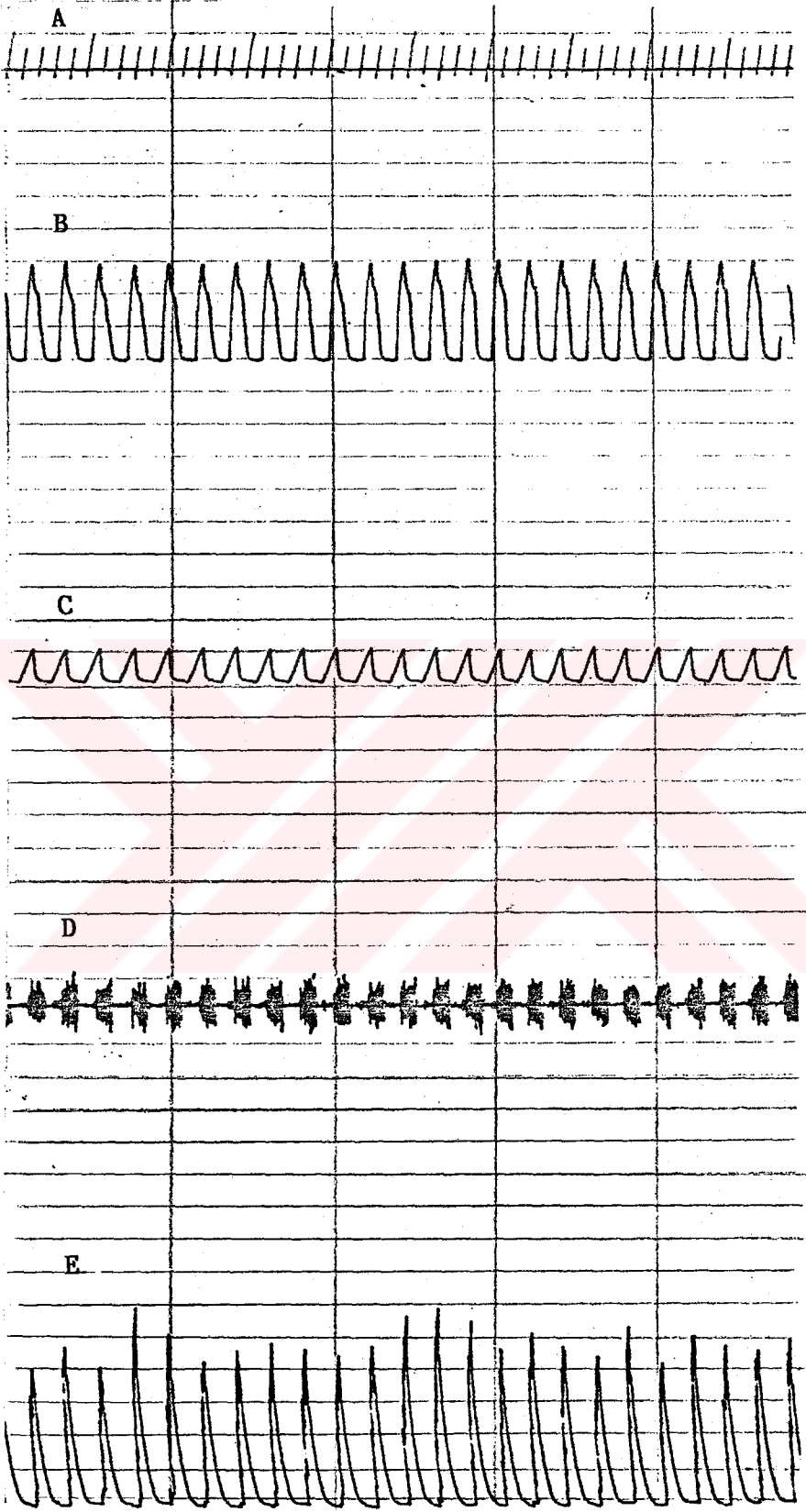
4. KAYIT TEKNİĞİ

Soluk hacmi ve solunum frekansının kaydı için, trakeal kanüle takılan inspirasyon-ekspirasyon ventili 3 yollu bir musluk aracılığı ile içinde % 80₂-N₂ ve % 100 O₂ bulunan spirometrelere bağlandı. Bu şekilde deney hayvanının atmosfer havası veya spirometrelerdeki belirtilen gaz karışımlarından birini soluması sağlandı. Ventilin ekspirasyon kısmı ise pneumotachograph ve Grass PT-5 transdüseri aracılığı ile Grass Model-7 Polygraph'a bağlandı. Bu düzenle, yukarıda belirtilen solunum parametreleri kaydedildi.

Frenik sinir aksiyon potansiyellerini kaydetmek için, tarafımızdan hazırlanan 0.5 mm. çapında platin elektrodlar kullanıldı. Sistemde oluşabilecek parazitleri önlemek için, elektrodlar uçlarındaki 2-3 mm.'lik kıvrık kısım hariç insül-X maddesi ile kaplandı. Aksiyon potansiyellerinin kaydı için, Grass Model-7 Polygraph'ın 7 P3 A preamplifier'ı kullanıldı. Frenik sinir integre potansiyellerinin kaydı içinse, aynı preamplifier'ın integratör kanalının J-34 output'undan alınan sinyaller diğer bir D.C. driver amplifier'ın J1-J2 input'una verildi. Bu yöntemle frenik sinir aksiyon potansiyellerinin deşarj grupları (volley süreleri) integre edildi.

5. KAYDEDİLEN PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kaydedilen soluk hacmi (V_T) ve solunum frekansı [$f(\text{min}^{-1})$] değerlerinden, solunum dakika hacmi (\dot{V}_E) hesaplandı. Frenik sinir aksiyon potansiyellerinin deşarj grubu sürelerinden (Volley süreleri) inspirasyon süreleri (T_I), deşarj grupları arasındaki sürelerden ise (Volley aralığı süreleri) ekspirasyon süreleri (T_E) hesaplandı. Soluk hacmi (V_T), inspirasyon süresine (T_I) bölünerek, hava akış hızı (V_T/T_I) bulundu (Şekil 5).



Şekil 5- Kayıtlar A) Zaman, B) Hava akış hızı, C) Soluk hacmi ve frekansı, D) Frenik sinir aksiyon potansiyelleri, E) Frenik sinir integre potansiyelleri

Hipoksik ve hiperoksik gaz karışımları solunmasına geçilmeden önceki hava fazına ait yukarıda belirtilen parametrelerin değerleri % 100 olarak kabul edildi. Bu şekilde, % 80₂-N₂ ve % 100 O₂ solunması sırasında saptanan değerlerin hava fazına göre değişimleri % olarak ifade edildi.

Arteriyel kan pH ve PaCO₂ değerlerinden, Sigaard-Anderson Alignment Nomogram'ına göre baz fazlalığı (B.E) ve standart bikarbonat Std.[HCO₃⁻] değerleri hesaplandı.

Her üç deney grubunda, % 80₂-N₂ ve % 100 O₂ solunmasında, tüm parametrelerde bir önceki hava fazına oranla oluşan değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı "küçük eşlenmiş serilerde t testi" uygulanarak hesaplandı(117).

B U L G U L A R

1. HİPOKSİK GAZ KARIŞIMI SOLUNMASINDA ÇEŞİTLİ PARAMETRELERDE GÖZLENEN DEĞİŞİKLİKLER

1.1. Solunum Parametreleri

Kontrol gruptaki hayvanların % 80₂-N₂ solumalarında, soluk hacmi (V_T), solunum frekansı [$f(\text{min}^{-1})$], solunum dakika hacmi (\dot{V}_E) ve frenik sinir integre potansiyel amplitüdünde bir önceki normoksik faza göre anlamlı artışlar saptandı (Tablo 1, 2, Şekil 6, 7). Solunum frekansındaki artışın inspirasyon (T_I) ve ekspirasyon (T_E) sürelerindeki kısalmalara bağlı olduğu gözlemlendi (Tablo 2, Şekil 7). Soluk hacmindeki artış ve inspirasyon süresindeki kısalıştan dolayı, hava akış hızı da (V_T/T_I) anlamlı şekilde arttı (Tablo 1, Şekil 6).

Kimodenerve gruptaki hayvanların hipoksik gaz karışımları solumalarında, soluk hacmi (V_T) anlamlı olarak azaldı; solunum frekansı [$f(\text{min}^{-1})$] ise arttı. Her iki solunum parametresinde zıt yönde oluşan bu değişimler sonucunda solunum dakika hacminde (\dot{V}_E) bir değişiklik görülmedi (Tablo 1, Şekil 6). Bu grupta frenik sinir integre potansiyel amplitüdü azalırken, inspirasyon süresinin (T_I) uzadığı, ekspirasyon süresinin (T_E) ise kısaldığı saptandı (Tablo 2, Şekil 7). Solunum frekansındaki artış, ekspirasyon süresindeki kısalışa bağlıdır. Soluk hacmindeki azalma ve inspirasyon süresindeki uzama ise hava akış hızının anlamlı olarak azalmasına neden olmuştur (Tablo 1, Şekil 6).

Periferik kimoreseptörlerin denervasyonu ile beraber bilateral vagotomi yapılan üçüncü gruptaki hayvanların hipoksik gaz karışımları solumalarında, soluk hacmi (V_T), solunum frekansı [$f(\text{min}^{-1})$], solunum dakika hacmi (\dot{V}_E) ve frenik sinir integre potansiyel amplitüdü anlamlı olarak azaldı (Tablo 1, 2, Şekil 6, 7). Solunum frekansındaki bu fazdaki azalma, inspirasyon (T_I) ve ekspirasyon (T_E) sürelerindeki anlamlı uzamalara bağlandı (Tablo 2, Şekil 7). İnspirasyon süresindeki uzama, soluk hacmindeki azalmaya bağlı olarak da hava akış hızı (V_T/T_I) anlamlı olarak azaldı (Tablo 1, Şekil 6).

1.2. Kan Gazları ve Asit-Baz Denge Parametreleri

Her üç grubun hipoksik gaz karışımı solumalarında PaO_2 anlamlı olarak azaldı (Tablo 3, Şekil 9).

Kontrol grupta, hipoksik fazda, pHa artarken, PaCO_2 , standart bikarbonat ve baz fazlalığı değerlerinde bir azalma gözlenmiştir (Tablo 3, Şekil 10).

Kimodenerve grupta ise, hipokside pHa 'da anlamlı değişiklik gözlenmezken, PaCO_2 değerinde anlamlı artış saptanmıştır. Yine bu grupta, standart bikarbonat ve baz fazlalığı değerleri yüksek bulunmuştur (Tablo 3, Şekil 10).

Kimodenerve-Vagotomize grupta ise pHa azalırken, PaCO_2 , standart bikarbonat ve baz fazlalığı değerlerinde anlamlı artışlar saptanmıştır (Tablo 3, Şekil 10).

2. % 100 O₂ SOLUNMASINDA ÇEŞİTLİ PARAMETRELERDE GÖZLENEN DEĞİŞİKLİKLER

2.1. Solunum Parametreleri

Kontrol gruptaki hayvanların % 100 O₂ solumalarında, 1.dakika sonunda soluk hacmi (V_T), solunum frekansı [$f(\text{min}^{-1})$] solunum dakika hacmi (\dot{V}_E) ve frenik sinir integre potansiyel amplitüdü bir önceki normoksik faza göre anlamlı olarak azaldı (Tablo 1, 2, Şekil 6, 7). Solunum frekansındaki azalma, inspirasyon (T_I) ve ekspirasyon (T_E) sürelerindeki uzamalara bağlıdır (Tablo 2, Şekil 7). Soluk hacmindeki azalma ve inspirasyon süresindeki uzamaya bağlı olarak da hava akış hızı (V_T/T_I) azaldı. Kontrol gruptaki hayvanlarda, hiperoksik fazın sonunda yapılan ölçümlerde, soluk hacminde bir önceki normoksik faza göre anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş; diğer parametrelerdeki farklılıklar ise istatistiksel anlamlılıklarını korumuşlardır (Tablo 1, 2, Şekil 6, 7).

Kimodenerve grubun % 100 O₂ solumasında, soluk hacmi (V_T), solunum frekansı [$f(\text{min}^{-1})$], solunum dakika hacmi (\dot{V}_E) ve frenik sinir integre potansiyel amplitüdü anlamlı şekilde arttı (Tablo 1, 2, Şekil 6, 7). Solunum frekansındaki artış, inspirasyon süresindeki (T_I) kısalmadan dolayıdır (Tablo 2, Şekil 7). Soluk hacmindeki artış ve inspirasyon süresindeki kısalma sonucu da, hava akış hızı (V_T/T_I) anlamlı olarak arttı (Tablo 1, Şekil 6). Bu grup hayvanlarda, hiperoksik fazın sonunda yapılan ölçümlerde, parametrelerde 1. dakika sonunda oluşan farklılıklar istatistiksel anlamlılıklarını korumuşlardır (Tablo 1, 2, Şekil 6, 7).

Periferik kimoreseptörleri denerve-bilateral vagotomize grupta köpeklerin % 100 O₂ solumalarında, soluk hacmi (V_T) solunum dakika hacmi (\dot{V}_E), frenik sinir integre potansiyel amplitüdü anlamlı olarak arttı (Tablo 1, 2, Şekil 6, 7). Normoksik faza göre inspirasyon (T_I) ve ekspirasyon (T_E) sürele-

rindeki kısalmadan dolayı solunum frekansı [$f(\text{min}^{-1})$] az, fakat anlamlı olarak arttı (Tablo 2, Şekil 7). Gene, soluk hacmindeki artış ve inspirasyon süresindeki kısalmadan dolayı, hava akış hızı (V_T/T_I) arttı. Bu grupta da kimodenerve grupta olduğu gibi hiperoksik fazın sonunda yapılan ölçümlerde, parametrelerde 1.dakika sonunda oluşan farklılıklar istatistiksel anlamlılıklarını korumuşlardır (Tablo 1, 2, Şekil 6, 7).

2.2. Kan Gazları ve Asid-Baz Denge Parametreleri

Kontrol, kimodenerve ve kimodenerve-vagotomize grupların % 100 O_2 solumalarında PaO_2 bir önceki hava fazına göre anlamlı olarak arttı (Tablo 3, Şekil 9).

Kontrol grupta, hiperokside, $PaCO_2$, pH_a , standart bikarbonat ve baz fazlalığı değerlerinde bir önceki normoksik faza göre değişiklikler gözlenmemiştir (Tablo 3, Şekil 10).

Kimodenerve ve kimodenerve-vagotomize gruplarda, hiperoksik fazın sonunda elde edilen arteriyel kan örneklerinde pH_a 'ın yükseldiği, $PaCO_2$, standart bikarbonat ve baz fazlalığı değerlerinin ise azaldığı saptanmıştır (Tablo 3, Şekil 10).

A.B.O. : Belirtilen deney grupları ve deney fazlarında saptanan soluk hacmi (V_T), solunum frekansı (f (min⁻¹)), dakika ventilasyon (V_E) ve havanın akış hızı (V_T/T_I) ortalaması (M) standart sapma ($S.D.$) ve standart hata ($S.E.$) değerleri

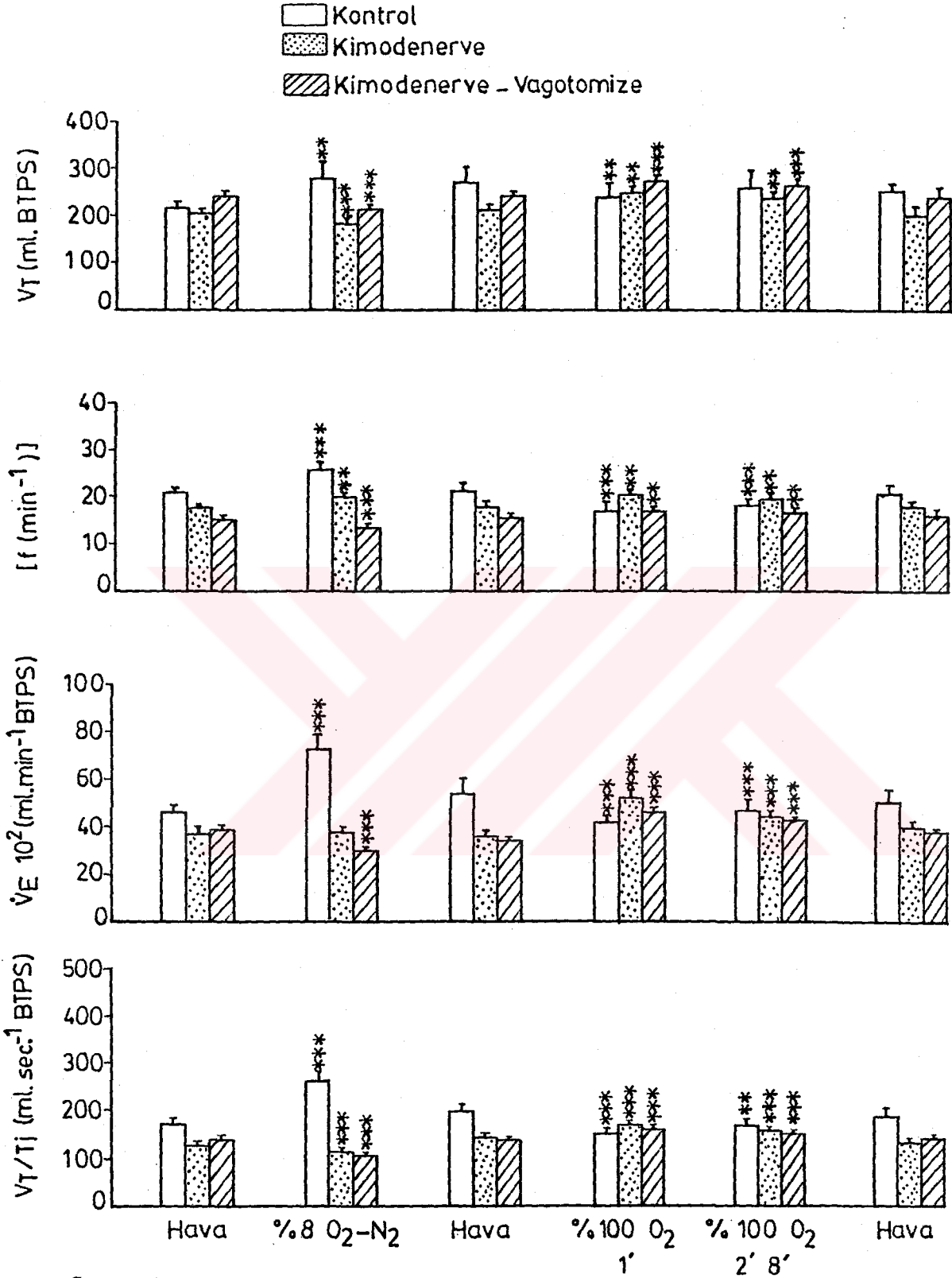
Deney Grupları ve Deney Fazları	Süre (dak)	(V_T) (mL.BTSP)		$[f(\text{min}^{-1})]$		(V_E) (mL/dk.BTSP)		(V_T/T_I) (mL/sn.BTSP)	
		M±S.D.	S.E.	M±S.D.	S.E.	M±S.D.	S.E.	M±S.D.	S.E.
Hava	15'	216.1±48.9	15.4	21.1±3.07	0.97	4527.9±1178.6	372.7	167.6±39.5	12.5
% 80 ₂ -N ₂	5'-8'	278.2±82.5**	26.1	26±5.2***	1.66	7072.9±2155.9***	681.7	255.9±70.9***	22.4
Hava	15'	266.5±35.1	30.08	21.2±4.1	1.31	5358.4±2006.5	634.5	196.1±52.07	16.4
% 100 O ₂	1'	238.4±82.9**	26.2	17.7±3.6***	1.11	4090.1±1198.7***	379	150±38.5***	12.1
	2'-8'	255.8±98.2	31	18.4±3.8***	1.06	4584.4±1581.8***	500.2	163.9±48.2**	15.2
Hava	15'	265.4±51.2	16.1	22.1±5.4	1.67	5651.4±1895.3	567.2	191.2±51.06	16.3
Hava	15'	205.1±25.5	8.5	17.8±0.92	0.3	3679.2±584.06	194.6	126.9±20.70	6.9
% 80 ₂ -N ₂	5'-8'	179.5±21.3***	7.1	20.2±1.78**	0.59	3629.6±514.4	171.4	105.4±19.08***	6.4
	Hava	212.2±27.5	9.1	17.5±0.88	0.29	3727.4±538.7	179.5	130.3±6.6	6.3
% 100 O ₂	1'	242.9±36.3**	12.1	20.1±0.78**	0.26	5215.1±1243.2***	381.2	169.7±18.7***	8
	2'-8'	232.8±32.3**	10.7	19.3±0.76**	0.23	4491.8±562.7***	187.5	158.1±19.9***	6.6
Hava	15'	210.1±29.9	9.9	17.7±0.89	0.29	3671.2±575.2	193.2	136.1±6.51	6.2
Hava	15'	242.7±23.9	7.2	15.5±0.68	0.2	3772.7±396.7	119.6	133.3±14.4	4.3
% 80 ₂ -N ₂	5'-8'	212±17.6***	5.3	13.6±0.067***	0.2	2888.7±254.9***	76.8	104.3±13.7***	4.1
	Hava	240.2±21.9	6.67	15.09±1.04	0.31	3620.1±362.7	109.3	131.6±17.6	5.3
% 100 O ₂	1'	272.4±26.9***	8.11	17.09±1.44**	0.43	4619.2±495.5***	149.3	160.7±25.7***	7.7
	2'-8'	262.5±21.06***	8.1	16.8±1.25**	0.37	4399.8±420.4***	126.7	154±24.1***	7.2
Hava	15'	249.1±31.1	7.9	15.01±1.21	0.35	3875.1±365.1	109.4	138.1±14.1	4.3

n= deney hayvanı sayısı; * istatistiksel anlamlılığı belirtmektedir. * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

frenik sınır integre süresi ve amplitüdü ortalaması (M), standart sapma (S.D.) ve standart hata (S.E.) değerleri

Deney Grupları ve Deney Fazları	Süre (dak)	(T ₁) (sn)	(T _E) (sn)	Frenik Sınır İntegre Potansiyel Süresi (sn)	Frenik İntegre Potansiyel Amplitüdü (mm)
		M±S.D. S.E.	M±S.D. S.E.	M±S.D. S.E.	M±S.D. S.E.
Hava	15'	1.299±0.18 0.05	1.582±0.28 0.08	1.299±0.18 0.05	13.6±8.2 2.6
% 80 -N ₂	5'-8'	1.087±0.19*** 0.06	1.289±0.2*** 0.06	1.087±0.19*** 0.06	19.7±12.7** 4.03
Hava	15'	1.338±0.2 0.06	1.569±0.33 0.1	1.338±0.2 0.06	15.1±7.73 2.44
% 100 O ₂	1'	1.572±0.26*** 0.08	1.851±0.45*** 0.14	1.572±0.26*** 0.08	12±7.31** 2.31
	2'-8'	1.537±0.24*** 0.07	1.776±0.37** 0.11	1.537±0.24*** 0.07	12.6±7.87** 2.49
Hava	15'	1.340±0.18 0.05	1.57±0.32 0.1	1.340±0.18 0.05	14.7±7.9 2.5
Hava	15'	1.626±0.13 0.04	1.74±0.11 0.03	1.626±0.13 0.04	9.37±0.51 1.54
% 80 -N ₂	5'-8'	1.72±0.13* 0.04	1.258±0.21** 0.07	1.72±0.13* 0.04	7.27±1.14*** 0.38
Hava	15'	1.631±0.08 0.02	1.742±0.14 0.04	1.631±0.08 0.02	9.67±1.88 0.62
% 100 O ₂	1'	1.434±0.1*** 0.03	1.545±0.09 0.03	1.434±0.1*** 0.03	13±2.34*** 0.78
	2'-8'	1.473±0.1** 0.03	1.631±0.1 0.03	1.473±0.1** 0.03	12.33±2.17** 0.72
Hava	15'	1.632±0.09 0.02	1.741±0.13 0.04	1.632±0.09 0.02	9.71±1.89 0.63
Hava	15'	1.822±0.04 0.01	2.043±0.15 0.04	1.822±0.04 0.01	12±0.77 0.23
% 80 -N ₂	5'-8'	2.048±0.15*** 0.04	2.356±0.09*** 0.02	2.048±0.15*** 0.04	8.8±0.87*** 0.26
Hava	15'	1.836±0.1 0.03	2.15±0.18 0.05	1.836±0.1 0.03	12.18±0.75 0.22
% 100 O ₂	1'	1.714±0.14** 0.04	1.835±0.19*** 0.05	1.714±0.14** 0.04	15.63±0.67*** 0.2
	2'-8'	1.72±0.13** 0.03	1.859±0.18*** 0.05	1.72±0.13** 0.03	15.09±0.94*** 0.28
Hava	15'	1.833±0.13 0.04	2.13±0.16 0.04	1.833±0.13 0.04	12.2±0.76 0.22

n= deney hayvanı sayısı; * istatistiksel anlamlılığı belirtmektedir. * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

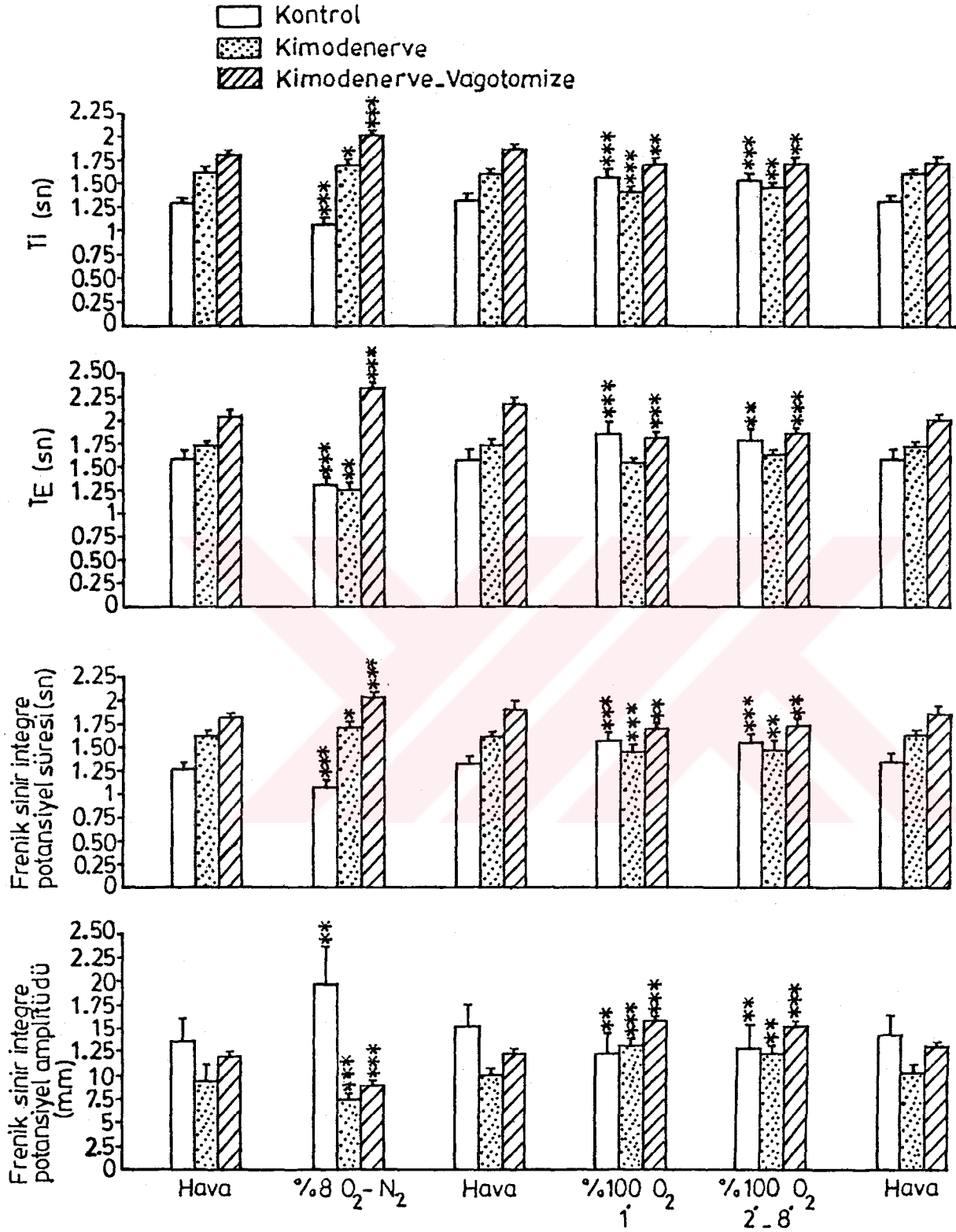


Şekil 6- Hipoksik ve hiperoksik gaz karışımlar solunmasında, belirtilen deney gruplarının soluk hacmi (V_T), solunum frekansı [$f(\text{min}^{-1})$], solunum dakika hacmi (\dot{V}_E) ve havanın akış hızı (V_T/T_i) değişimleri. Dikey çizgiler, ortalama (M)'nin standart hata (S.E.)'sını, * işareti, bir önceki hava fazına göre değişimin anlamlı olduğunu ifade etmektedir.

* $p < 0.05$

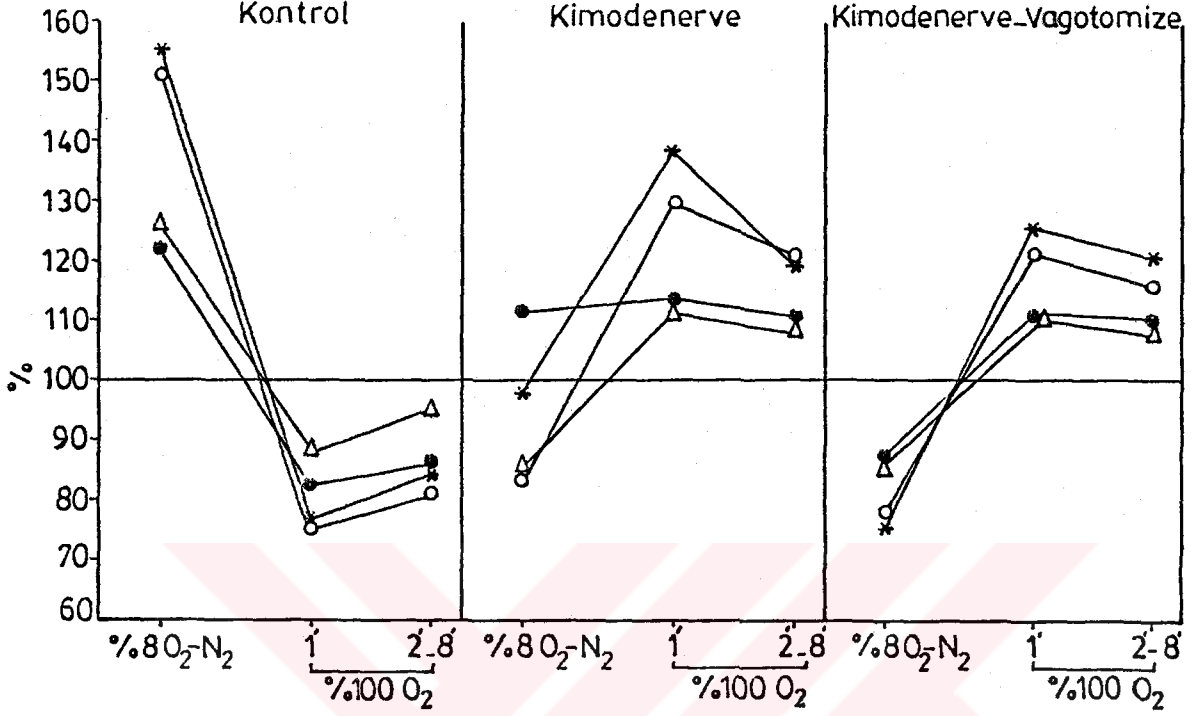
** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

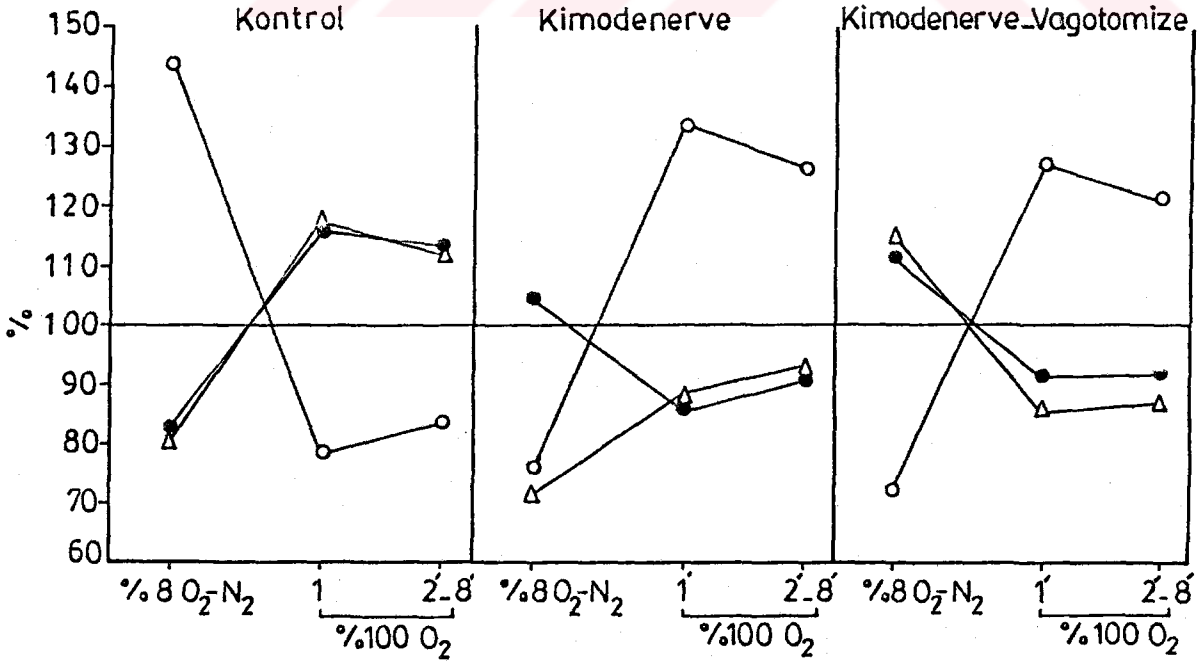


Şekil 7- Hipoksik ve hiperoksik gaz karışımlar solunmasında, belirtilen deney gruplarının inspirasyon süresi (T_I), ekspirasyon süresi (T_E), frenik sinir integre potansiyel süresi ve frenik sinir integre potansiyel amplitüdü değişimleri. Dikey çizgiler, ortalama (M)'nın standart hata (S.E.)'sını; * işareti, bir önceki hava fazına göre değişiminin anlamlı olduğunu ifade etmektedir. *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

- Frekans
- △-△ Soluk hacmi
- Hava akış hızı
- x-x Dakika ventilasyon



- Volley süresi
- △-△ Volley arası
- Frenik sinir integre potansiyel amplitüdü

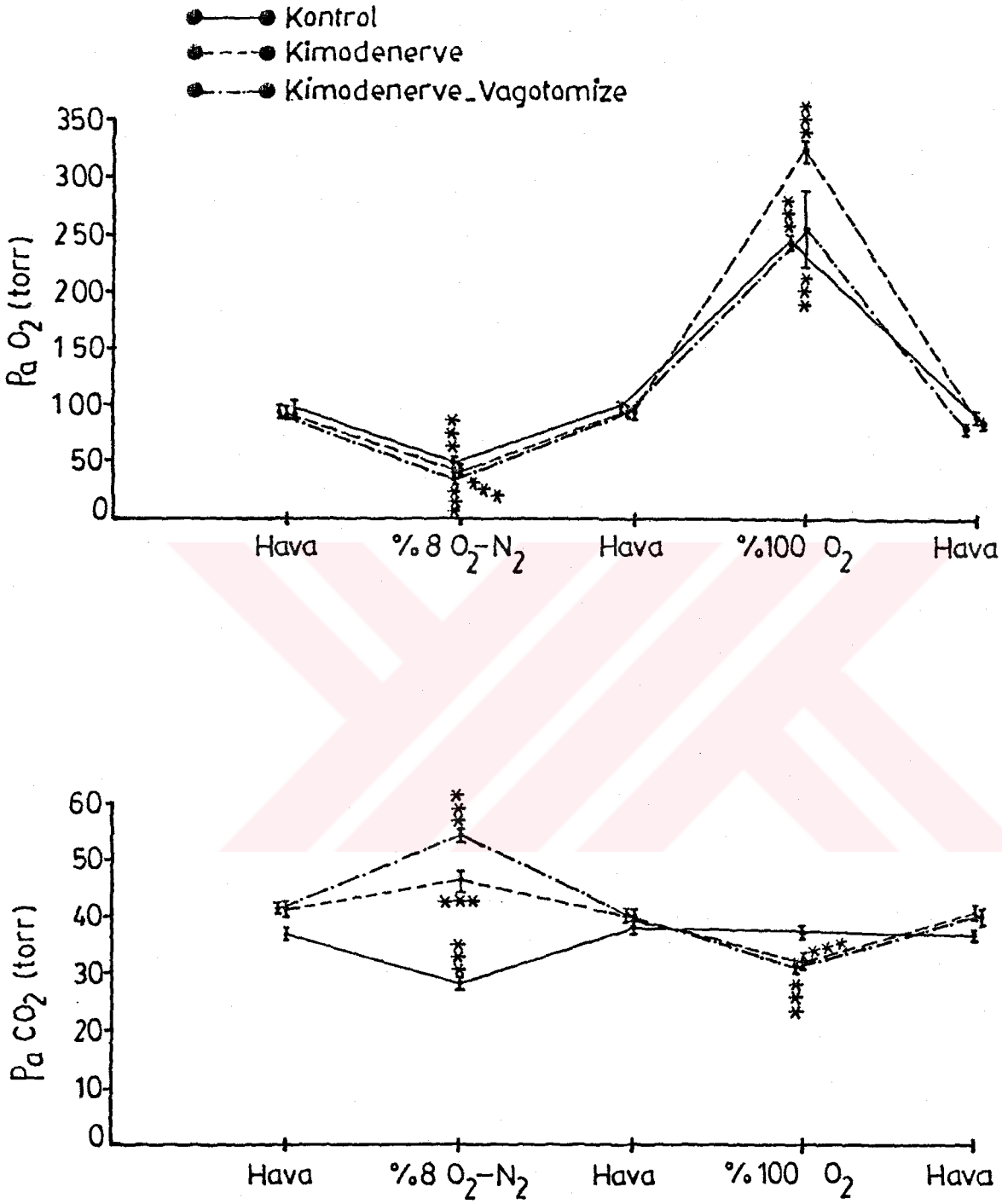


Şekil 8- Hipoksik ve hiperoksik gaz karışımları solunmasında, belirtilen deney gruplarının soluk hacmi (V_T), solunum frekansı [$f(\text{min}^{-1})$], solunum dakika hacmi (\dot{V}_E), havanın akış hızı (V_T/T_I), Volley süresi (T_I), volley aralığı süresi (T_E) ve frenik sinir integre potansiyel amplitüdü ortalama (M)'lerinin % değişimleri (Belirtilen fazlardaki her üç parametreye ait hava fazı değerleri, % 100 olarak kabul edilmiştir).

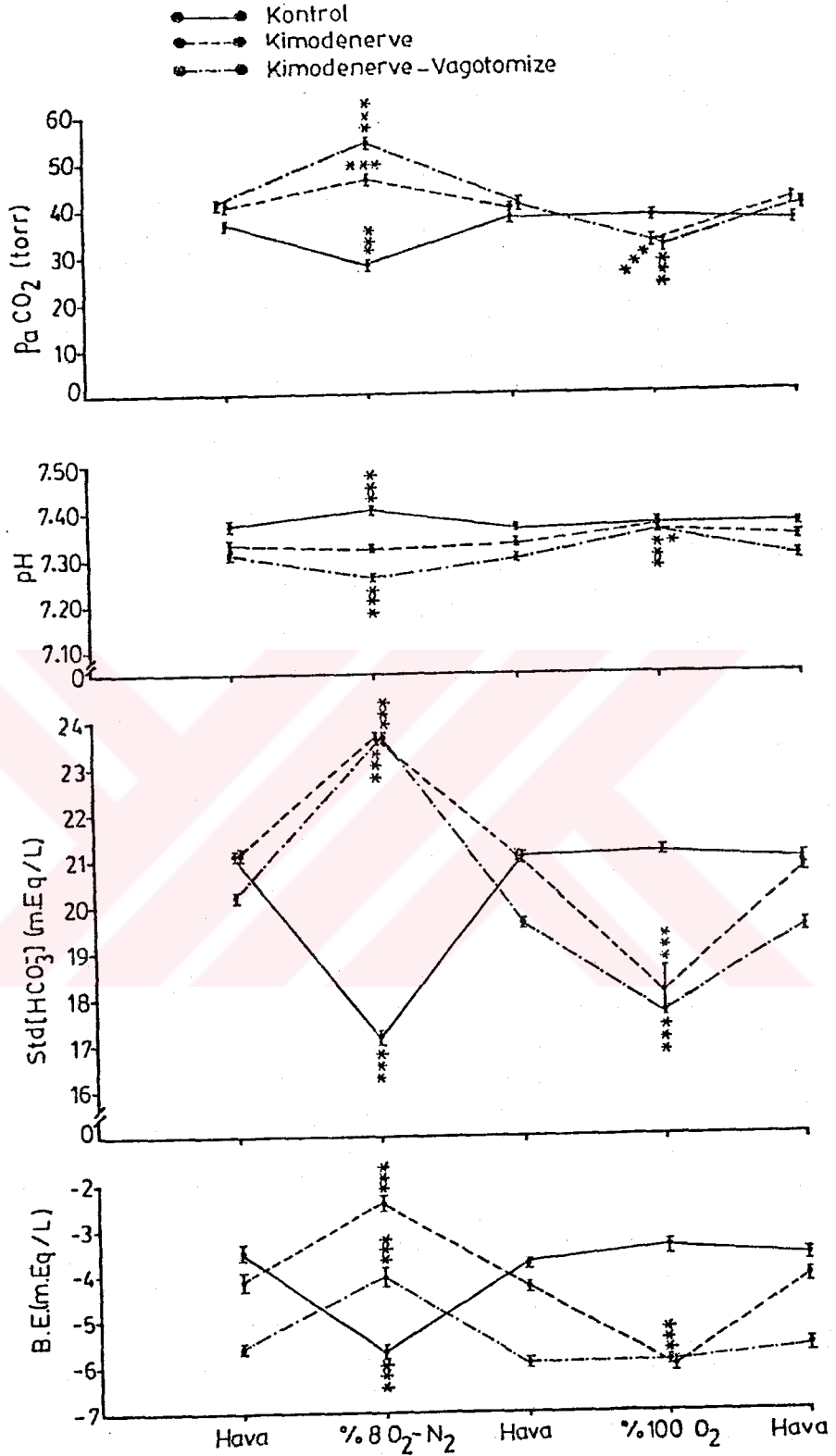
TABLE 3: Belirtilen deney grupları ve deney fazlarında arteriyel oksijen basıncı (PaO₂), karbondioksit basıncı (PaCO₂), pH_a, standart bikarbonat Std. [HCO₃⁻] ve baz fazlalığı (B.E.) değerlerinin ortalaması (M), standart sapma (S.D.) ve standart hata (S.E.) değerleri

Deney Grupları ve Deney Fazları	Süre (dak)	(PaO ₂) (torr)	(PaCO ₂) (torr)	pH _a	Std. [HCO ₃ ⁻] (M.Eq/l)	B.E. (M.Eq/l)					
Hava	15'	98.5±10.8	36.9±0.87	7.37±0.006	0.002	21.05±0.6	0.19	3.49±0.56	0.17		
% 80 ₂ -N ₂	5'-8'	48.1±1.28***	0.4	28±0.81***	0.25	7.401±0.007***	0.002	17.16±0.6***	0.18	5.68±0.4***	0.13
Hava	15'	97.1±0.73	0.23	37.8±0.63	0.19	7.362±0.004	0.001	21.09±0.54	0.17	3.73±0.44	0.13
% 100 O ₂	5'-8'	295.5±8.31***	2.62	37.7±0.94	0.29	7.365±0.005	0.001	21.16±0.6	0.18	3.43±0.62	0.19
Hava	5'	99.5±4.61	1.4	38.2±0.85	0.26	7.363±0.004	0.001	21.08±0.7	0.23	3.61±0.41	0.12
Hava	15'	91.7±4.49	1.4	40.11±1.16	0.38	7.33±0.005	0.01	21.13±0.68	0.22	4.16±0.68	0.22
% 80 ₂ -N ₂	5'-8'	42.55±1.74***	0.58	46.55±0.26***	0.88	7.32±0.006	0.002	23.62±0.64***	0.15	2.44±0.72***	0.2
Hava	15'	91.66±3.25	1.11	40±1	0.33	7.33±0.007	0.002	21.1±0.48	0.16	4.25±0.5	0.16
% 100 O ₂	5'-8'	325.5±17.4***	5.8	32.4±1.23***	0.41	7.36±0.005*	0.002	18.07±0.62***	0.62	5.95±0.7***	0.2
Hava	5'	93.5±1.55	0.46	41.1±0.65	0.21	7.34±0.007	0.002	21.2±0.63	0.15	4.31±0.71	0.24
Hava	15'	91.9±1.57	0.47	41.09±0.7	0.21	7.309±0.03	0.0009	20.2±0.37	0.11	5.48±0.28	0.08
% 80 ₂ -N ₂	5'-8'	37.5±0.82***	0.24	54±1***	0.3	7.259±0.009***	0.002	23.61±0.77***	0.23	4.05±0.86***	0.26
Hava	15'	90.54±1.12	0.3	40.18±0.18	0.6	7.30±0.03	0.0009	19.6±0.29	0.08	5.93±0.15	0.04
% 100 O ₂	5'-8'	253.45±11.3***	33.5	31.9±0.7***	0.21	7.36±0.006***	0.001	17.7±0.35***	0.1	5.92±0.15	0.04
Hava	5'	92.1±4.41	1.39	39.6±0.62	0.2	7.30±0.03	0.009	19.9±0.53	0.17	5.935±0.15	0.04

n= deney hayvanı sayısı; * İstatistiksel anlamlılığı belirtmektedir. * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001



Şekil 9- Hipoksik ve hiperoksik gaz karışımları solunmasında, belirtilen deney gruplarının PaO₂ ve PaCO₂ değerleri. Dikey çizgiler ortalama (M)'nin standart hata (S.E.)'sını; * işareti, bir önceki hava fazına göre değişimin anlamlı olduğunu ifade etmektedir. *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001



Şekil 10- Hipoksik ve hiperoksik gaz karışımları solunmasında, belirtilen deney gruplarının PaCO₂, pH, Std[HCO₃⁻], ve B.E. değerleri, Dikey çizgiler ortalama (M)'nin standart hata (S.E.)'sını; * işareti bir önceki hava fazına göre değişiminin anlamlı olduğunu ifade etmektedir.
*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

TARTIŞMA

Hipoksik hipokside, kontrol gruptaki hayvanların tüm solunum parametrelerinin artmasının nedeni; periferik kimoreseptörlerden fasilitatör nitelikte impulsların merkezzsel yapılara ulaşmasından; solunum santral kontrol mekanizmasından sorumlu olan integratif merkezlerin eksitabilitelerini arttırmalarından dolayıdır. Nitekim, frenik sinir integre potansiyel amplitüdünün bu fazda yükselmesi, bu görüşü destekler (Tablo 1, 2, Şekil 6, 7).

Kimodenerve gruptaki hayvanların hipoksik gaz karışımı solumalarında soluk hacminin azalması, merkezzsel oksijenasyonun yetersiz olmasından ve periferik kimoreseptörlerden ulaşan fasilitatör nitelikteki impulsların ortadan kaldırılmasıyla, merkezzsel eksitasyon durumunun deprese olmasından dolayıdır. Aynı fazda frenik sinir potansiyellerinin incelenmesinden, inspirasyon süresinin uzadığı; ekspirasyon süresinin kısaldığı saptanmıştır ki, bu sonuncu, solunum frekansı artmasının nedeni olabilir (Tablo 2, Şekil 6, 7).

Kimodenerve-bilateral vagotomize grupta, hipoksik hipokside her üç solunum parametresinin azaldığı saptanmış; solunum frekansındaki azalma inspirasyon ve ekspirasyon sürelerinin uzamalarına bağlanmıştır (Tablo 1, 2, Şekil 6, 7). Kuşkusuz ki frekanstaki bu değişiklikler, hipokside soluk hacminin azalması ve vagal volume feed-back'ın kesintiye uğramasıyla inspirasyon ve ekspirasyon sürelerinin uzamasının bir

sonucudur.

Kontrol seride, hiperoksik fazda, fazın 1. dakikası sonunda her üç solunum parametresinin ve frenik sinir integre potansiyel amplitüdünün normoksik faza göre azalması, periferik kimoreseptörlerin uyarılmamasından ve fasilitatör nitelikte impulsların merkezlere ulaşmamasından dolayıdır (Tablo 1, 2, Şekil 6, 7). Soluk hacminin azalması ise, hiperoksik fazın ilk dakikasında merkezzel oksijenasyonun yeterli olmadığına, periferik kimoreseptörlerden impulsların ulaşmamasıyla da merkezzel eksitasyon durumunun düşük olmasına atfedilebilir.

Nitekim, hiperoksik fazın sonu ile bir önceki normoksik fazdaki bulgular karşılaştırıldığında, soluk hacminde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Tablo 1, Şekil 6); yani ilk dakikadan sonra merkezzel oksijenasyonun yükselmesiyle bu parametre artmıştır. Gerek periferik kimoreseptörleri denerve, gerekse kimodenerve-bilateral vagotomize hayvanlarda, hiperoksik fazın sonunda her üç solunum parametresi ile frenik sinir integre potansiyel amplitüdünün artması, hiperoksinin etkisiyle merkezzel depresyonun ortadan kalkması ve dolayısıyla merkezzel eksitasyon durumunun yükselmesi ile açıklanır. Kimodenerve grupta solunum frekansındaki artış, inspirasyon süresinin kısalmasına, kimodenerve-bilateral vagotomize grupta ise daha az oranda olmak üzere aynı parametrenin artışı, hem inspirasyon hem de ekspirasyon sürelerinin kısalmasından dolayıdır (Tablo 1, 2, Şekil 6, 7).

Her iki grup hayvanda, hiperoksik fazın 1. dakikası ile sonunda yapılan tayinler arasında anlamlı farklar saptanmamıştır.

Deney koşullarımızda saptanan kan gazları ve asid-baz denge değişikliklerinin değerlendirilmesine gelince;

Kontrol grupta, hipokside, pHa'ın artması, hiperventilasyonun ve dolayısıyla PaCO₂'in azalmasının bir sonucudur. Respiratuar tipte bir alkalozun oluştuğunu belirten bu bulgulara karşı, Std. [HCO₃⁻] ve baz fazlalığı değerlerinin azaldığı bulunmuştur ki, bu durum simultane metabolik bir asidozun varlığını kanıtlar (Tablo 3, Şekil 10).

Kimodenerve grupta ise, hipokside, pHa'ın anlamlı olarak değişmemesi, buna karşın PaCO₂'in artması; kompanse tipte respiratuar asidozun oluştuğunu kanıtlar. Standart bikarbonat ve baz fazlalığı değerlerinin yüksek bulunması ise, böbrekler yoluyla bir kompensasyon mekanizmasının faaliyete geçtiğini düşündürür (Tablo 3, Şekil 10).

Kimodenerve bilateral vagotomize hayvanlarda ise, aynı deney koşullarında pHa'ın azalması ve PaCO₂'in artması, respiratuar tipte bir asidozun oluşumunu belirtir. Bunun sonucunda renal kompensasyon mekanizmalarının faaliyete geçtiği ve kimodenerve grupta olduğu gibi, kanda standart bikarbonat ve baz fazlalığı değerlerinin arttığı ileri sürülebilir (Tablo 3, Şekil 10).

Hiperoksik fazın sonunda, kimodenerve ve kimodenerve-bilateral vagotomize gruplardaki köpeklerden elde edilen arteriyel kan örneklerinde PaCO₂'in azaldığı, pHa'ın yükseldiği saptanmıştır ki, bu bulgular bu deney fazında oluşan hiperventilasyonun bir sonucudur. Aynı kan örneklerinde standart bikarbonat ve baz fazlalığı değerlerinin azalması ise, deney koşullarında renal kompensasyon mekanizmalarının faaliyete geçmesine ve dolayısıyla fazladan [HCO₃⁻] iyonlarının idrar yoluyla atılmasına atfedilebilir (Tablo 3, Şekil 10).

Bu çalışmada kazanılan bulgular her ne kadar soluk hacmi düzenlenmesinden başlıca solunum santral kontrol mekanizmalarının sorumlu olduğunu bir kez daha kanıtlıyor ise de, solunum frekansı regülasyonunda periferik mekanizmalardan

başka faktörlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Nitekim, karotis kimoreseptörleri denerve uyanık kedilerde hipoksik koşullarda, soluk frekansının artıp, soluk hacminin azaldığını gözleyen Miller ve Tenney(71), hipoksinin etkisiyle merkezsel frekans jenerasyon mekanizmasının faaliyete geçtiğini ileri sürmüşlerdir.

Benzer bulgu, Fırat ve Terzioğlu(36) tarafından elde edilmiş; periferik kimoreseptörlerin denervasyonu ile beraber bilateral vagotomize yapılan hayvanlarda da solunum frekansının normoksik faza göre yüksek olduğu saptanmıştır.

Oruç ve meslekdaşları(87) tarafından yapılan diğer bir çalışmada, periferik kimoreseptörleri denerve köpeklerde, hipoksinin etkisiyle soluk hacminin azaldığı, solunum frekansının ilk 3-4 dakikada arttığı ve bunu bir apnö devrinin izlediği gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada, periferik kimoreseptörlerin denervasyonu ile beraber bilateral vagotomize yapılan köpeklerin hipoksik gaz karışımı solumalarında ise, soluk hacmi gene azalmış; buna karşın solunum frekansı değişmemiştir. Bu bulgularını Oruç ve meslekdaşları(87) şöyle yorumlamışlardır: Periferik kimoreseptörleri denerve hayvanların hipoksik gaz karışımları solumalarında, hipoksinin etkisiyle soluk hacmi azalmakta, bu yüzden akciğer gerim reseptörleri uyarılamamaktadır. Buna karşın deflasyon reseptörlerinin ekzitasyonu sonucunda merkezsel yapılara ulaşan impulslar ekspirasyonun daha erken başlamasını sağlamakta, dolayısıyla da solunum frekansı artmaktadır. Nitekim, periferik kimoreseptörlerin denervasyonu ile beraber bilateral vagotomi yapılmış 2'nci grup hayvanlarda, vagal volume feed-back mekanizması kesintiye uğradığından, solunum frekansında bir değişiklik gözlenmemiştir.

Şu halde, hipoksik koşullarda solunum frekansının hangi mekanizmalarla arttığını saptamak için, biraz sonra belirteceğimiz gibi yeni çalışmaların yapılması gerekir.

Çalışmamızda açıklayamadığımız bir bulgu, hiperokside solunum frekansının hem periferik kimoreseptörleri denerve hem de kimodenerve-bilateral vagotomize gruplarda da artmasıdır. Her ne kadar bu fazın sonunda alınan arteriyel kan örneklerinde pHa'nın artması ve PaCO₂'nin azalması ile karakterize bir respiratuar alkalozun olduğu saptanmış ise de, dediğimiz gibi bu hiperventilasyonun bir sonucudur.

Belki de, hiperokside merkezsiz eksitasyon durumunun yükselmesi sonucunda metabolik olaylar hızlanır; serebral kanda artan CO₂'nin kimoduyar alanlara etkisi ve dolayısıyla integratif merkezlerin faaliyetlerinin artması sonucunda solunum frekansı da hızlanır.

Kuşkusuz ki bu görüşün doğruluğunu kanıtlamak ve ayrıca gerek hipokside gerekse hiperokside solunum santral mekanizmalarının soluk hacmi ve solunum frekansı düzenlemelerindeki rollerini incelemek için, serebral kan ile sistemik dolaşımda kan gazları ve asid-baz denge parametrelerini saptamak ve karşılaştırmak gerekir. Belki bu çalışmalar sonunda Miller ve Tenney'in(71) ileri sürdükleri hipokside frekans jenerasyon mekanizması aydınlığa kavuşacaktır.

Ö Z E T

Bu çalışmada hipoksik ve hiperoksik koşullarda soluk hacmi ve solunum frekansının nasıl etkilendikleri, bu iki parametrenin düzenlenmesinde hangi merkezselle ve periferik mekanizmaların sorumlu oldukları araştırılmıştır.

Deney materyali olarak sodyum pentotal ile anesteziye edilmiş köpekler kullanıldı. Deney grupları aşağıdaki gibidir:

- 1- Kontrol grup,
- 2- Periferik kimoreseptörleri denerve grup,
- 3- Periferik kimoreseptörleri denerve-bilateral vagotomize grup.

Her üç gruptaki köpeklere atmosfer havası, hipoksik ve hiperoksik gaz karışımları solutuldu; soluk hacmi (V_T), solunum frekansı [$f(\text{min}^{-1})$] kaydedildi, solunum dakika hacmi (\dot{V}_E) hesaplandı.

Merkezselle eksitasyon durumu hakkında bir fikir edinmek amacıyla, her deney fazında frenik sinirden kaydedilen aksiyon potansiyelleri integre edildi. Aksiyon potansiyellerinden, inspirasyon (T_I) ve ekspirasyon (T_E) süreleri hesaplandı. Soluk hacmi ve inspirasyon sürelerinden hava akış hızı (V_T/T_I) bulundu. Ayrıca, her deney fazının sonunda A.femoralis'ten kan örnekleri alınarak PaO_2 , PaCO_2 ve pHa değerleri

tayin edildi, uygun değerlerden standart bikarbonat Std. $[\text{HCO}_3^-]$ ve baz fazlalığı (B.E.) değerleri hesaplandı.

I. Kontrol gruptaki köpeklere % 80_2-N_2 solutulmasında, soluk hacmi, solunum frekansı, solunum dakika hacmi, hava akış hızı ve frenik sinir integre potansiyel amplitüdü bir önceki normoksik faza göre arttı; inspirasyon ve ekspirasyon süreleri ise kısaldı.

Kimodenerve gruptaki hayvanların hipoksik gaz karışımı solumalarında, soluk hacmi, hava akış hızı ve frenik sinir integre potansiyel amplitüdü azaldı; solunum frekansı ise arttı. Bu grupta inspirasyon süresi uzarken ekspirasyon süresi kısalmış, solunum dakika hacminde ise bir değişiklik gözlenmemiştir.

Kimodenerve-vagotomize grupta % 80_2-N_2 solunmasında, soluk hacmi, solunum frekansı, solunum dakika hacmi, hava akış hızı ve frenik sinir integre potansiyel amplitüdü azaldı; inspirasyon ve ekspirasyon süreleri ise uzadı.

Her üç grup deney hayvanının hipoksik gaz karışımı solumalarında PaO_2 anlamlı olarak azaldı.

Kontrol grupta, hipoksik fazda, pH_a artarken, PaCO_2 , Std. $[\text{HCO}_3^-]$ ve baz fazlalığı değerlerinde azalma gözlemlendi.

Kimodenerve grupta aynı fazda, pH_a 'da bir değişiklik gözlenmezken, PaCO_2 , standart bikarbonat ve baz fazlalığı değerlerinde artışlar saptandı.

Kimodenerve-vagotomize grupta ise, bu fazda pH_a azalmış, PaCO_2 , Std. $[\text{HCO}_3^-]$ ve baz fazlalığı değerleri yükselmiştir.

II. Kontrol gruptaki hayvanların % 100 O₂ solumalarında, 1.dakika sonunda soluk hacmi, solunum frekansı, solunum dakika hacmi, hava akış hızı ve frenik sinir integre potansiyel amplitüdü azaldı; inspirasyon ve ekspirasyon süreleri ise uzadı. Bu grup hayvanlarda, hiperoksik fazın sonunda yapılan ölçümlerde, soluk hacminde bir önceki normoksik faza göre anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş; diğer parametrelerdeki farklılıklar ise istatistiksel anlamlılıklarını korumuşlardır.

Kimodenerve grubun % 100 O₂ solumasında, soluk hacmi, solunum frekansı, solunum dakika hacmi, hava akış hızı ve frenik sinir integre potansiyel amplitüdü arttı; inspirasyon süresi ise kısaldı.

Hiperoksik fazda, kimodenerve-vagotomize grubun soluk hacmi, solunum dakika hacmi, hava akış hızı ve frenik sinir integre potansiyel amplitüdü arttı. İnspirasyon ve ekspirasyon sürelerindeki kısalmadan dolayı solunum frekansında az, fakat anlamlı artış saptandı.

2. ve 3. grup deney hayvanlarında, hiperoksik fazın sonunda ölçülen tüm parametrelerin değerleri, 1.dakika sonunda elde edilen değerlerle karşılaştırılmış; normoksik faza göre istatistiksel anlamlılıklarını korudukları gözlenmiştir.

Her üç gruptaki hayvanların % 100 O₂ solumalarında, PaO₂ bir önceki hava fazına göre anlamlı olarak artmıştır.

Aynı fazda, kontrol grupta, PaCO₂, pHa, Std. [HCO₃⁻] ve baz fazlalığı değerlerinde, bir önceki normoksik faza göre değişiklikler gözlenmemiştir.

2. ve 3. gruplarda, hiperoksik fazın sonunda pHa'ın yükseldiği, PaCO₂, Std. [HCO₃⁻] ve baz fazlalığı değerlerinin ise azaldığı saptandı.

Bu çalışmada kazanılan bulguların değerlendirilmesinden, soluk hacmi düzenlenmesinde başlıca solunum santral kontrol mekanizmalarının sorumlu olduğu bir kez daha kanıtlanmış; buna karşın solunum frekansı regülasyonunda periferik mekanizmalardan başka faktörlerin de rolü olabileceği görüşü ileri sürülmüştür.



S U M M A R Y

This study was carried out in 30 mongrel anesthetized dogs, divided into three groups as follows: I. Control, II. Peripheral chemoreceptor denervated, and III. Peripheral chemoreceptor denervated-bilaterally vagotomized groups. The animals were allowed to breathe air (normoxic phase), 8 % O_2-N_2 (hypoxic phase) and 100 % O_2 (hyperoxic phase). In all experimental phases, ventilatory parameters and potentials from the phrenic nerve were recorded on a Grass Model-7 Polygraph. At the end of each experimental phase, blood samples were obtained from the femoral artery for the determination of gas tensions and acid-base balance parameters.

On the breathing of hypoxic gas mixture by the control group of animals, all ventilatory parameters were found to be increased, when compared with the corresponding values in the normoxic phase. When the chemoreceptor denervated group of dogs were allowed to breathe the hypoxic gas mixture, tidal volume (V_T) was diminished while respiratory frequency was increased. Although (V_T) was similarly diminished in the IIIrd group, respiratory frequency was found to be significantly reduced.

On the breathing of 100 % O_2 by the control group of animals, no significant difference was noted in (V_T), while respiratory frequency was found to be reduced when compared with the values in the normoxic phase. The IIrd and IIIrd

group of dogs, on the other hand, responded to hyperoxia by augmentations in all ventilatory parameters.

The variations in arterial gas tensions and acid-base balance parameters in the control group of animals, breathing the hypoxic gas mixture, indicated an onset of respiratory alkalosis at this phase. The data in the same parameters, at this experimental stage suggested an onset of respiratory acidosis in the second and third group of animals.

In the control group of animals in hyperoxia, no appreciable differences from the normoxic values were noted in the acid-base balance parameters.

In the second and third groups, the diminution in PaCO_2 and the increase in pH_a were due to the onset of hyperventilation, indicating a respiratory type of alkalosis.

An evaluation of the data on ventilatory parameters, phrenic nerve potentials and gas tensions on the whole, indicated that central mechanisms are responsible for the changes in tidal volume and the related parameters. Although the peripheral mechanisms are mainly involved in the control of respiratory frequency, our finding that this parameter is significantly diminished in the peripheral chemoreceptor denervated-bilaterally vagotomized animals, breathing the hypoxic gas mixture, suggest that the central mechanisms may also play a part in the control of this parameter.

K A Y N A K L A R

- 1- Arita,H., Kogo,N., Ichikawa,K.: Rapid and transient excitation of respiration mediated by central chemoreceptor, J.Appl.Physiol, 64(4):1369-1375, (1988).
- 2- Barnard,P., Andronikov,S., Pokorski,M., Smatresk,N., Mokashi,A., Lahiri,S.: Time-dependent effect of hypoxia on carotid body chemosensory function. J.Appl.Physiol. 63(2):685-691, (1987).
- 3- Bartoli,A., Brenda,A., Guz,A., Huszczuk,A., Jefferies,R.: The effect of varying tidal volume on the associated phrenic Motoneurone output: Studies of vagal and chemical feedback, Resp.Physiol.25: 135-155, (1975).
- 4- Beaton,L., Magoun,H.W.: Localization of the medullary respiratory centers in the monkey, Am.J.Physiol. 134: 177-185, (1941).
- 5- Berger,A.J., Mitchell,A.R., Severinghaus,W.J.: Regulation of respiration, The New England Journal of Medicine, Vol. 297-2:92-97, (1977).
- 6- Bianchi,A.L., Barillot,J.C.: Activity of medullary respiratory neurones during reflexes from the lungs in cats, Resp.Physiol.25: 335-352, (1975).

- 7- Biscoe, T.J.: Carotid body: Structure and function, J. Appl. Physiol. 51-3: 437-474, (1971).
- 8- Biscoe, T.J., Purves, M.J.: Carotid body chemoreceptor activity in the new-born lamb, J. Physiol. 190: 443-454, (1967).
- 9- Biscoe, T.J., Sampson, S.R.: Rhythmical and non-rhythmical spontaneous activity recorded from the central cut end of the sinus nerve, J. Physiol. 196: 327-338, (1968).
- 10- Black, A.M.S., McCloskey, D.I., Torrance, R.W.: The responses of carotid body chemoreceptors in the cat to sudden changes of hypercapnic and hypoxic stimuli, Resp. Physiol 13: 36-49, (1971).
- 11- Blanco, C.E., Dawes, G.S., Hanson, M.A., McCooke, H.B.: The response to hypoxia of arterial chemoreceptors in fetal sheep and new-born lambs, J. Physiol. 351: 25-37, (1984).
- 12- Bouverot, P., Candas, V., Libert, J.P.: Role of the arterial chemoreceptors in ventilatory adaptation to hypoxia of awake dogs and rabbits, Resp. Physiol. 17: 209-219, (1973).
- 13- Chalmers, J.P., Korner, P.I., White, S.W.: The relative roles of the aortic and carotid sinus nerves in the rabbit in the control of respiration and circulation during arterial hypoxia and hypercapnia, J. Physiol. 188: 435-450, (1967).
- 14- Chow, C.M., Winder, C., Read, D.J.C.: Influences of endogenous dopamine on carotid body discharge and ventilation, J. Appl. Physiol. 60-2: 370-375, (1986).

- 15- Çakar,L.: Normo ve hipotermide kontrol ve kimodenerve tavşanların hiperkapniye karşı solunum cevapları ve nöromusküler ileti: Doktora tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji ve Biofizik Kürsüsü (1972).
- 16- Çakar,L., Terzioğlu,M.: The ventilatory responses of normal and chemoreceptor-denervated rabbits to the breathing of hypercapnic gas mixtures in normo and hypothermia, Bull.Physiopath.Resp. 9: 676-684 (1973).
- 17- Çakar,L., Terzioğlu,M.: Localization of CO₂ sensitive units in the rostral medullary chemosensitive area of the cat, Central Neurone Environment Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 52-60, (1983).
- 18- D'Angelo,E., Agostoni,E.: Tonic vagal influences on inspiratory duration, Resp.Physiol. 24: 287-302, (1975).
- 19- Davies,R.O., McLuer,W., Edwards,Jr.: Medullary relay neurons in the carotid body chemoreceptor pathway of cats, Resp.Physiol. 24: 69-79, (1975).
- 20- Davies,R.O., Edwards,Jr.: Distribution of carotid body chemoreceptor afferents in the medulla of the cat, Brain Research 64: 451-454, (1973).
- 21- Davis,H.L., Fowler,W.S., Lambert,H.E.: Effect of volume and rate of inflation and deflation on transpulmonary pressure and response of pulmonary stretch receptors, J.Physiol. 203: 359,381, (1969).
- 22- Dawes,G.S., MottJ.C., Widdicombe,J.G.: Respiratory and cardiovascular reflexes from the heart and lungs, J. Physiol. 115:258-291, (1951).

- 23- Donnelly, F.D., Cohen, I.M., Sica, L.A., Zhang, H.: Responses of early and late onset phrenic motoneurons to lung inflation, Resp. Physiol. 61: 69-83, (1985).
- 24- Euler, C.von: The functional organization of the respiratory phase-switching mechanisms, Federation Proc. 36: 2375-2380, (1977).
- 25- Euler, C.von: Origin of the respiratory rhythm, "Atmungsregulation" Band 6, Verhandlungen der Gesellschaft für Lungen und Atmungsforchung Colloquium 3./4. Bochum, BRD, (1976).
- 26- Euler, C.von, Budzinska, K., Pantaleo, T., Yamamoto, Y., Kao, F.: Some organizational features of the respiratory pattern generator and its output as revealed by focal cold block of different medullary structures. Federation Proc. 36: 2385-2390, (1977).
- 27- Euler, C.von, Trippenbach, T.: Excitability changes of the inspiratory "off-switch" mechanism tested by electrical stimulation in nucleus parabrachialis in the cat, Acta Physiol. Scand. 97: 175-188, (1976).
- 28- Euler, C.von, Hayward, J.N., Marttila, I., Wyman, R.J.: Respiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the solitary tract of cat: Vagal input, spinal connections and morphological identification, Brain Research 61: 1-22 (1973).
- 29- Eyzaguirre, C., Koyano, H., Taylor, J.R.: Presence of acetylcholine and transmitter release from carotid body chemoreceptors, J. Physiol. 178: 463-476 (1965).
- 30- Eyzaguirre, C., Koyano, H.: Effects of hypoxia, hypercapnia, and pH on the chemoreceptor activity of the carotid body in vitro, J. Physiol. 178: 385-409, (1965).

- 31- Eyzaguirre,C., Zapata,P.: Perspectives in carotidbody research, J.Appl.Physiol: Respirat.Environ.Exercise Physiol. 57(4): 931-957, (1984).
- 32- Eyzaguirre,C., Zapata,P.: The release of acetylcholine from carotid body tissues. Further study on the effects of acetylcholine and cholinergic blocking agents on the chemosensory discharge, J.Physiol 195: 589-607 (1968).
- 33- Eyzaguirre,C., Zapata,P.: Pharmacology of pH effects on carotid body chemoreceptors in vitro, J.Physiol.195: 557-588,(1968).
- 34- Eyzaguirre,C., Zapata,P.: Effects of some pharmacological agents on chemoreceptor discharges, J.Physiol. 178: 410-437, (1965).
- 35- Fedorko,L., Kelly,N.E., England,S.J.: Importance of vagal afferents in determining ventilation in newborn rats, J.Appl.Physiol. 65(3): 1033-1039, (1988).
- 36- Fırat,N., Terzioğlu,M.: Hipoksik ve hiperoksik koşullarda serebral kan akımı değişimlerinin ventilasyon parametrelerine etkisi, Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fak.Fizyoloji Anabilim Dalı, (1988).
- 37- Fidone,J.S., Sato,A.: A study of chemoreceptor and baroreceptor A and C fibres in the cat carotid nerve, J. Physiol. 205: 527-548, (1969).
- 38- Fidone,J.S., Gonzales,C., Yoshizaki,K.: Effects of hypoxia on catecholamine synthesis in rabbit carotid body in vitro, J.Physiol. 333: 81-91, (1982).

- 39- Fillenz, M., Widdicombe, J.G.: Receptors of the lung and airways, Handbook of Sensory Physiology. Ed. by E. Neil. Springer Verlag Vol. III/I: 81-112 (1972).
- 40- Fregosi, F., Knuth, L.S., Ward, D.K., Bartlett, D.: Hypoxia inhibits abdominal expiratory nerve activity, J. Appl. Physiol 63(1): 211-220, (1987).
- 41- Fukuda, Y., Honda, Y.: Effects of hypocapnia on respiratory timing and inspiratory activities of the superior laryngeal, hypoglossal, and phrenic nerves in the vagotomized rat, Japanese Journal of Physiology 33: 733-742, (1983).
- 42- Fukuda, Y., Loeschcke, H.: A cholinergic mechanism involved in the neuronal excitation by $|H^+|$ in the respiratory chemosensitive structures of the ventral medulla oblongata of rats in vitro, Pflügers Arch. 379: 125-135, (1979).
- 43- Gautier, H.: Pattern of breathing during hypoxia or hypercapnia of the awake or anesthetized cat, Resp. Physiol. 27: 193-206, (1976).
- 44- Gautier, H., Bertrand, F.: Respiratory effects of pneumotoxic center lesions and subsequent vagotomy in chronic cats, Resp. Physiol. 23: 71-85, (1975).
- 45- Guz, A., Trenchard, D.W.: The role of non-myelinated vagal afferent fibres from the lungs in the genesis of tachypnea in the rabbit, J. Physiol. 213: 345-371, (1971).
- 46- Hofer, M.A.: Role of carotid sinus and aortic nerves in respiratory control of infant rats, Am. J. Physiol. 251: R811-R817, (1986).

- 47- Hukuhara, T.: Neuronal organization of the central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat, Acta Neurobiol. Exp. 33: 219-244, (1973).
- 48- Hwang, J.C., St. John, W.M., Bartlett, D.: Influence of pulmonary inflations on discharge patterns of phrenic motoneurons, J. Appl. Physiol. 63(4): 1421-1427, (1987).
- 49- Itskovitz, J., Rudolph, M.A.: Cardiorespiratory response to cyanide of arterial chemoreceptors in fetal lambs, Am. J. Physiol. 252: 916-922, (1987).
- 50- Jammes, S., Delpierre, N., Mei, N., Grimaud, Ch.: Non-myelinated vagal afferents from the lungs: Studies on the tonic vagal sensory influences in: Neurogenesis of central respiratory rhythm, Edited by Armond L. Bianchi and Monique Denavit-Saubie, MTP Press Limited, 274-281, (1985).
- 51- Jansen, A.H., Ioffe, S., Russel, J., Cehrnick, V.: Effect of carotid chemoreceptor denervation on breathing in utero and after birth, J. Appl. Physiol. 51-3: 630-633, (1981).
- 52- Jensen, J.I., Cristiensen, H., Petersen, E.S.: Short-latency ventilatory responses to sudden withdrawal of hypoxia at normal and raised body temperature in man, Acta Physiol. Scand 102: 257-264, (1978).
- 53- Kahn, N., Wand, S.C.: Pontine pneumotaxic center and central respiratory rhythm, Am. J. of Physiol 211-2: 520, 524, (1966).
- 54- Katsuki, S., Ikeda, Y.: Influence upon respiration of destruction and stimulation of pons in rabbits, Kumamoto Medical J. 5(3-4): 135-141, (1952).

- 55- Koller,A.E.: Physiology of the so-called pulmonary deflation or irritant receptors, Ext.du Bulletin de Physiopathologie Resp.10: 74-78, (1974).
- 56- Koller,A.E., Ferrer,P.: Studies on the role of the lung deflation reflex, Resp.Physiol. 10: 172-183, (1970).
- 57- Lahiri,S., DeLaney,R.G.: Relationship between carotid chemoreceptor activity and ventilation in the cat, Resp. Physiol. 24: 267-286, (1975).
- 58- Lahiri,S., Mulligan,E., Andronikov,S., Shirahata,M., Mokashi,A.: Carotid body chemosensory function in prolonged normobaric hyperoxia in the cat, J.Appl.Physiol. 62 (5): 1924-1931, (1987).
- 59- Ledlie,J.F., Kelsen,S.G., Cherniack,N.S., Fishman,A.P.: Effects of hypercapnia and hypoxia on phrenic nerve activity and respiratory timing, J.Appl.Physiol. 51-3: 732-738, (1981).
- 60- Leusen,I.: Regulation of cerebrospinal fluid composition with reference to breathing, The American Physiological Society, Physiological Reviews. 52-1: 1-43, (1972).
- 61- Lim,P.K., Luft,V.C., Grudins,F.S.: Effects of cervical vagotomy on pulmonary ventilation and mechanics, J.App. Physiol. 13-3: 317-324, (1958).
- 62- Loeschcke,H., Schlaefke,E., Wolf,R.S., Herker-See,A.: Does CO₂ act on the respiratory centers?, Pflügers Arch. 381: 249-254, (1979).
- 63- Loeschcke,H.H., Lattre,J., Schlaefke,M.E., Trouth,C.O.: Effects on respiration and circulation of electrically stimulating the ventral surface of the medulla oblongata, Resp.Physiol. 10: 184-197, (1970).

- 64- Magoun, H.W., Beaton, L.E.: Respiratory responses from stimulation of the medulla of the cat, Am.J.Physiol. 134: 186-191, (1941).
- 65- Matsumoto, S., Mokashi, A., Lahiri, S.: Cervical preganglionic sympathetic nerve activity and chemoreflex in the cat, J.Appl.Physiol. 62-4: 1713-1720, (1987).
- 66- McCloskey, D.I.: Mechanisms of autonomic control of carotid chemoreceptor activity, Resp.Physiol. 25: 53-61, (1975).
- 67- McCloskey, D.I., Torrone, R.W.: Autoregulation of blood flow in carotid body, Resp.Physiol. 13: 23-35, (1971).
- 68- 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).
- 69- Merrill, E., Horres, A.D., Frayser, R.: Inspiratory neuron activity in the ventrolateral medulla of the dog, J.Appl. Physiol. 62-1: 335-343, (1987).
- 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- Mills, I.E., Sellick, H., Widdicombe, J.G.: Activity of lung irritant receptors in pulmonary microembolism, anaphylaxis and drug-induced bronchoconstrictions, J.Physiol. 203: 337-357, (1969).

- 73- Mitchell,S.G.: Effects of hypoxemia on phrenic nerve responses to static lung inflation in anesthetized dogs, Resp.Physiol. 67: 183-195, (1987).
- 74- Mitchell,R.A., Loeschcke,H.H., Massion,W.H., Severinghaus J.W.: Respiratory responses mediated through superficial chemosensitive areas on the medulla, J.Appl.Physiol. 18-3: 523-533, (1963).
- 75- Mitchell,R.A., Loeschcke,H., Severinghaus,J.W., Richardson,B.W., Massion,W.H.: Regions of respiratory chemosensitivity on the surface of the medulla, Ann.Ny.Acad.Sci. 109: 661-681 (1963).
- 76- Morrill,C.G., Meyer,J.R., Weil,J.U.: Hypoxic ventilatory depression in dogs, J.Appl.Physiol. 38-1: 143-146, (1975)
- 77- Murai,T.D., Lee,C.C.H., Wallen,L.D., Kitterman,J.: Denervation of peripheral chemoreceptors decreases breathing movements in fetal sheep, J.Appl.Physiol 59-2: 575-579 (1985).
- 78- Neil,E.: Efferent and afferent impulse activity recorded from few-fibre preparations of otherwise intact sinus and aortic nerves, J.Physiol. 215: 33-47, (1971).
- 79- Ngai,S.H., Wang,S.C.: Organization of central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat: Localization by stimulation and destruction, Am.J.Physiol. 190: 343-349, (1957).
- 80- Nielsen,A.M., Bisgard,G.E., Vidruk,E.H.: Carotid Chemo-receptor activity during acute and sustained hypoxia in goats, J.Appl.Physiol. 65-4: 1796-1802, (1988).

- 81- Nishi,K.: The action of 5-Hydroxytryptamine on chemoreceptor discharges of the cat's carotid body, Br.J.Pharmac. 55: 27-40, (1975).
- 82- Oberholzer,R.J.H.: Afferent fibers of cardiovascular and pulmonary origins and their intra bulbar connections, Thoku J.Exper.Med.80: 288-314, (1963).
- 83- Oberholzer,R.J.H., Tofani,W.O.: The neural control of respiration, Handbook of Physiology. Neurophysiology 2: 1111-1129. (1964).
- 84- Olson,E.B., Vidruk,E.H., Dempsey,J.A.: Carotid body excision significantly changes ventilatory control in awake rats, J.Appl.Physiol. 64-2: 666-671, (1988).
- 85- Oruç,T.: Hiperoksi ve hipoksinin santral ve periferik solunum kontrol mekanizmalarının aktivasyon durumuna etkisi, Doçentlik Tezi, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fak. Fizyoloji ve Biofizik Kürsüsü, (1982).
- 86- Oruç,T., Terzioğlu,M.: The sensitivity to hypoxia of peripheral and central respiratory control mechanisms under normo and hypothermic conditions, Bull.Europ.Physiopath. Resp. 15: 1117-1128 (1979).
- 87- Oruç,T., Terzioğlu,M., Şahin,G., Dursun,S.: Response of the central respiratory control mechanisms to hyperoxia and hypoxia, Bull.Europ.Physiopath.Resp. 18: 439-447, (1982).
- 88- Paintal,A.S.: The conduction velocities of respiratory and cardiovascular afferent fibres in the vagus nerve, J.Physiol. 121: 341-349, (1953).

- 89- Paintal, A.S.: Mechanism of stimulation of type J Pulmonary receptors, J.Physiol. 203: 511-532, (1969).
- 90- Pappenheimer, J.R., Fenc1, V., Heisey, S.R., Held, D.: Role of cerebral fluids in control of respiration as studied in unanesthetized goats, Am.J.Physiol. 208-3: 436-450 (1965).
- 91- Pitts, R.F., Magoun, H.W., Ranson, S.W.: Localization of the medullary respiratory centers in the cat, Am.J.Physiol. 126: 673-688, (1939).
- 92- Pitts, R.F., Magoun, H.W., Ranson, S.W.: Interrelations of the respiratory centers in the cat; Am.J.Physiol. 126: 688-707, (1939).
- 93- Pitts, R.F.: The differentiation of respiratory centers, Am.J.Physiol. 134: 192-201, (1941).
- 94- Pokorski, M., Mokashi, A., Mulligan, E., Nishino, T., Lahiri, S.: Responses of aortic chemoreceptors before and after pneumothorax in the cat, J.Appl.Physiol. 51-3: 665-670, (1981).
- 95- Purves, M.J.: The role of the cervical sympathetic nerve in the regulation of oxygen consumption of the carotid body of the cat, J.Physiol. 209: 417-431, (1970).
- 96- Purves, M.J.: The effect of hypoxia, hypercapnia and hypotension upon carotid body flow and oxygen consumption in the cat, J.Physiol. 209: 395-416, (1970).
- 97- Purves, M.J.: The effect of hypoxia in the new-born lamb before and after denervation of the carotid chemoreceptors, J.Physiol. 185: 60-77, (1966).

- 98- Purves, M.J.: Respiratory and circulatory effects of breathing 100% oxygen in the new-born lamb before and after denervation of the carotid chemoreceptors, J. Physiol. 185: 42-59 (1966).
- 99- Richardson, C.A., Herbert, D.A., Mitchell, R.A.: Efferent modulation of pulmonary stretch receptor sensitivity. J. Appl. Physiol. 18-3: 523-533 (1963).
- 100- Road, D.J., West, H.N., Vanuliet, N.B.: Ventilatory effects of stimulation of phrenic afferents, J. Appl. Physiol. 63-3: 1063-1069, (1987).
- 101- Saetta, M., Mortala, J.P.: Interaction of hypoxic and hypercapnic stimuli on breathing pattern in the newborn rat; J. Appl. Physiol. 62-2: 506-512, (1987).
- 102- Sampson, S.R., Vidruk, E.H.: Properties of irritant receptors in canine lung, Resp. Physiol. 25: 9-22, (1975).
- 103- Schlaefke, M.E., See, W.R., Herker-See, A., Loeschcke, H.: Respiratory response to hypoxia and hypercapnia after elimination of central chemosensitivity, Pflügers Archiv. 381: 241-248 (1979).
- 104- Schlaefke, M.E., Kille, J.F., Loeschcke, H.H.: Elimination of central chemosensitivity by coagulation of a bilateral area on the ventral medullary surface in awake cats, Pflügers Arch. 378: 231-241, (1979).
- 105- Schlaefke, M.E., See, R.F., Loeschcke, H.H.: Ventilatory response to alterations of H^+ ion concentration in small areas of the ventral medullary surface, Resp. Physiol. 10: 198-21, (1970).

- 106- Schlafke, W.E., Pokorski, M., See, W.R., Prill, R.K., Loeschcke, H.H.: Chemosensitive neurons on the ventral medulla surface: Bull. Physiopath. resp. 11: 227-284, (1975).
- 107- Sellick, H., Widdicombe, J.G.: The activity of lung irritant receptors during pneumothorax, hyperpnoea and pulmonary vascular congestion, J. Physiol. 203: 359-381, (1969).
- 108- Sørensen, S.C.: The chemical control of ventilation, Acta Physiologica Scandinavica Supplementum 361: Stockholm, (1971).
- 109- Speck, D.F., Revelette, W.R.: Attenuation of phrenic motor discharge by phrenic nerve afferents, J. Appl. Physiol. 62-3: 941-945, (1987).
- 110- Speck, D.f., Revelette, W.R.: Excitation of dorsal and ventral respiratory group neurons by phrenic nerve afferents, J. Appl. Physiol. 62-3: 946-951, (1987).
- 111- St. John, W.M.: Influence of pulmonary inflations on discharge of pontile respiratory neurons, J. Appl. Physiol. 63-6: 2231-2239, (1987).
- 112- St. John, W.M.: Differing responses to hypercapnia and hypoxia following pneumotaxic center ablation, Resp. Physiol. 23: 1-9, (1975).
- 113- St. John, W.M., Glasser, R.L., King, R.A.: Rhythmic respiration in awake vagotomized rats with chronic pneumotaxic area lesions, Resp. Physiol. 15: 233-244, (1972).
- 114- Stein, J.F., Widdicombe, J.G.: The interaction of chemo and mechano receptor signals in the control of airway calibre Resp. Physiol. 25: 363-376, (1975).

- 115- Szlyk,P.C., Jennings,D.B.: Respiration in awake cats: sympathectomy and deafferentation of carotid bifurcations, J.Appl.Physiol. 62-3: 932-940, (1987).
- 116- Şahin,G.: Tavşanda kronik hipoksik hipoksi ile oluşturulan polisitemide 2,3-DPG düzeyi ve akut hipoksik durumda periferik kimoreseptörlerin duyarlılığı, Fizyoloji Doktora Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fak., Fizyoloji Anabilim Dalı, (1984).
- 117- Şenocak,M.: Tıbbi İstatistik Temel Kavramlar-Uygulama Modelleri, Sermet Matbaası, 1986, s.97.
- 118- Tenney,S.M., Scotto,P., Ou,L.C., Bartlett,D., Remmers, J.E.: Suprapontine influences on hypoxic ventilatory control, High Altitude Physiology: Cardiac and Respiratory Aspects, Published by Churchill Livingstone, Edinburgh and London: 89-102, (1971).
- 119- Terzioğlu,M.: Possible mechanisms concerning the regulation of respiratory frequency and tidal volume, Forschung Praxis, Fortbildung 8 Jhra Hefg 15: 477-480, (1967).
- 120- Wang,S.C., Ngai,S.H., Frumin,M.J.: Organization of central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat: Genesis of Normal respiratory rhythmicity, Am.J.Physiol. 190: 333-342, (1957).
- 121- Widdicombe,J.G.: The site of pulmonary stretch receptors in the cat, J.Physiol. 125: 336-351, (1954).
- 122- Widdicombe,J.G.: Respiratory reflexes, Handbook of Physiology Respiration Vol.I: 585-630, (1964).
- 123- Widdicombe,J.G.: Recent Advances In Physiology, Ed.by R. J.Linden Churchill Livingstone, 239-278, (1974).

- 124- Wyss,A.M.O.: Synchronization of inspiratory motor activity as compared between phrenic and vagus nerve, The Yale journal of Biology and Medicine Vol.28, Nos 3-4: 471-480, (1955).
- 125- Wyss,A.M.O.: Respiratory effects from stimulation of the afferent vagus nerve in the monkey, J.Neurophysiol. 10: 315-320, (1947).
- 126- Zapata,P., Hess,A., Bliss,E.L., Eyzaguirre,C.: Chemical electron microscopic and physiological observations on the role of catecholamines in the carotid body, Brain Res. 14: 473-496, (1969).

TEŞEKKÜR

Araştırmamı çok yakın bir ilgi ve titizlikle izleyip beni derin bilgi, olumlu eleştirileri ve uyarılarıyla yönlendiren değerli hocam, Sayın Prof.Dr.Meliha Terzioğlu'na teşekkür ederim.

Çalıştığım süre içinde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyerek bana yardımcı olan Fizyoloji ve Biofizik Anabilim Dallarındaki hocalarıma teşekkür borçluyum.

Ayrıca, deneylerim sırasında büyük emeği geçen laborant Nezahat Özen'e, İlhan Behremoğlu'na, çizimleri için teknik ressam Necati Çeken'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ö Z G E Ç M İ Ş

1957 yılında İstanbul'da doğdum. İlk öğrenimimi Kozya-
tağı İlkokulunda (1968), orta ve lise öğrenimimi ise Kadıköy
Maarif Koleji'nde (1975) tamamladım. Aynı yıl İstanbul Üni-
versitesi Çapa Tıp Fakültesi'ne girerek 1981 yılında mezun
oldum. Sivas,Şarkışla'da iki yıl süre ile zorunlu hizmet gö-
revimi yaptım. 1986 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyolo-
ji Anabilim Dalı'na Uzmanlık Öğrencisi olarak girdim. Halen
aynı görevde bulunmaktayım.