

T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAL UZUN ETKİLİ TEOFİLİNİN  
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA  
(KOAİ)  
SOLUNUMSAL DÜRTÜ VE KEMORESEPTÖRLERE  
ETKİSİ**

( Uzmanlık Tezi )

**DR. BİLUN GÜROCAK GEMİCİOĞLU**

*Bilun*

İSTANBUL 1990

T. C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi

*Uzmanlık eğitimim süresince geniş bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım, tezimin çalışma ve yazımında yakın desteğini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız ve Tez Hocam Sayın Prof.Dr.Faruk Yenel'e.*

*Hastaların ve yaptığımız işlerin incelenmesinde, ince ayrıntıları ve kuralları öğreterek sevdiğim, hastaları ile olduğu gibi asistanları ile de her zaman ilgili Sayın Prof.Dr.Kemal Sözer'e.*

*Karşılıklı saygı, sevgi ve disiplinli bir ortam içinde en uzun süre birlikte çalıştığım bana kazandırdığı çok yönlü eğitim ve öğrenimle Sayın Prof.Dr.Müzeyyen Erk'e.*

*Sakin ve verimli bir çalışma ortamı sağlayan Sayın Doç.Dr.Sema Umut'a.*

*Öğrenme, araştırma, tartışma zevki aşılayarak, kendi bilgilerini de aktaran her zaman yakın desteğini gördüğüm Sayın Doç.Dr.Nurhayat Yıldırım'a.*

*Asistanları olarak çalışmadığım, ancak özel ve çeşitli toplantılardaki bilgi ve deneyim aktarımları ve manipülasyonlardaki yardımları ile uzmanlık eğitimindeki katkılarını yadsıyamıyacağım Sayın Doç.Dr.Mustafa Yaman, Sayın Doç.Dr.Ahmet Rasim Küçükusta ve Sayın Doç.Dr.Günseli Yılmaz'a.*

*Kardiyoloji rotasyonum süresince öğretici bir çalışma ortamı sağlayan Sayın Prof.Dr.Sedat Tavşanoğlu, Sayın Doç.Dr.Zeki Öngen, Sayın Prof.Dr.Dinçer Uçak ve Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Necati Sırmacı'ya.*

*İç Hastalıkları rotasyonum süresince derin genel dahiliye bilgilerini, neşeli, kendine özgü bir anlatımla aktarır,hatırlatan Sayın Prof.Dr. Aram Sukyasyan'a ve Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Çetin Demiroğlu'na.*

*Tez çalışmamın Laboratuvar tetkiklerinde yardımlarını gördüğüm Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı adına Sayın Prof.Dr.Zeki Özüner'e, Akciğer Fonksiyon Testi Laboratuvarı adına Sayın Sc.Dr.Yakup Coşkun ve tüm çalışanlarına.*

*Dostluk, anlayış ve iş birliği içinde çalıştığımız Başasistan ve Asistan Arkadaşlarıma.*

*İşlerin düzenli yürütülmesinde yardımcı olan Baş Hemşire ve Hemşirelere, Sekreterlere, Teknisyenlere ve Personele*

*candan teşekkür ederim.*

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	3
Olgular, Yöntemler ve Gereçler	18
Bulgular	22
Tartışma	32
Sonuç	35
Özet	36
Kaynaklar	37

## GİRİŞ VE AMAÇ

Solunumun istemsiz regülasyonunda reseptörler, beyin sapındaki solunum merkezleri ve toraks duvarı - akciğer sistemi kompleks bir uyum içerisinde çalışırlar (1,2,3).

Uyarılara uygun cevap veremeyen solunum aygıtı ve/veya santral solunum merkezlerindeki ve/veya kanın kimyasal değişikliklerine göre vantilasyon ihtiyacını düzenleyen kemoreseptörlerdeki bozukluk sonucunda solunum regülasyonundaki denge kaybolabilir ve solunum disregülasyonu ortaya çıkar.

Solunum disregülasyonunun en başta gelen nedenlerinden biri de kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) dır. KOAH olgularında bozulan toraks duvarı-akciğer mekaniği nedeniyle doğan aşırı impulslar sonucunda mekano reseptörler yük altında olup zaten anormal durumdadır(3,4). Bazı KOAH'lı hastalarda periferik kemoreseptörlerin vantilasyona olan katkılarının azaldığı, bu durumun solunum merkezinin küntleşmesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (3). Yine bazı KOAH olgularının karbondioksit (CO<sub>2</sub>) uyarısına değişik dererecelerde cevap vermesi bunlarda CO<sub>2</sub> duyarlılığının azaldığı kanısını yaratmaktadır (3).

Belirtilen bu çeşit nedenlerden hangisi olursa olsun KOAH olguları çok sık dispne yakınması ile kliniğe başvururlar. Bu olgularda teofilin preparatları dispneyi azalttığı gerekçesiyle yaygın olarak kullanılmaktadır (5,6). Teofilin preparatlarının bu olumlu etkisinden çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Bu mekanizmalardan biri de solunum merkezinde solunumsal dürtünün teofilin ile artmasıdır. Daha önce bilhassa aminofilin ile yapılan çalışmalarda %100 O<sub>2</sub> (oksijen) inhalasyonu ile oluşan solunum depresyonunun önlendiği, hipoksik solunum cevabının arttığı, hiperkarbik solunum cevabının ise değişmediği, aminofilin doza bağlı olarak solunumu uyardığı (7,8,9) şeklinde görüşler belirtilmiştir.

Çalışmanın amacı KOAH olgularında oral uzun etkili teofilin preparatlarının, terapötik düzeyler içinde, öncelikle solunum merkezine etkisinin olup olmadığının

ortaya konmasıdır. Daha sonra ise solunum kemoreseptörlerine bu preparatların etkisi araştırılmıştır. Bu nedenle , solunumsal nöromusküler dürtüyü ve kemoreseptörlerin yanıtlarını incelerken klinik laboratuarda uygulanması basit ve hastalar tarafından kolay kabul edilebilen yöntemler kullanılmıştır.



## GENEL BİLGİLER

### SOLUNUMUN DÜZENLENMESİ

Solunumun organizmanın her an değişen gereksinmelerine hızlı adaptasyonu sinirsel ve kimyasal düzenleyici bir sistemin varlığı ile korunur. Bu düzenleyici sistem sayesinde organizmaya gerekli oksijen sağlanır ve dokularda oluşan karbondioksit, akciğerler yolu ile dış atmosfere atılır, kan ve dokulardaki hidrojen iyonu dar sınırlar arasında sabit tutulur.

#### 1- SOLUNUM MERKEZLERİ

##### 1.A) Bülber Solunum Merkezleri:

Retiküler formasyonun belirli kısımlarının elektriksel uyarılarla uyarılması sonunda, inspirasyon ve ekspirasyon hareketleri ilk olarak Beaton (10) ve Pitts(11) tarafından gözlemlenildikten sonra, aynı bulguları destekleyen birçok çalışma yayınlanmıştır (12,13). Daha sonra inspirasyon ve ekspirasyon merkezi olarak adlandırılan bu bölgelerin kesin yerlerini araştıran aynı araştırmacılar, inspirasyon merkezinin formatio reticularis'in ventromedial kısmında, nucleus olivarius inferior'un 4/5 üst bölgesinde olduğunu, ekspirasyon merkezinin ise, bunun biraz yukarısında ve formatio reticularis'in dorsolateral bölgesinde yer aldığını göstermişlerdir (10,11,12). Dirken ve Woldring (14) tavşanların medulla bölgesinde farklı inspirasyon ve ekspirasyon alanları bulmuşlardır. Bulber solunum merkezlerinin inspiratuar nöronlar üzerinde de serebellar ektilerinin olabileceği Glasser ve ark.(15) tarafından ileri sürülmüştür. Bu araştırmacılara göre, serebellar etki, pnömotaksik ve Hering-Breuer sisteminin inhibitör etkilerine paralel, ancak apnöstik merkezin kolaylaştırıcı etkisine karşı yöndedir.

### 1.B) Pnömotaksik Merkez:

Pnömotaksik merkezin tanımı ilk olarak Lumsden (16) tarafından yapıp, total solunum regülasyonunda rostral ponsun fonksiyonunun açıklanmasında kullanılmıştır. Rostral, ponsun kesilmesinde solunumun yavaşladığı amplitidün arttığı gösterilmiştir (13). Bu koşullarda bilateral vagotomi uygulanacak olursa veya bu sinirlere soğuk bloğu yapılacak olursa inpişasyon spazmı veya apneusis adıyla belirlenen derin inpişasyon gözlenir (17,18).

Pnömotaksik merkez ponsdaki apnöstik merkezin tonik aktivitesini sağlar ve kendisinden doğan bir ritme sahip değildir.

### 1.C) Apnöstik Merkez:

Ponsun formatio retikularis'inin orta ve alt kısımlarında bulunur. Pnömotaksik merkez ve vagusların fonksiyon yapmadığı koşullarda apnöstik merkezin bulber merkezler üzerinde etkileri artan ve solunum faaliyeti değişime uğrar. Bu durumda inpişasyon süresinin uzadığı görülür, apneusis adı verilen inpişasyon krampları meydana gelir.

## 2-SOLUNUMUN KİMYASAL DÜZENLENMESİ

Solunum faaliyeti kan, serebrospinal sıvı, interstisyel sıvı gibi ekstrasellüler sıvılardaki  $PO_2$ ,  $PCO_2$ , pH değerlerine göre düzenlenir. Kimyasal değişimi algılayan kemoreseptörler ve bunlardan başlayan afferent impulsların merkezi sinir sisteminde değerlendirilmesiyle canlıda hipo veya hervantilasyon oluşturularak vücut sıvılarının kimyasal birleşimi normale döndürülür.

Kemoreseptörler, buldukları bölgelere göre, periferik ve santral kemoreseptörler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Bunların doğal uyaranları da birbirinden farklıdır.

### 2.A) Periferik Kemoreseptörler:

Aort arkının yakınında ve a.carotis communis'in bifurkasyon bölgesinde yer alırlar.

#### 2.A.I) Glomus caroticum

A.carotis communis'in a.carotis externa ve a.carotis interna'ya çatallandıkları bölgede yer alan 1-2 mm çapında, ortalama 1,8 mg ağırlığına sahip küçük bir nodüldür (19). Çok zengin kan damarlarına ve sinuzoidlere sahiptir. Glomus caroticum, genellikle a.pharyngea ascendens'in proksimal kısmında bulunmakta ve bu arterden kan almaktadır (20). Yapısının küçük olmasına karşı, büyük bir kan akımına sahiptir.



Glomus caroticum'u innerve eden n.caroticus (Hering, sinus veya carotis siniri) organdan çıktıktan sonra çok kısa bir aralığı yalnız başına kateder. Daha sonra çoğunluğu IX. beyin siniri n.glossopharyngicus ve az bir kısımda n. vagus içinde beyne ulaşır. Yapılan araştırmalar bu sinirlerin merkezi sinir sisteminde hem nukleus tractus solitarius ve bu çekirdeğin altındaki retikuler formasyonun dorsalinde, hem de nucleus ambiguus ve bu çekirdeğin etrafındaki ventrolateral retiküler formasyonda sonlandığını göstermektedir (21). Yapılan incelemeler n. caroticus'un karışık bir sinir olduğunu, yapısında afferent ve efferent liflerin bulunduğunu (22), göstermiştir.

Glomus caroticum'un duysal fonksiyona sahip bir organ olduğu ilk defa De Castro tarafından ileri sürülmüştür. Yapılan araştırmalarla Tip I (glomus hücreleri) ve Tip II (destek hücreleri) hücreleri adı verilen iki ayrı hücre grubu ortaya konmuştur (23). Tip I hücreleri, sitoplazmanın her tarafına dağılmış elektron yoğun içerikli veziküller taşır(23). Yapılan histokimyasal çalışmalarla bu veziküllerde katekolaminlerin (epinefrin, norepinefrin ve dopamin) (24,25,26) ve 5-hidroksi triptaminin bulunduğu gösterilmiştir (27). Tip I hücreleri genellikle Tip II hücreleri ile çevrili durumda bulunurlar. Tip II hücrelerinin glomus caroticum'daki sinirsel sonlanmalar ile yakından ilişkili olduğu ileri sürülür (23). Glomus caroticum'un kemoreseptör fonksiyonunun özellikle Tip I hücrelerindeki veziküllerce sağlandığı düşünülmektedir. Nitekim, Lever (28), kedi ve tavşanlarda yaptığı araştırmada, rezepinin bu veziküllerin sayısını azalttığını göstermiştir. Aynı şekilde hiposik ve anoksik koşullarda veziküllerin degranülasyona uğradığını gösteren çalışmalar vardır (29).

#### 2.A.II) Glomus aorticum

Aorta kemoreseptörleri ilk olarak 1927 yılında Heymans (30) tarafından lokalize edilmiştir. Aorta kemoreseptörleri üç ana grupta yerleşmişlerdir (31). Birinci grup; aorta yayı üzerinde, sağ a. subclavia ve sağ a. carotis communis arasında, ikinci grup; sol a. subclavia ve sol a. carotis communis arasında, üçüncü grup; aort yayı altında aort yayı ve a. pulmonalis arasından bulunur.

Bu grupların vaskülarisasyonu sistemik dolaşımdan ve innervasyonu ise n. aorticus ile sağlanır. Glomus aorticum'dan çıkan afferent sinir lifleri genellikle vagosempatik truncus içinde seyreder.

Glomus aorticum'un yapısı, glomus caroticum'a benzer.

Periferik kemoreseptörlerin uyarılması:

Periferik kemoreseptörler arteriel kanda O<sub>2</sub> parsiyel basıncının azalması, CO<sub>2</sub> parsiyel basıncının yükselmesi veya pH azalması ile uyarılırlar. Bu bulguları

kanıtlayan pek çok çalışma yapılmıştır (32). Bu doğal uyaranların dışında kan ısısının yükselmesinde periferik kemoreseptörlerin uyarıldığı ve vantilasyonun hızlandığı saptanmıştır (33). Hipotermide ise kemoreseptör faaliyeti azalır, vantilasyon düşmektedir (34).

### 2.B) Santral Kemoreseptörler:

Uzun yıllardır, kemodenerve hayvanlarda CO<sub>2</sub> artması ve pH azalmasının solunum faaliyetini arttırdığı ve bu cevabın merkezsiz bir etki ile sağlandığı, bilinmektedir.

Winterstein ve Gökhan (35) cisterna magna içine amonyum klorür enjekte ederek, serebrospinal sıvıda [ H<sup>+</sup> ]'u değişikliklerinin solunum merkezindeki nöronlar tarafından algılandığını ileri sürmüşlerdir. H<sup>+</sup> iyonu değişikliğine karşı duyar yapıların medüller solunum merkezinin dışında olduğu ise ilk olarak Loeschcke ve ark.(36) tarafından gösterilmiştir.

Mitchell ve ark. (37) kemoduyar alanların lokalizasyonunu saptamaya çalışmışlardır. Yapılan fizyolojik araştırmalarla medulla oblongata'nın ventral yüzeyinde çeşitli alanların santral kemoreseptif mekanizma ile ilgili oldukları gösterilmiştir (37,38,39). Bunlar; VII ve XI. kranyal sinirler arasında uzanan rostral alan (M alanı), n. hypoglossus'un rostralinde bulunan intermediate alan (S alanı), n. hypoglossus'un medialinde bulunan caudal alan (L alanı) dır.

Gelfand ve ark. (40), uyanık insanlarda ve Berger ve ark. (41), uyanık köpeklerde yaptıkları incelemelerde, kademeli olarak arttırılan alveolar karbondioksit karşısında yaklaşık 60 saniye sonra solunumda artış gözlemişlerdir. Bu gecikme santral kemoreseptörlerin periferik kemoreseptörlerden farklı olarak, doğrudan doğruya arteriyel kandaki değişikliklerden etkilenmemelerinden dolayıdır. Santral kemoreseptörler medullayı perfüze eden kanın, serebrospinal sıvının ve beyin interstisyel sıvısının asid-baz bileşiminden etkilenir. PCO<sub>2</sub>'nin ve [H<sup>+</sup>]'un yükselmesi santral kemoreseptörlerin uyarılmasına neden olur (38,42)

## 3-SOLUNUMUN AKCIĞER İÇİ MEKANORESEPTÖRLERCE DÜZENLENMESİ

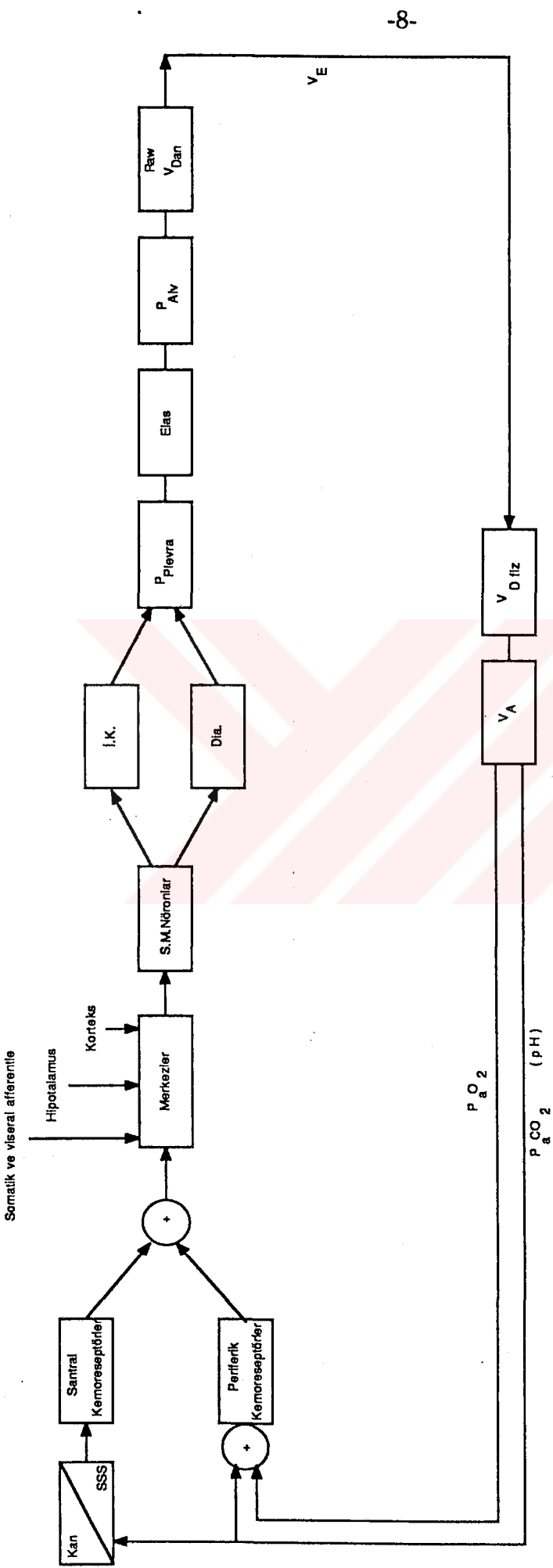
### 3.A) Gerginlik (stretch) reseptörleri:

Yavaş adapte olan akciğer gerginliği reseptörü ve Hering Breuer refleksi de denir. Özellikle bronş ve bronşiolin duvarında bulunurlar. Akciğerin genişlemesi ve büzülmesine yavaş impulslerle cevap verirler. İmpulsler merkeze vagus siniri yolu ile iletilir. Akciğerlerin maksimal inspirium ve maksimal ekspirium durumları almasını önlemeye çalışırlar. Normal solunumda etkilidirler. (1,2)

3.B) Uyarım reseptörleri; hızlı adapte olan akciğer gerginlik reseptörü, kolaps reseptörü, büzülme reseptörü de denir. Hava yolu epitelinde lokalize olup, etkinlikleri gerginlik reseptörlerine benzese de, hem impulslerinin hızlı olması, hem de patolojik durumlarda rol oynamaları ile onlardan ayrılırlar. Mekanik ve kimyasal uyaranlara duyarlıdırlar. Astmada sürekli uyarılmalarına bağlı krizin uzadığı da belirtilmektedir. (1,2)

3.C) J tipi reseptörler (alveolar nociceptor); spesifik büzüşme reseptörü, juksta-pülmoner kapiller reseptör adlarında verilir. Alveol ile kapiller arasındaki interstisyel aralıkta lokalizedirler. Diğer akciğer içi reseptörlerden önemli farkları miyelinsiz afferan sinir uçlarına sahip olmalarıdır. Bu nedenle vagus yolu ile 1 metre/saniye ile merkeze yavaş iletilirler. Bunlar normal şartlarda bir aktivite göstermez. Bilhassa irritan gazlar, mikroemboliler ve akciğer ödemi ile uyarılırlar. (1,2)

Solunumu düzenleyen, kontrol eden bu mekanizmaların periferden yani kontrol edilen sistemden aldığı uyarılarla çeşitli ayarlamalar yaparak çalışması sonucu solunum dengesi sağlanır. Bu iki mekanizmadan birinde oluşacak bozukluk sistemin dengesini değiştirerek, solunum yetersizliğine götürebilir. Birbirine bağlı bu olaylar Folgering'den (43) alınan ventilatuar kontrol sistem diaframında şematik özetlenmiştir (şekil 1). Yukarıda ayrıntılı olarak anlatıldığı üzere, dokuların cevabı olarak oluşan kan ve serebrospinal sıvıdaki  $pO_2$ ,  $pCO_2$  ve pH, santral ve periferik kemoreseptörlerce algılanır. Diğer taraftan akciğer içi reseptörlerin uyarılarında aktarılır. Tüm bunlar ponto-meduller solunum merkezlerine iletilir. Buradan çıkan uyarılarda motor nöronlarca aktarılıp solunum kaslarını kasıp toraks konfigürasyonunu ve plevra basıncını değiştirir. Plevral basınç değişimi ve parenkimin elastik özelliklerine göre alveol içi basınç da değişir. Hava yolu rezistansına da bağlı olarak az veya çok hava alınıp verilir.



Şekil 1 : Folgering'den (43) Ventilatuvar Kontrol Sistemi Diagramı

SSS: Serebrospinal sıvı, Merkezler: Beyin sapı solunum merkezleri, SM Nöronlar: Inspiratuvar

kasların spinal motor nöronları, I.K.: İnterkostal kaslar, Dia: Diafragma, P.plevra: Plevra basıncı,

Elast: Akciğer parankiminin elastik niteliği, P<sub>alv</sub>: Alveoler basıncı, R<sub>aw</sub>: Hava yolu rezistansı, V<sub>Dan</sub>: Anatomik ölü boşluk, V<sub>E</sub>: Total ventilasyon, V<sub>Dfiz</sub>: Fizyolojik ölü boşluk, V<sub>A</sub>: Alveoler ventilasyon,

P<sub>aO<sub>2</sub></sub>: Arteriel oksijen basıncı, P<sub>aCO<sub>2</sub></sub>: Arteriel karbondioksit basıncı

## SOLUNUMUN DÜZENLENMESİ İLE İLGİLİ ÖLÇÜMLER

Solunumu düzenleyen sistem, arter kan gazı bulgularına ve mekanoreseptörlerden iletilen verilere göre uyarılıp, ventilatuar parametrelerle yanıtını verip, dengeyi sağlar. Şu halde solunumun düzenlenmesi ile ilgili ölçümler üç gruba ayrılabilir:

- I. Birinci grupta arter kanı bulgularına göre uyarılıp gerekli düzenlemeyi yönlendiren santral ve periferik kemoresetörleri irdeleyen ölçümler.
- II. İkinci grupta akciğer içi mekanoreseptörlerin incelenmesi
- III. Üçüncü grupta ise merkezin yanıtını irdeleyen ölçümler , yer alır.

### I.A) Santral kemoresetörlerin incelenmesine yönelik klinik laboratuar ölçümleri:

Herhangi bir kişiye karbondioksitten zengin bir gaz karışımı solutulduğunda arteriel karbondioksit basıncının değişmesi ile ventilasyonunda lineer olarak arttığı görülür. Ventilasyon ve arteriyel karbondioksit arasındaki ilişkiyi saptamak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.

#### I.A.1) Sürekli durum (steady-state) tekniği:

Karbondioksit oranları değişik 2-4 gaz karışımı kullanılır. Her bir karışımdan 15-25dk süreyle solutulur ve bu esnada ventilasyon kaydı yapılır. Testin 12-15 dakikalarında karbondioksit basıncı sabit bir seviyeye gelir ve ventilasyon bir denge durumuna ulaşır. Bu dengelenme için 20-25 dakikalık bir süre de gerekebilir (44).

#### I.A.2) Yeniden soluma (rebreathing) tekniği:

Read tarafından geliştirilen bu yöntemde % 6-7 oranında CO<sub>2</sub> ihtiva eden gaz karışımı kullanılır. Bu karışımla dolu küçük bir torbadan hasta soluk alıp verirken ventilasyonu kaydedilir. Torbanın başlangıçtaki karbondioksit konsantrasyonu yaklaşık olarak venöz kanın karbondioksit basıncına eşittir. Bu da, torba, alveol ve kan arasındaki CO<sub>2</sub> basıncının dengelenmesini kolaylaştırır. Bunun için kişinin 3-4 dakika soluması yeterli olur. Bu tekniğin kısa ve kolayca tekrarlanabilir olması değerlerine üstün olmasını sağlar (3-44).

Daha önce de belirtildiği gibi hem santral, hem de periferik kemoreseptörler karbondioksite karşı duyarlıdır. Periferik kemoreseptörler  $PaO_2$  artışına çabuk cevap verirler, fakat total ventilasyon artışına katkıları azdır (%20). Santral kemoreseptörler ise periferik olanlara göre daha geç cevap verirler, fakat ventilasyon artışının %80'ni bunlara aittir. Ventilasyon cevabına periferik kemoreseptörlerin katkısı ortadan kaldırılmak istendiğinde  $CO_2$  cevabı hiperoksik şartlarda ölçülmelidir. Bu da solunan gaz karışımını oksijenden zenginleştirerek temin edilebilir (45).

Bu test sırasında; kronik metabolik asidozda  $CO_2$  cevabının fazla olduğu, metabolik alkalozda ise bunun tersine  $CO_2$  cevabının normale göre azaldığı, anksiyete ve aktivite halinin yine testi etkileyebileceği, kadınlarda erkeklere göre ve erişkinlerde çocuklara göre karbondioksit duyarlılığının daha az olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (3).

#### I.A.3) Soluk tutma süresinin tayini:

Karbondioksit duyarlılığını gösterebilen pratik bir yoldur. İstirahat halindeki bir kişi istemli olarak aniden soluğunu tutarsa bir dakika kadar solumadan durabilir. Bu kişinin alveolündeki oksijen basıncı düşer, karbondioksit basıncı ise yükselir ve soluk alma gereksinmesi doğar. Soluk tutmadan önce %100  $O_2$  solursa, soluk tutma süresi uzar. Alveoler karbondioksit basıncı başlangıca göre 5-10 mmHg artınca soluk tutma sonlanır. Bu da gösterir ki; hipoksi solunumun stimülasyonuna önemli bir katkıda bulunur. Yine soluk tutmadan önce kişi uzun süre hipervantile ederek  $CO_2/HCO_3^-$  oranını düşürüp sonra soluk tutarsa yine soluk tutma süresi uzar. Bu kez alveoler oksijen basıncı düşünce soluk tutma biter (3,46). Soluk tutma süresinin normalden uzamış olması karbondioksite olan duyarlılığın azaldığını gösterebilir. Soluk tutma süresi soluk tutulduğunda akciğer volümü ile ilgilidir (3).

#### I.B) Periferik kemoreseptörlerin incelenmesine yönelik klinik laboratuvar ölçümleri:

I.B.1) Periferik kemoreseptörlerin kemodenervasyonu (Dejour'un oksijen testi):

Oda havası solurken de aktif olan periferik kemoreseptörlerin solunan havanın oksijen düzeyi düşürüldüğünde aktiviteleri artar, yani ventilasyon artar. Bunun tersi saf oksijen solunduğunda aktivasyonları azalır, ventilasyonda da bir miktar



azalma meydana gelir. Dejour ve arkadaşlarının geliştirdiği, oksijen testinde şahsa bir kaç kez saf oksijen solutulduktan sonra solunumun derinliğinin azaldığı görülür. Oksijen solunmaya başlandığından vantilasyonda azalma oluncaya kadar geçen latent süre (8 saniye kadar) periferik kemoreseptörlerin iyi oksijenlenmiş kanla temasları için geçen zamandır.  $PaO_2$ 'nin yükselmesi ile vantilasyon derinliği azalır bu kez bir uyarı ortaya çıkar; çünkü vantilasyonun azalmasıyla  $PaCO_2$ 'da artma pH'da ise azalma meydana gelir. Bu değişikliğin sağladığı uyarı ile azalmış olan vantilasyon bu kez artmaya başlar. Buna oksijenin sekonder etkisi adı verilir. Vantilasyondaki bu artış ortalama bir dakika sonra ortaya çıkar 1-2 dakika devam ettikten sonra eski seviyesine döner (3,47,48).

#### I.B.2) Hipoksi ile periferik kemoreseptörlerin uyarılması:

Kısa süreli hipoksik uyarı ile kemoreseptörlerin aktivasyonlarının artışına bağlı oluşan vantilasyon cevabının değerlendirilmesine yarayan çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlardan sürekli durum (steady - state) tekniği karbondioksit duyarlılığının incelenmesinde bahsedilen test gibidir. Farklı gaz karışımları kullanılarak bunların her birine karşı verilen vantilasyon cevabı ölçülür. Bu işlem iki ayrı oksijen parsiyel basıncı seviyesi sağlanarak tekrarlanır. Bu farklı iki  $PaO_2$  düzeylerinde elde edilen  $CO_2$  cevabı kurbularının eğimleri kıyaslanır. Dolayısı ile oksijen parsiyel basıncı değişikliğinde vantilasyonun nasıl değiştiği hakkında bilgi sahibi olunur (3,49). Sürekli durum (steady - state) tekniği ile şahıs uzun süre hipoksiye maruz kalacağından bu durum hastalar için sakıncalı olabilir. Bu nedenle EKG (elektrokardiogram) ve  $SO_2$  (oksijen satürasyonu) değerlerinin sürekli olarak kontrol imkanı olduğu takdirde bu testlerin kullanılması önerilmektedir (50).

Hipoksik uyarıya karşı meydana gelen vantilasyon artışını incelemeye yarayan kısa süreli testlerde ortaya çıkmıştır. Bu tekniklerde  $PaCO_2$  sabit tutulur,  $PaO_2$  veya  $SO_2$  devamlı kaydedilir. Böylece vantilasyon ile bu değerler arasındaki ilişki elde edilir. Bu testlerden bazıları; 1) Yeniden soluma (rebreathing) tekniği ile progresif hipoksi sağlamak, 2) Bir kaç kez nitrojen solunmasıyla geçici hipoksi sağlamak, 3) İnspirasyon gazına tedrici olarak nitrojen ilave etmek gibi yöntemlerdir. Hipoksik uyarı ile  $PaO_2$  miktarı azaldıkça, vantilasyonun da hiperbolik bir ilişki ile arttığı görülür (3,51,52).

## II- Akciğer içi mekanoreseptörlerin incelenmesi:

Mekanik stimullara cevap veren bu reseptörler mutlaka solunum siklüsünü etkilemekte ve/veya öksürüğün ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Ancak bunların normal organizmada ve hastalıklı kişilerde araştırılması güçtür. Yapılan çalışmalar artifisyel olarak bunların uyarılması iledir. Ancak vantilasyonun düzenlenmesinde bunların nöronal afferentlerinin klinik incelenmesine yönelik direkt ölçümler yoktur (53).

## III- Solunum merkezinin yanıtını irdeleyen parametreler:

Ponto-meduller solunum merkezinin yanıtı motor nöronlarla solunum kaslarına iletilir. Yine kortikospinal yoldan solunumun iradi düzenleyen emirler bu motor nöronlara aktarılır. Bunlardan gelen komutlar ise frenik sinir, interkostal sinirler gibi periferik sinirlere ulaştırılır. Hayvan deneyleri ile bu komut aktarımının ölçümü deneysel gösterilmişse de, insanda henüz bu ölçümler yapılmamaktadır (43).

Solunum merkezinin kontrolünde olan ve yanıtının ulaştığı diğer bir durak solunum kaslarıdır. Solunum kaslarında yapılan elektromiyografik ölçümler ile buraya kadar ulaşan kontrol ve kas aktivitesi değerlendirilebilir.

İnspiratuar kasların kasılmasıyla plevral boşlukta basınç değişikliği meydana gelir. Bu özofagus balonu ile ölçülebilir. Özofagial veya transdiafragmatik basınç olarak isimlendirilen kontrol sisteminin bu cevabı, akciğer ve toraks duvarı kompliansı ile değişebilen kompleks bir ölçümdür (43).

Tüm bu nöromüsküler ileti ve plevral basınç değişikliği sonucu alveol içi basınç değişimi meydana gelir. 0,1 sn hava yollarının kapatılması ile bu basınç ağız içi basınca eşit olur. Bu kompensatuar refleks mekanizmalar ortaya çıkmadan yeterli olan zamandır. Ağız içi oklüzyon basıncı ( $P_{0,1}$ ), nöromüsküler sistem hastalıklı veya yorulmamış ise anlamlı sonuçlar verir (7,43).

En son olarak vantilasyonun ölçümü ile de solunum merkezinin aktivitesi belirlenebilir. Milic-Emili ve arkadaşları vantilasyonun klasik komponentleri ile değil, ortalama inspiratuar akım ( $V_T/T_I$ ) (soluk volümü/inspirasyon süresi) ve bunun bir varyasyonu olan  $T_I/T_{tot}$  (inspirasyon süresi/total solunum süresi) değeri ile irdelenmesinin inspiratuar nöromüsküler dürtü hakkında bilgi verdiğini ortaya atmışlar ve bu yönde çalışmalar da yapılmıştır. Ancak bunun da pulmoner mekanik değişimlerden etkilendiği belirtilmiştir (53).



## KOAH'DA SOLUNUMUN DÜZENLENMESİ

KOAH olgularında gelişen önemli parametrelerden biri arteriyel kanlardaki oksijen ve karbondioksit parsiyel basınçlarının değişimidir.

1966'da Burrows ve arkadaşları (54) KOAH'lı hastaları normokarbik ve hiperkarbik olarak ikiye ayırıp, hiperkarbik hastalarda, alveoler hipovantilyasyon nedeniyle, solunumun hızlı ama yüzeysel olduğunu gözlediler.

1973'de Kepron ve Cherniack (55) periferik kemoreseptör duyarlılığının hem oksijen, hem karbondioksit karşı olduğunu ve hiperkarbik hastalarda azaldığını savundu.

1978'de Grassino ve arkadaşları (56) soluk volümünün hiperkarbik hastalarda küçüldüğünü, normokarbik hastalarda normale yakın, hatta bazı olgularda normalden büyük olduğunu belirttiler.

1980'de Aubier ve arkadaşları (57) kronik bronşitli ve hiperkarbili hastalarda dinamik kompresyon varlığını,  $T_I/T_{tot}$  değerindeki düşüşün doğruladığını savundular.

1984'de Loveridge ve arkadaşları (58) stabil dönemdeki KOAH olguları ile normal grubu karşılaştırdıklarında,  $T_I$ ,  $T_I/T_{tot}$  ve  $V_T$  değerlerinin normal gruba göre KOAH'lı grupta anlamlı olarak düştüğünü gösterdiler. Solunum paternindeki bu değişimlerin de, solunum kontrolünde, nöral mekanizmalardaki bozukluktan ileri geldiğini savundular.

1987'de O'Donnell ve arkadaşları (59) KOAH olgularında hava yolunun dinamik kompresyonunun orta derecede bir takipneye yol açtığını ve bunun hoşlanılmayan bir solunum hissi meydana getirdiğini belirttiler.

Tüm yapılan bu çalışmaların sonuçlarını toparlarsak:

KOAH olgularında stabil dönemde hem normokarbik, hem de hiperkarbik hastalarda dakika ventilasyonunun ( $V_E$ ) normal kişilere göre artmış olduğu doğrulanmıştır (56,57,60). KOAH olgularında fazla havalanma nedeniyle solunum kasları kısa ve diafragm düşüktür. Ventilasyon - perfüzyon sonucu etkin bir alveoler ventilasyon sağlamak üzere dakika ventilasyonu arttırılır (56,60).

Solunum ya da soluk volümü (tidal volüm) ( $V_T$ ) hiperkarbik hastalarda küçülmüştür. Normokarbik hastalarda normale yakın hatta bazı olgularda normalden büyüktür (56). Normokarbik hastalarda total solunum süresi normale yakinken, hiperkarbik hastalarda kısalmıştır (56,57,60). Stabil dönemdeki KOAH

olgularında inspirasyon süresi hiperkarbik hastalarda oldukça kısalmış, normokarbik hastalarda ise normale yakın bulunmuştur (56,57,60).

Akut solunum yetersizliği döneminde  $V_T$  değeri stabil fazdaki değerinin altına iner,  $T_I$  süresi kısalmır.  $T_I/T_{tot}$  değeri küçülür. Ekspirasyon süresinin ( $T_E$ ) stabil döneme göre uzadığı görülür (57).

Stabil dönemdeki normokarbik ve hiperkarbik hastalarda  $P_{0,1}$  normale oranla artmıştır. Akut solunum yetersizliği dönemlerinde  $P_{0,1}$  daha da artmaktadır (56,57,60). Bu dönemdeki hastalara hiperoksik solunum yaptırıldığında  $P_{0,1}$  değeri düşerse de hala normalin üstündedir (56,60).

Akut solunum yetersizliği olan KOAH olgularına hiperoksik solunum yaptırıldığında hastalarda  $V_E$  küçülür,  $V_T$  değişmez, ancak frekans azalır.  $T_I$  ve  $T_E$  nisbeten artsa da  $T_I/T_{tot}$  oranında değişiklik belirgin değildir. Bu durumdaki KOAH olgularında  $P_{0,1}$  değeri de düşer (57,60).

Solunum paterninde gözlenen farklılıklar KOAH olgularında gözlenen hiperkarbiyi açıklayabilir.  $T_I$  de gözlenen kısılma santral ve periferik olabilirse de, kronik bronşitli hiperkarbik hastalarda ve özellikle akut solunum yetersizliği dönemlerinde iltihabi değişiklikler, ödem, müküs sekresyonundaki artış, stretch reseptörleri, iritasyon reseptörleri ve özellikle J reseptörlerini uyarır (60,61). Hava yolu rezistansının artması sonucunda artan rezidüel volüm (RV) de reseptörlerin uyarılmasında etkin olur (60). Bu nedenlerle solunum yüzeysel ve sıkıdır.

Kronik bronşitli, hiperkarbili hastalarda hava yollarının dinamik kompresyonunun varlığını  $T_I/T_{tot}$  değerindeki düşüş doğrulamaktadır. Hastalarda  $V_T$  değerinin küçük olmasına karşın  $V_D$  (fizyolojik ölü boşluk volümü) değeri ve  $V_D/V_T$  oranı büyür.

$$PaCO_2 = \frac{V_{CO_2} K}{V_E (1 - V_D/V_T)} \quad (56,57,60)$$

( $V_{CO_2}$  : birim zamanda dışarıya atılan  $CO_2$  volümü,  $V_E$  : dakika ventilasyonu,  $V_D/V_T$  : fizyolojik ölü boşluk volümü / soluk volümü, K: katsayı)

formülü incelendiğinde görülmektedir ki  $PaCO_2$  değerini büyütecek faktörler  $V_{CO_2}$  değerinde ve  $V_D$  değerinde büyüme ile  $V_E, V_T$  değerlerinde küçülmedir (57,60).  $V_{CO_2}$  değeri hiperkarbik ve hipokarbik hastalarda ayırdır (56,60). Stabil dönemde

$V_E$  değeri hiperkarbik ve hipokarbik hastalarda benzer şekilde artmıştır (56,57,60). Şu halde hiperkarbik hastalarda stabil dönemde farkı yaratan faktör  $V_D/V_T$  değerindeki anlamlı büyümedir (57,60).

Akut solunum yetersizliği dönemlerinde  $PaCO_2$  değerinin artmasında  $V_E$  değerinde düşme,  $V_{CO_2}$  değerindeki artma beraberce etkindir (56).

Kronik bronşitli hiperkarbik hastaları özellikle amfizemli normokarbik hastalardan ayıran neden kemoreseptör duyarsızlığından çok, solunum ritmindeki değişiklikler, ölü boşluk ventilasyonunda artma ve ventilasyon - perfüzyon oranındaki eşitsizliktir (60,62).

## **TEOFİLİNİN KOAH'DA YERİ VE SOLUNUM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Teofilin 60 yıldan beri değişik etkilerinden dolayı kullanılan ksantin grubu bir alkaloiddir. Teofilinin tesadüfen diüretik olarak astmatiklerde kullanılırken bronş genişletici etkisi olduğu gözlenmiş ve astmatik ve KOAH olgularında dispneyi azalttığı gerekçesiyle yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. (5,6) Teofilinin bu olumlu etkisinden çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmuştur:

### **1-Bronkodilatatör Etkisi:**

Bronş genişletici etki 5-20  $\mu\text{g/ml}$  arası serum konsantrasyonlarında olup, serum seviyesinin logaritması ile orantılıdır (5). Teofilinin bronş genişletici etkisi  $\beta_2$  sempatomimetiklerden azdır. Toksik ve istenmeyen etkileri bağımsız bronş genişletici etkileri birbirleriyle aditifdir (5).

Etki mekanizması halen kesinlik kazanmamıştır. Yıllarca inanılan fosfodiesteraz inhibisyonu yolu ile hücre içi siklik adenzin monofosfat (cAMP) miktarını arttırarak bronşları genişlettiği düşüncesinin doğruluğundan bugün şüphe edilmektedir. Tedavi boyunca teofilin'in fosfodiesteraz inhibisyonu etkisinin

çok zayıf olup, in vitro deneylerde cAMP değerinde değişiklik olmadan bronşları genişlettiği gösterilmiştir. Yine fosfodiesteraz inhibitörü olan dipiridamol ve papaverin'in bronş genişletici etkisi saptanmamıştır. Teofilin siklik guanidin monofosfat'a (cGMP) özel fosfodiesterazında inhibitörüdür. Fakat yine aynı etkisi olan nitrogliserin ve disodyum kromoglikatın bronş genişletici etkileri yoktur (5).

Ortaya atılan diğer görüşler ise; prostoglandin etkisini engellediği; hücre dışı adenozin etkisini engellediği yani adenozin antagonisti olduğu; katekolaminleri arttırarak etki gösterdiği; hücre içi kalsiyum mobilizasyonu ile etkili olduğu; nötrofil, bazofil eozinofil ve mast hücrelerinde cAMP miktarını arttırarak mediatör salınmasını engellediği şeklindedir (5).

### 2-Solunum Kaslarına Etkisi :

İrreversibl bronş obstrüksiyonu olan olgularda teofilin tedavisi ile obstrüksiyonun düzelmemesine karşı olguların klinik olarak iyi olmaları dikkatleri solunum kasları üzerine çekmiştir (5,8).

Bilhassa Murciano, Aubier ve arkadaşlarının (63,64) kronik obstrüktif akciğer hastalarında supra maksiller bilateral frenik sinir stimülasyonu ve transdiafragmatik basınç kaydı ile yaptıkları çalışmalar sonucu , teofilinin diafragma ve solunum kaslarının kasılma gücünü artırdığı ve kas yorgunluğunu geciktirdiği ortaya konmuştur.

Teofilinin diafragma kası üzerindeki bu olumlu etkisi kalsiyum antagonistleri ile bir derece engellenebildiğinden bu mekanizmada hücre dışı kalsiyum yolu ile etkili olduğu sanılmaktadır (65).

### 3-Solunum Sisteminin Korunma Mekanizmalarına Etkisi :

Kronik obstrüktif akciğer hastalarında teofilin silier hareket frekansını, mukus transport hızını, solunum yollarına sıvı ve elektrolit salgılanması açısından da yararlıdır. Mukosilier aktivite artmasının hücresel cAMP seviyesindeki artışa bağlı olduğu sanılmaktadır. Ancak teofilinin solunum sisteminin hücresel korunma mekanizmaları üzerine baskılayıcı etkisi vardır. Alveoler makrofajın fagositozunu etkilememekte, fakat hücre içi öldürme etkinliğini azaltmaktadır. Ayrıca lökosit kemotaksisini, polimorf nüveli lökositlerin adherans, fagositoz ve patojenleri öldürme mekanizmalarını engeller (5).

#### 4-Solunum Merkezine Etkisi:

Solunum merkezi ve serebral kan akımı üzerine olan etkisinin adenozin reseptörlerini antagonize etmesi esasına dayandığı sanılmaktadır. (5)

Teofilinin özellikle aminofilinin normal kişilerde solunumsal dürtüye etkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. İlk çalışmalarda teofilinin  $V_E$  ve ekspirasyon sonu  $CO_2$  değerini arttırdığı belirtilmiştir. (7,8,9)

Goldston, Meyer ve arkadaşlarının çalışmalarında %100  $O_2$  inhalasyonu ile oluşan solunum depresyonunun teofilin ile önlendiği gösterilmiştir.(8)

Laksiminyan ve arkadaşları aminofilin enjeksiyonu sonrasında hipoksik solunum cevabının arttığını, hiperkarbik solunum cevabının ise değişmediğini göstermişlerdir.(8)

Burki 3 grup olgu üzerinde yaptığı çalışmada aminofilin ile normal olgularda ventilasyonun regülasyonu ve dürtüsünde anlamlı bir etki gözlememiştir. Astmatik olgularda soluk süreleri değişirken santral inspiratuar dürtüde anlamlı bir değişim saptanmamış, irreversibl bronş obstrüksiyonu olan kronik bronşitli olgularda santral inspiratuar dürtünün geçici olarak artıp sonra normale döndüğü belirtilmiştir.(7)

Sander ve arkadaşlarının I.V. yolla serum seviyesini  $13,2 \pm 1 \mu g/ml$ 'de, oral yolla serum seviyesini  $8,8 \pm 1,7 \mu g/ml$ 'de tuttıkları teofilin çalışmasında, aminofilinin doza bağlı olarak solunumu uyardığı, hipoksik solunumsal cevabı ve ekspirium sonu  $CO_2$  basıncını arttırdığı kaydedilmiştir.(9)

Aubier ve arkadaşları transdiafragmatik basınç ölçümünü bilateral frenik sinir uyarılması ile yaptıkları çalışmada, tedavi dozlarında teofilinin direkt kas kontraktilesini artırıcı etkisi olduğunu, daha yüksek dozlarda bu etkiye solunum merkezininde uyarılmasının katılabileceğini savunmuşlardır (63,64).

## OLGULAR, YÖNTEMLER VE GEREÇLER

Araştırmaya, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında, 1989 yılında ayaktan veya yatarak izlenen, American Thoracic Society'nin 1986 KOAH ve Bronş Astımında Tanı Standartları (66) kriterlerine uygun olarak kronik obstrüktif hastalığı olgusu olarak değerlendirilen 30 stabil durumdaki hasta alındı. Ancak 3 olguda serum teofilin düzeyi  $25\mu\text{g/ml}$ 'nin üzerine çıkıp yan etkiler görüldüğünden, 2 olgu yapılan işleme yeterli adaptasyon gösteremediğinden ve 1 olguda diabetes mellitus ortaya çıkması nedeniyle çalışma 24 kişilik hasta grubunda değerlendirildi.

18 erkek, 6 kadın, 24 olgunun yaş ortalaması  $52,95 \pm 11,19$  (maksimum 73, minimum 28), ortalama sigara kullanımı  $33,39 \pm 29,91$  paket yılı (maksimum 100, minimum 0), ortalama hastalık süresi ise  $13,91 \pm 10,19$  yıl (maksimum 40, minimum 2) olarak bulundu.

Olgular seçilirken anamnez, fizik muayene bulguları, sedimantasyon, kan sayımı, P.A. akciğer grafisi, tam idrar tetkiki, kan üre, şeker, elektrolitleri, elektrokardiogramları, spirometrik muayene, arter kan gazı bulguları, kullandıkları tedavi incelendi. Son altı ay içinde cerrahi müdahale geçirenler, ilave bir hastalığı olanlar, teofilin seviyesini etkileyecek ilaç kullananlar, pürülan balgamlı yüksek sedimantasyonlu, lökositozlu, metabolik alkaloz veya asidozdaki hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların değerlendirilen arter kan gazı tetkiklerinde parsiyel karbondioksit basınçların  $45 \text{ mmHg}$ 'nin altında olması istendi. Olguların ortalama parsiyel oksijen basınçları ( $\text{PaO}_2$ )  $72,94 \pm 12,45 \text{ mm Hg}$  (maksimum 86, minimum 51), karbondioksit parsiyel basıncı ( $\text{PaCO}_2$ )  $40,14 \pm 3,44 \text{ mmHg}$  (maksimum 44,6, minimum 35,5), pH değeri  $7,38 \pm 0,02$  olarak saptandı. Hastalar irreversibl bronş obstruksiyonu olan bronkodilatatör tersine cevap vermeyen olgular arasından seçildi. Bunun için rutin spirometrik çizimden sonra



ventolin (salbutamol) inhaler tek puf bronkodilatör uygulandı. 10-15 dakika sonra kaydedilen spirometrik eğrideki birinci saniyedeki zorlu vital kapasite ( $FVC_1$ ) ve maksimum ekspirium ortası akım sürati (MMFR) değerlerindeki artışın 20'yi geçmemesi istendi.

Spirometrik inceleme için 9 litre volümü olan sulu standart spirometre (Godart - Pulmotest) kullanıldı. En az 3 kez çizdirilen eğrilerden en iyi olan değerlendirilerek zorlu vital kapasite (FVC),  $FVC_1$ ,  $\%FVC_1/FVC$  (Tiffeneau oranı) ve MMFR hesaplanıp BTPS şartlarına çevrildi.

Volüm sabit basınç değişken pletismograf ve ısıtılmış durumda kalibrasyon değeri  $10\text{mm H}_2\text{O} = 8,287 \text{ l/sn}$  olan pnömotakograf ile yapılan ölçümlerden çizicideki volüm integratöründen  $V_T$ ,  $T_I$ ,  $T_E$   $T_{\text{tot}}$  1 dakikadaki ekspirasyon volümü ( $V_E$ ) hesaplandı. Basınç integratöründen ise çizdirilen ağız oklüzyon basıncı ( $P_{0,1}$ ) ölçümleri yapıldı.

Arter kanı muayeneleri AVL Type 937 gaz analizörü ile yapıldı.  $\text{PaO}_2$  ve  $\text{PaCO}_2$  Clark elektrodu, pH ise cam elektrod ile ölçüldü. Arteria brachialis, arteria radialis veya arteria femoralis'ten heparinlenmiş steril enjektör ile anaerobik şartlarda 1-2cc kan alınıp bekletilmeden ölçümler yapıldı.

Serum teofilin düzeyi iki değişik yöntemle ölçüldü. Her incelemede her biri için beşer santilitre venöz kan kullanıldı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal Merkez Araştırma Laboratuvarında Technicon Metod No SM4-0175A 86 ile, yani serum agglütinasyon metodu ile Fakültenin Farmakoloji Laboratuvarında ise yüksek basınçlı likit kromatografi metodu (Dungan,D.M.,Powers,N.,Jansen,D.K.:Quantitation of theophylline in serum by high-pressure liquid chromatography İn: Hawk,G.L.(ed): Biological-Biomedical Applications of Liquid Chromatography,Marcel Deccer Inc,USA,1979.) kullanılarak serum düzeyleri tayin edildi. Her iki yöntem içinde serum teofilini terapötik düzeyi  $5\text{-}20\mu\text{g/ml}$  olarak belirtilmektedir.

Seçilen olguların rutin olarak kullandıkları  $\beta_2$  semptomimetikler, oral veya inhaler steroidler sürdürülerek, en az üç gün süreyle teofilin preparatlarının (oral, par interal veya süpozituar) alımı durduruldu. Üçüncü gün saat  $14.^{00}$  'de serum teofilin düzeyinin tayini için 2 adet 5cc, toplam 10cc venöz kan alındı. Daha sonra hastalar akciğer fonksiyon testi laboratuvarına alınıp dinlendirildi. Bu ölçümlere alışık olan hastaların önce spirometrik ölçümleri yapıldı. Bunu takiben hastalar kapısı açık pletismografa oturtulup pnömotakografa bağlandı. Hastaların önce

normal oda havasında en az bir dakika süreyle solurlarken, 4 kanallı bir yazıcı ile, bir trasesi ile volümleri ve frekansları kaydedilip, diğer traseden inspirum ilk 0,1 sn'sinde pletismograf hasta hissetmeden "shutter" ile kapatılarak ağız içi oklüzyon basınçları en az 3 kez çizdirildi.

Hastalar dinlendikten sonra, periferik kemoreseptörlerin incelenmesi için Terzioğlu ve arkadaşları (67) ve M.Erk (3) tarafından uygulanan yöntemle oksijen testi yapıldı. Olgular arasında hipoksik olanlarda bulunduğu için hipoksik uyarıya dayalı yöntemler seçilmedi. Seçilen; Dejour'un oksijen testi adı ile bilinen bu yöntem genel bilgiler bölümünde de bahsedildiği üzere, normal PaO<sub>2</sub> düzeyinde aktif olan periferik kemoreseptörlerin kısa bir süre oksijenden zengin bir gaz solunmasıyla bu aktivasyonlarını azaltmaları esasına dayanır (3,38). "Fizyolojik denervasyon", "kemoreseptörlerin kimyasal blokajı" şeklinde de isimlendirilir (3,38). Bu amaçla 5 -7 litrelik Douglas torbası ikili valf ile pletismografa bağlandı. Valf torbadan solumaya bir dakika süre ile çevrilip hastalar solutulup, normal oda havasında yapılmış olan aynı işlemler, bu ortamda tekrarlandı.

Tekrar 10dk süre ile dinlendirilen hastalara, santral kemoreseptörlerin incelenmesi amacıyla Read'in yeniden soluma tekniği (rebreathing) uygulandı (68). 1966 yılında Read tarafından geliştirilen bu yöntem kısa süreli ve kolayca tekrarlanabilir olması nedeniyle diğer metotlardan üstün tutulmaktadır (68).

Santral kemoreseptörlerin karbondioksit ile uyarılmasını sağlamak amacıyla karbondioksit konsantrasyonu fazla olan bir gaz karışımı kullanılır (%7 karbondioksit, %50 oksijen ve %43 nitrojen). Bu gaz karışımındaki karbondioksit konsantrasyonu, mikst venöz kanın karbondioksit düzeyine çok yakın bir değerdedir. Bu sayede karışım solunmaya başlandıktan kısa bir süre sonra (15 saniye kadar) torba-alveol-kan sisteminde karbondioksit seviyesi dengelenir (68,69). Bu dengelenmeden sonra ekspirasyon sonu karbondioksit seviyesi sabit bir hızla artmaya başlar. Çünkü şahıs torbadan soluk alıp yine torbaya soluk vermektedir. Buna uygun olarak PaCO<sub>2</sub> seviyesi de sabit bir hızla artar. Bu artış dakikada ortalama 6mm Hg olarak hesaplanmıştır (3). Karışımındaki %50 oranında oksijen periferik kemoreseptörlerin fizyolojik kemodenervasyonunu sağlayacak miktardadır. Çünkü test ile elde edilecek vantilasyon artışında periferik kemoreseptörlerin katkısının ortadan kaldırılması istenir (3,69). Bu amaçla içinde %7 CO<sub>2</sub>, %50 O<sub>2</sub> ve %43 N<sub>3</sub> bulunan, 5-7 litrelik Douglas torbası, iki yönlü valf ile sisteme bağlandı. Valfin çevrilmesiyle 2-3dk arası torbadan soluyan hastaların bu



süre içinde sürekli soluk volümleri çizdirilip, sonunda ise oklüzyon basıncı için ölçüm yapıldı.

Bu işlemlerden sonra hastalara sabah 8.00 ve akşam 20.00'de olmak üzere 350mg'lık oral uzun etkili teofilin preparatları verilmeye başlandı. En az üç, en çok altı günlük sürenin sonunda hastalardan saat 14.00'de serum teofilin dozajı için 10cc venöz kan alınıp yine her iki laboratuara yollandı. Hastalar akciğer fonksiyon testleri laboratuvarına alınıp, dinlendirilerek oda havası, Dejour ve Read testleri ile aynı spirometrik ve pletismografik tetkikler uygulandı.

Hastaların teofilinsiz ve teofilin verilmesinden sonraki, teofilin düzeyleri, spirometrik ve pletismografik ölçümlerinin, ortalama ve standart sapmaları bulundu. İki dönemdeki değerlerin karşılaştırılması küçük eşlendirilmiş serilerde student-t testi uygulanarak anlamlılıkları değerlendirildi.

## BULGULAR

Olguların yaş ve cinsleri ile teofilin preparatları kesildikten sonraki ve oral uzun etkili teofilin preparatı kullanımından sonraki iki yöntemle ölçülen serum teofilin düzeyleri tablo 1'de görülmektedir. Her iki yöntemle de ilaçsız düzey  $1\mu\text{g/ml}$ 'yi dahi geçmemektedir. Yine her iki yöntemle de oral uzun etkili teofilin preparatları kullanımı ile  $5\text{-}20\mu\text{g/ml}$  olan terapötik düzeyler elde edilmiştir. Farmakoloji laboratuvarı serum teofilin düzeyleri 2-3-7-9-13-14 numaralı olgularda  $20$  ile  $21,2\text{mg/ml}$  arasında terapötik düzeyin üstünde görülmüştür. Ancak herhangi bir yan etkinin bu olgularda saptanmaması ve diğer laboratuvardaki düzeylerinin normal sınırlarda olması nedeniyle çalışmadan çıkarılmamışlardır.

Hasta No	Likid Kromatografi metodu ile		Aglutinasyon metodu ile	
	Teofilinsiz	Teofilinli	Teofilinsiz	Teofilinli
1	0.50	16.00	0.47	14.70
2	0.52	21.20	0.46	13.20
3	0.95	20.10	0.93	12.90
4	0.50	11.60	0.47	8.60
5	0.95	10.10	0.93	8.50
6	0.58	12.20	0.58	10.60
7	0.50	20.80	0.47	14.90
8	0.40	16.60	0.32	11.90
9	0.60	20.50	0.58	11.80
10	0.90	19.10	0.86	12.40
11	0.95	19.40	0.90	12.70
12	0.40	19.70	0.40	15.00
13	0.60	20.10	0.58	10.00
14	0.40	20.00	0.35	9.90
15	0.75	10.90	0.70	5.50
16	0.20	18.90	0.11	12.00
17	0.18	17.80	0.12	9.20
18	0.30	19.00	0.23	12.20
19	0.50	19.80	0.47	16.40
20	0.80	19.60	0.70	16.40
21	0.50	11.20	0.46	5.50
22	0.70	11.80	0.60	8.70
23	0.20	18.20	0.30	12.20
24	0.35	11.00	0.35	5.50
Ortalama	0.55	16.90	0.51	11.47
$\pm$ SD	$\pm 0.23$	$\pm 3.89$	$\pm 0.23$	$\pm 3.06$

Tablo 1 : 24 olgunun serum teofilin düzeyleri (  $\mu\text{g/ml}$  olarak )

Hastaların teofilinsiz ve teofilin kullanımından sonraki spirometrik değerleri ise Tablo 2'de yer almaktadır. Diafragm kas hareketinin %60 sorumlu tutulduğu vital kapasite değeri teofilinsiz,  $2302,83 \pm 675,68$ ml olup, teofilin kullanımı ile  $2881,58 \pm 806,20$  ml'ye yükselmiştir. Bu artış  $p < 0,001$  oranında anlamlıdır.  $FVC_1$  değeri teofilinsiz  $1230,62 \pm 485,85$  ml'den teofilinli  $1763,79 \pm 714,44$  ml'ye, %  $FVC_1/FVC$   $52 \pm 11,86$  'dan  $59,33 \pm 13,90$ 'a yükselmiştir. Bu artışlar  $p < 0,001$  oranında anlamlı bulunmuştur. MMFR değeri  $0,668 \pm 0,337$  l/sn'den  $1,075 \pm 0,720$  l/sn'ye ulaşırken,  $p < 0,01$  oranında anlamlıdır. Bu bulgular teofilinin bronş genişletici etkisini yansıtmaktadır.

Olgu	Teofilinsiz				Teofilinli			
	FVC (ml)	FVC1(ml)	FVC/FVC1 %	MMFR(l/sn)	FVC (ml)	FVC1(ml)	FVC/FVC1 %	MMFR(l/sn)
1	2149	1074	49	0.50	2452	1267	51	0.60
2	2645	1681	63	1.10	3141	2424	77	2.10
3	2727	1405	51	0.80	3361	2590	77	2.20
4	2893	1433	49	0.80	4188	2480	59	1.40
5	3140	1542	49	0.54	3141	1543	49	0.50
6	2314	1378	59	0.72	2645	1708	64	1.10
7	2204	1102	50	0.58	3361	2590	77	2.20
8	1047	441	42	0.20	1378	523	37	0.23
9	1708	1047	61	0.60	2535	1713	68	1.10
10	3637	2259	62	1.20	3361	2094	62	1.10
11	909	468	51	0.30	1047	606	57	0.33
12	2480	827	33	0.30	2865	1267	44	0.60
13	1378	606	43	0.25	1763	937	53	0.50
14	2259	1598	70	1.00	2865	2369	82	2.40
15	1763	551	31	0.25	2342	771	32	0.31
16	2424	1433	59	0.80	3003	1929	64	1.30
17	1405	468	33	0.20	2314	937	40	0.40
18	2920	1322	45	0.60	4050	2314	57	1.20
19	2480	1708	68	1.10	3030	2259	75	1.90
20	2510	1130	43	0.50	2920	1322	45	0.50
21	3196	1433	44	0.70	4408	3168	71	2.30
22	2204	1157	52	0.60	2480	1322	53	0.60
23	2149	1488	69	1.00	3698	2160	58	1.60
24	2727	1984	72	1.40	2810	2038	72	1.50
Ort.	2302.83	1230.63	52	0.67	2881.58	1763.79	57.04	1.17
±SD	±675.68	±485.85	±11.86	±0.34	±806.20	±714.44	±13.9	±0.72

Tablo 2 :  
Teofilinli ve teofilinsiz spirometrik değerler

Olgu	V <sub>T</sub> (ml)	T <sub>E</sub> (sn)	T <sub>I</sub> (sn)	T <sub>tot</sub> (sn)	T <sub>I</sub> /T <sub>tot</sub>	V <sub>T</sub> /T <sub>I</sub> (ml/sn)	V <sub>E</sub> (l/dk)	P <sub>0,1</sub> cm H <sub>2</sub> O	V <sub>E</sub> /P <sub>0</sub> l/dk/cmH <sub>2</sub> O
1	500	2.2	1.4	3.6	0.388	357	4.3	1.8	2.388
2	450	1.8	1.2	3	0.4	375	11.8	0.6	19.66
3	300	1.6	0.8	2.4	0.333	375	6.2	1.05	5.9
4	600	1.4	1.6	3	0.533	375	7.2	2	3.6
5	750	2	1.6	3.6	0.444	469	8.4	2.25	3.73
6	400	1.2	1	2.2	0.454	400	6	2	3
7	650	2	1.2	3.2	0.375	542	8.7	2.8	3.107
8	600	1.6	0.8	2.4	0.333	750	5.9	0.75	7.86
9	650	1.4	1	2.4	0.416	650	6.8	0.55	12.36
10	850	1.2	1	2.2	0.454	850	10	0.8	1.25
11	400	1	1	2	0.5	400	11	2	5.5
12	900	1.2	1	2.2	0.454	900	11.5	1.5	7.66
13	700	2.2	0.8	3	0.266	875	6	1	6
14	1150	0.8	1	1.8	0.555	1150	8	1.55	5.161
15	500	2	1	3	0.333	500	6.4	0.8	8
16	700	2.2	1.8	4	0.45	389	6	1.35	4.44
17	300	1.8	1.6	3.4	0.47	188	6.1	1.2	5.08
18	600	2	1	3	0.333	600	9	1.8	5
19	450	2.8	1.2	4	0.3	375	5.4	0.7	7.71
20	850	1.6	1.2	2.8	0.428	708	9.9	1.4	7.071
21	900	1	0.8	1.8	0.444	1125	7.2	1.7	4.23
22	800	2.4	1.6	4	0.4	500	5.8	0.8	7.25
23	450	1.4	0.8	2.2	0.363	562	5.8	1.2	4.83
24	400	2	1	3	0.333	400	5.6	1.6	3.5
Ort.	618.75	1.7	1.141	2.841	0.406	576.15	7.458	1.383	6.01
SD	±216.09	±0.5	±0.303	±0.687	±0.073	±252.548	±2.109	±0.588	±3.746

Tablo 3-a  
Teofilinsiz ve hava solurken

Olgu	V <sub>T</sub> (ml)	T <sub>E</sub> (sn)	T <sub>I</sub> (sn)	T <sub>tot</sub> (sn)	T <sub>I</sub> /T <sub>tot</sub>	V <sub>T</sub> /T <sub>I</sub> (ml/sn)	V <sub>E</sub> (l/dk)	P <sub>0,1</sub> cm H <sub>2</sub> O	V <sub>E</sub> /P <sub>0</sub> l/dk/cmH <sub>2</sub> O
1	250	3.4	1.2	4.6	0.26	208.33	4.3	2	2.15
2	350	1.7	0.8	2.5	0.32	437.5	11.8	1.8	6.55
3	550	1	0.8	1.8	0.444	687.5	6.2	2.8	2.214
4	600	1.4	1.4	2.8	0.5	428.6	7.2	2	3.6
5	500	1.6	1.6	3.2	0.5	312.5	8.4	1.2	7
6	250	1.6	0.8	2.4	0.33	312.5	6	1	6
7	350	1.8	1.4	3.2	0.437	250	8.7	5.6	1.553
8	450	1.6	0.8	2.4	0.333	562.5	5.9	2.2	2.681
9	500	1	0.8	1.8	0.444	625	6.8	2	3.4
10	800	1.4	1.2	2.6	0.461	666.7	10	2.8	3.571
11	150	1	1.6	2.6	0.615	93.8	11	2.3	4.782
12	1050	1.6	0.8	2.4	0.333	1312.5	11.5	3	3.833
13	750	1.4	0.6	2	0.3	1250	6	1.5	4
14	500	1	1	2	0.5	500	8	2.4	3.333
15	600	2	1.2	3.2	0.375	500	6.4	2.1	3.047
16	800	2.4	1.4	3.8	0.368	642.9	6	3.9	1.538
17	450	1.6	1	2.6	0.384	450	6.1	1.3	4.692
18	500	1.6	1.2	2.8	0.428	416.7	9	2.1	4.285
19	450	1.6	1	2.6	0.384	450	5.4	1.6	3.375
20	750	1.4	0.8	2.2	0.363	937.5	9.9	1.6	6.187
21	850	1.4	1	2.4	0.416	850	7.2	3.3	2.181
22	400	2.2	1	3.2	0.312	400	5.8	1.1	5.272
23	400	1.6	1	2.6	0.384	400	5.8	1.1	5.272
24	1250	1.8	0.8	2.6	0.307	1562.5	5.6	0.9	6.222
Ort.	566.66	1.629	1.05	2.679	0.395	594.03	7.458	2.153	4.03
SD	±263.61	±0.515	±0.278	±0.63	±0.082	±359.95	±2.108	±1.067	±1.612

Tablo 3-b  
Teofilinsiz ve DE JOUR testi ile

Olgu	V <sub>T</sub> (ml)	T <sub>E</sub> (sn)	T <sub>I</sub> (sn)	T <sub>tot</sub> (sn)	T <sub>I</sub> /T <sub>tot</sub>	V <sub>T</sub> /T <sub>I</sub> (ml/sn)	V <sub>E</sub> (l/dk)	P <sub>0,1</sub> cm H <sub>2</sub> O	V <sub>E</sub> /P <sub>0,1</sub> l/dk/cmH <sub>2</sub> O
1	350	2.2	1.4	3.6	0.388	250	4.3	2.4	1.791
2	200	1.8	1	2.8	0.357	200	11.8	2.3	5.13
3	650	1.4	1	2.4	0.416	650	6.2	3.6	1.722
4	850	2.4	1	2.4	0.416	850	7.2	4	1.8
5	700	2	1.6	3.6	0.444	437.5	8.4	1.6	5.25
6	350	1.6	1	2.6	0.384	350	6	2.3	2.608
7	550	2	1.4	3.4	0.411	392.8	8.7	5.6	1.553
8	550	1.2	1	2.2	0.454	550	5.9	2.8	2.107
9	650	1.2	1	2.2	0.454	650	6.8	1.8	3.777
10	850	1.4	1.2	2.6	0.461	708.3	10	1.8	5.55
11	300	1.2	1.2	2.4	0.5	250	11	2.7	4.074
12	1100	1.4	0.6	2	0.3	1833.3	11.5	3	3.833
13	750	1.8	0.8	2.6	0.307	937.5	6	3.2	1.875
14	450	1.2	0.8	2	0.4	562.5	8	3.5	2.285
15	500	2.2	1	3.2	0.312	500	6.4	3.2	2
16	900	2.8	0.8	3.6	0.222	1125	6	4	1.5
17	600	2	1	3	0.333	600	6.1	2.2	2.772
18	500	1.8	1.2	3	0.4	416.7	9	2.4	3.75
19	350	1.4	0.8	2.2	0.363	437.5	5.4	2.1	2.571
20	1800	2.4	0.8	3.2	0.25	2250	9.9	1.8	5.5
21	1350	0.8	0.8	1.6	0.5	1687.5	7.2	3.9	1.846
22	450	2.4	1.2	3.6	0.333	375	5.8	1.8	3.222
23	40	1.6	0.8	2.4	0.333	500	5.8	1.2	4.833
24	550	1.6	1.4	3	0.466	392.8	5.6	1.1	5.09
Ort.	654.16	1.741	1.033	2.733	0.383	704.43	7.458	2.679	3.184
SD	±360.22	±0.495	±0.247	±0.582	±0.074	±525.33	±2.108	±1.055	±1.421

Tablo 3-c  
Teofilinsiz ve READ testi ile

Olgu	V <sub>T</sub> (ml)	T <sub>E</sub> (sn)	T <sub>I</sub> (sn)	T <sub>tot</sub> (sn)	T <sub>I</sub> /T <sub>tot</sub>	V <sub>T</sub> /T <sub>I</sub> (ml/sn)	V <sub>E</sub> (l/dk)	P <sub>0,1</sub> cm H <sub>2</sub> O	V <sub>E</sub> /P <sub>0</sub> l/dk/cmH <sub>2</sub> O
1	600	2	1.6	3.6	0.444	375	6.1	1.85	3.297
2	600	1.4	1.2	2.6	0.461	500	9	1.3	6.923
3	600	1.8	0.6	2.4	0.25	1000	6	1.5	4
4	600	2	1	3	0.333	600	6.9	1.1	6.272
5	700	2.2	2	4.2	0.476	350	9.2	0.5	18.4
6	350	0.8	1	1.8	0.555	350	5.7	2.25	2.53
7	600	2	1.4	2.4	0.583	428	8.5	1.1	7.724
8	400	1.4	0.8	2.2	0.363	500	5.9	0.7	8.428
9	850	1.6	1	2.6	0.384	850	7	2.2	3.181
10	750	1.6	1.2	2.8	0.428	625	7.1	0.5	12.9
11	500	1	1	2	0.5	500	10.5	0.35	7.77
12	750	1.4	0.8	2.2	0.363	937	11	0.85	12.941
13	650	2.6	0.8	3.4	0.235	812	7	2.9	2.413
14	1100	1.4	1	2.4	0.416	1100	8	1.3	6.15
15	650	2.4	0.8	3.2	0.25	812	6.6	1	6.6
16	350	3	0.7	3.7	0.189	500	6	1.4	4.285
17	450	1.6	1	2.6	0.384	450	5.8	0.65	8.92
18	600	2	1.2	3.2	0.375	500	8.5	2	4.25
19	600	2.8	2	4.8	0.416	300	5.3	1.45	3.65
20	750	1.8	1.6	3.4	0.47	469	9.5	1.5	6.33
21	1200	1.2	0.7	1.9	0.368	1714	10.1	0.9	11.22
22	750	2	1.6	2.6	0.615	469	6.1	1	6.1
23	500	1.6	1	2.6	0.384	500	7.9	1.3	6
24	2100	0.7	1	1.7	0.588	2100	6	0.5	12
Ort.	708.33	1.76	1.13	2.8	0.409	697.61	7.49	1.297	7.178
S.D.	358.33	±0.58	±0.39	±0.77	±0.112	±434.99	±1.69	±0.605	±3.94

Tablo 4-a  
Teofilinli ve hava solurken



Olgu	V <sub>T</sub> (ml)	T <sub>E</sub> (sn)	T <sub>I</sub> (sn)	T <sub>tot</sub> (sn)	T <sub>I</sub> /T <sub>tot</sub>	V <sub>T</sub> /T <sub>I</sub> (ml/sn)	V <sub>E</sub> (l/dk)	P <sub>0,1</sub> cm H <sub>2</sub> O	V <sub>E</sub> /P <sub>0</sub> l/dk/cmH <sub>2</sub> O
1	400	2.8	1.6	4.2	0.38	250	6.1	2.2	2.772
2	350	1	1	2	0.5	950	9	4.3	2.093
3	650	1.2	1	2.2	0.454	650	6	4.5	1.333
4	850	1.6	1	2.6	0.384	850	6.9	2.4	2.875
5	700	1.6	1.6	3.2	0.5	437	9.2	1.4	6.571
6	200	1.8	0.8	2.6	0.307	250	5.7	1.2	4.75
7	650	2	1.6	3.6	0.444	406	805	5.6	1.517
8	650	1.6	1	2.6	0.384	650	5.9	2.1	2.809
9	600	1	1	2	0.5	1000	7	1.2	5.833
10	700	1.6	1	2.6	0.384	700	7.1	1	7.1
11	200	1	1	2	0.5	200	10.5	2.6	4.08
12	900	1.6	1	2.6	0.384	900	11	2.1	5.238
13	750	2	1	3	0.333	750	7	2.5	2.8
14	500	1.2	0.8	2	0.4	1875	8	3	3.2
15	850	2.4	0.8	3.2	0.25	1062	6.6	2.5	2.64
16	1050	2	1.2	2.2	0.545	875	6	4.7	1.276
17	550	1.4	1	2.4	0.416	550	5.8	0.8	7.25
18	500	2	1	3	0.333	500	8.5	2.4	3.541
19	550	2.2	1.6	3.8	0.421	544	5.3	4.2	1.261
20	750	1.6	1.2	2.8	0.428	625	9.5	1.9	5
21	800	1	0.8	1.8	0.444	1500	10.1	1.8	5.61
22	500	2	1.2	2.2	0.545	417	6.1	1.3	4.69
23	400	1.8	0.8	2.6	0.307	500	7.9	1.3	6.07
24	1250	1.8	1.6	3.4	0.47	481	6	1.1	5.454
Ort.	637.5	1.68	1.11	2.69	0.417	709.28	7.49	2.42	3.99
SD	±248.14	±0.47	±0.28	±0.63	±0.77	±392.05	±1.69	±1.33	±1.90

Tablo 4-b  
Teofilinli ve DE JOUR testi ile



Olgu	V <sub>T</sub> (ml)	T <sub>E</sub> (sn)	T <sub>I</sub> (sn)	T <sub>tot</sub> (sn)	T <sub>I</sub> /T <sub>tot</sub>	V <sub>T</sub> /T <sub>I</sub> (ml/sn)	V <sub>E</sub> (l/dk)	P <sub>0,1</sub> cm H <sub>2</sub> O	V <sub>E</sub> /P <sub>0</sub> l/dk/cmH <sub>2</sub> O
1	500	2.4	1.8	3.2	0.562	278	6.1	2.5	2.44
2	1350	0.8	1	1.8	0.555	1350	9	4.2	2.14
3	650	2	1	3	0.333	650	6	4.9	1.22
4	800	1.6	1	2.6	0.384	800	6.9	4.5	1.53
5	950	1.6	1.6	3.2	0.5	594	9.2	1.8	5.11
6	350	1.4	0.8	2	0.363	438	5.7	2.5	2.28
7	750	2	0.8	2.8	0.285	938	8.5	5.5	1.55
8	700	1.6	1	2.6	0.384	700	5.9	3.8	1.55
9	750	1.4	1.4	2.8	0.5	536	7	1.8	3.89
10	750	1	1	2	0.5	750	7.1	3.2	2.22
11	150	0.8	0.8	1.6	0.5	188	10.5	3.1	3.39
12	750	1.4	1	2.4	0.416	750	11	3.9	2.82
13	750	2	1	3	0.333	750	7	2.9	2.41
14	1050	1.2	0.8	3	0.266	1313	8	2.4	3.33
15	550	2.2	1	2.2	0.554	550	6.6	3.4	1.94
16	1100	2.2	1.2	3.4	0.352	917	6	4.4	1.36
17	500	1.4	0.6	2	0.3	833	5.8	1.1	5.27
18	500	1.6	1.2	2.8	0.428	417	8.5	2.8	3.04
19	750	1.8	1.6	3.4	0.47	469	5.3	4	1.33
20	600	2	1	3	0.333	600	9.5	2.1	4.52
21	1000	0.8	0.8	1.6	0.5	1250	10.1	2.4	4.21
22	600	1.6	1.2	2.8	0.428	500	6.1	2.1	2.9
23	400	1.6	0.8	2.4	0.333	500	7.9	1.4	5.64
24	1300	1.6	1.4	3	0.466	929	6	1.1	5.45
Ort.	731.25	1.2	1.08	2.62	0.414	708.18	7.49	2.99	2.98
SD	±287.34	±0.4	±.3	±0.54	±0.09	±301.18	±1.69	±1.21	±1.42

Tablo 4-c  
Teofilinli ve READ testi ile

Olguların hava solurlarken, Dejour testi ile ve Read testi ile teofilinsiz ve teofilinli dönemlerdeki  $T_V$ ,  $T_E$ ,  $T_I$ ,  $T_{tot}$ ,  $T_I/T_{tot}$ ,  $V_T/T_I$ ,  $P_{0,1}$ ,  $V_E$ ,  $V_E/P_{0,1}$  ölçümleri Tab 3a, 3b, 3c ve Tablo 4a, 4b, 4c'de yer almaktadır. Bunlara ait özet, ortalama ve standart sapmalar Tablo 5'de görülmektedir. Tidal volüm değeri hava ile teofilinsiz  $618,75 \pm 216,09$  ml'den teofilinle  $708,33 \pm 358,33$  ml'ye. Dejour testi ile  $566,66 \pm 263,62$  ml'den  $637,50 \pm 248,14$  ml'ye, Read testi ile  $654,16 \pm 360,22$  ml'den  $731,25 \pm 287,34$  ml'ye artmış gözükmemektedir. Ancak standart sapmaların çok yüksek olduğu bu artış anlamlı bulunmamıştır.

İnspirium, ekspirium zamanları ve total süre açısından her üç dönemde de teofilinsiz ve teofilinli değerler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Merkezi inspiratuar dürtü indeksi olarak bildirilen  $T_I/T_{tot}$  ve  $V_T/T_I$  değerler teofilinli ve teofilinsiz olarak her 3 dönemde olgular arasında çok çeşitli sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Akciğer mekaniği ile de değişebilen bu parametrelerde, anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

Merkezi inspiratuar nöromusküler dürtünün işareti olarak bildirilen  $P_{0,1}$  ve bunun vantilasyonla değişebileceği nedeniyle daha iyi bir gösterge olduğu bildirilen  $V_E/P_{0,1}$  değerleri her üç dönemde teofilinsiz ve teofilinli olarak anlamlı bir artış göstermemişlerdir.

	Hava ile		DEJOUR Testi ile		READ Testi ile	
	Teofilinsiz	Teofilinli	Teofilinsiz	Teofilinli	Teofilinsiz	Teofilinli
$V_T$ (ml)	618.75 $\pm 216.09$	708.33 $\pm 358.33$	566.66 $\pm 263.69$	637.50 $\pm 284.14$	654.16 $\pm 360.22$	731.25 $\pm 287.34$
$T_E$ (sn)	1.70 $\pm 0.50$	1.76 $\pm 0.58$	1.63 $\pm 0.52$	1.68 $\pm 0.47$	1.74 $\pm 0.49$	1.20 $\pm 0.40$
$T_I$ (sn)	1.14 $\pm 0.30$	1.13 $\pm 0.39$	1.05 $\pm 0.28$	1.11 $\pm 0.28$	1.03 $\pm 0.25$	1.08 $\pm 0.30$
$T_{tot}$ (sn)	2.84 $\pm 0.69$	2.80 $\pm 0.77$	2.68 $\pm 0.63$	2.69 $\pm 0.63$	2.73 $\pm 0.58$	2.62 $\pm 0.54$
$T_I/T_{tot}$	0.41 $\pm 0.07$	0.41 $\pm 0.11$	0.40 $\pm 0.08$	0.42 $\pm 0.08$	0.38 $\pm 0.07$	0.41 $\pm 0.09$
$V_T/T_I$ (ml/sn)	575.62 $\pm 252.55$	697.61 $\pm 434.99$	594.03 $\pm 359.95$	709.28 $\pm 392.05$	704.43 $\pm 525.33$	708.18 $\pm 301.18$
$V_E$ (l/mn)	7.46 $\pm 2.11$	7.49 $\pm 1.69$	7.46 $\pm 2.11$	7.49 $\pm 1.69$	7.46 $\pm 2.11$	7.49 $\pm 1.69$
$P_{0,1}$ cmH <sub>2</sub> O	1.38 $\pm 0.59$	1.30 $\pm 0.60$	2.15 $\pm 1.07$	2.42 $\pm 1.33$	2.68 $\pm 1.06$	2.99 $\pm 1.21$
$V_E/P_{0,1}$ l/mn/cmH <sub>2</sub> O	6.01 $\pm 3.75$	7.18 $\pm 3.94$	4.03 $\pm 1.61$	3.99 $\pm 1.90$	3.18 $\pm 1.42$	2.98 $\pm 1.42$

Tablo 5 :  
Ortalama  $\pm$  standart sapma olarak  
pletismografik volüm ve basınç ölçümleri özeti

## TARTIŞMA

Bu çalışmaya katılan 24 stabil durumdaki KOAH olgusunun bulgularına göre merkezi nöromüsküler inspiratuar dürtü ile ilgili parametrelerin oral uzun etkili teofilin preparatları ile değişmediği, yine Read ve Dejour testleri ile anlamlı bir fark gözlenmediği daha önce belirtildi.

Bu konuda yapılan diğer çalışmalardaki sonuçlar şöyleydi: Laksminarayan ve arkadaşları 6 normal kişide kilogram başına 5mg aminofilin enjeksiyonu sonrasında,  $V_E$  değerinin değişmediğini, hipoksik solunum cevabının arttığını, hiperkarbik solunum cevabının değişmediğini gösterdiler (8,9).

Sanders ve arkadaşları (9) intravenöz ve oral aminofilin ile 7 normal kişide terapötik serum seviyelerinde yaptığı çalışmada ekspirium sonu alveoler  $CO_2$  parsiyel basıncını ( $P_ACO_2$ ) tayin ettiler. Laksminarayan ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer olarak teofilin hipoksik solunum cevabını arttırdığını, karbondioksit ise cevabın değişmediğini belirttiler. Yine ekspirium sonu  $P_ACO_2$  ile serum teofilin seviyesi arasında korelasyon olduğunu ve doza bağlı olarak aminofilin vantilasyonu arttırdığını yorumladılar.

Burki (7), 6 normal kişide, 7 kronik astmatik ve 8 kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgusunda yaptığı çalışmada, vantilatuar parametreler ve oklüzyon basıncı değişikliklerini, intravenöz aminofilin enjeksiyonundan hemen sonra ve 45-60 dakika sonra, erken ve geç etkileri olarak değerlendirmiştir. Erken etki olarak her iki hasta grubunda  $V_E$  ve  $V_T$  artmış, normal grupta anlamlı değişim gözlenmemiştir. Her üç grupta da  $V_T/T_I$ ,  $T_I/T_E$  değerlerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir.  $P_{0,1}$  değeri kronik hava yolu obstrüksiyonu olan olgularda anlamlı

artarken diğer olgularda değişmemiştir. 45-60 dakika sonraki ölçümlerde normal grupta herhangi bir parametrede anlamlı değişim görülmemiş, her iki hasta grubunda  $V_E$  artmış, astmatik grupta  $V_T/T_I$ ,  $T_I/T_E$ ,  $V_E/P_{0,1}$  değerleri anlam artmış,  $P_{0,1}$  değeri her 3 grupta da anlamlı değişim göstermemiştir.

Aubier ve arkadaşları ise kronik obstrüktif akciğer hastalarında bilateral supramaksiller frenik sinir uyarılması ve transdiafragmatik basınç ölçümü ile yaptıkları çalışmada tedavi dozlarında oral uzun etkili teofilinin direkt diafragma kası kontraktilitesini artırıcı etkisi olduğunu daha yüksek dozlarda bu etkiye solunum merkezinin uyarılmasının katılabileceğini savunmuşlardır (63,64).

Aubier ve arkadaşlarının çalışması hariç diğer çalışmalarda uzun etkili teofilin değil, oral ve daha çok intravenöz aminofilin kullanılmıştır. İrreversibl bronş obstrüksiyonu olan KOAH olgularının günümüzde en sık kullandıkları teofilin preparatları ise oral uzun etkili olanlardır. Bu nedenle çalışmada, bu preparatlar kullanılarak değerlendirme yapılmış ve kullandıkları teofilin seviyesini etkilemeyecek diğer preparatlar da sürdürülmüştür. Yine bu preparatlar kullanılırken terapötik düzeylerde çalışmanın sonuçlarının değerlendirilmesine özen gösterilmiştir.

Laksmınarayan ve ark., Sanders ve ark. gibi birçok aminofilinle ilgili çalışma da normal kişilerde değerlendirme yapılmıştır. Ancak Burki, 3 grup hastada farklı sonuçlar elde edildiğini göstermiştir. Bu nedenle çalışma bu preparatı en sık kullanan KOAH olgularında yapılmıştır. Bu hasta grubunda bilindiği gibi, gerek solunum mekaniği değişmiş, gerekse merkezi nöromusküler dürtü zaten artmış, solunum kasları yorgundur.

Burki ve arkadaşlarının kronik bronş obstrüksiyonu olan olgularda önce solunumsal dürtünün arttığı, geç olarak ise anlamlı değişim göstermediğini belirtmeleri, oral uzun etkili teofilin preparatları ile terapötik düzeylerde solunumsal dürtüde anlamlı bir artışın görülmeşi ile paralellik göstermektedir. Terapötik düzeyin üstüne çıkıldığında ne gibi bir etki görüleceği ilginç, ancak olgular açısından sakıncalı olacaktır.

Şu halde, teofilin preparatlarının KOAH olgularında dispneyi azaltmada, bronkodilatatör etkileri dışındaki, diğer esas olan mekanizma yorgun diafragma kasının direkt olarak kontraktilitesini arttırması ile, yani Aubier ve arkadaşlarının da savunduğu gibi olabilir.

Sanders ve arkadaşları ile Laksmınarayan ve arkadaşları tarafından normal kişilerde aminofilinin hipoksik solunum cevabını arttırdığı belirtilmişti. Bu

nedenle periferik kemoreseptörler üzerine bir etkisi olabileceği düşünöldü. Yapılan bu çalışmada da periferik kemoreseptörleri incelemek üzere bunların Dajour testi ile bloke edilmesi uygulanarak, KOAH olgularında vantilatuar parametreler ve nöromüsküler dürtüde anlamlı bir değişim olmadığı göröldü. Sanders ve ark. ve Laksmınarayan ve ark.'nın çalışmasındaki bu çalışmaya göre farklı olan sonucu oral uzun etkili teofilin preparatı ile aminofilin kullanımı arasındaki farka değil, normal olgularla KOAH olguları arasındaki arter - kan gazı bulgularının farklı olmasına bağlamak gerekir. Ancak bu olgularda gerek teofilinli, gerekse teofilinsiz olarak Dejour testi uygulanması ile nöromüsküler dürtü ile ilgili parametrelerin anlamlı bir değişim göstermediği gözlenmiştir. Bu durum olgularda " kemoreseptör duyarsızlığından çok, solunum ritmindeki değişiklikler, ölü mesafe vantilasyonundaki artma ve vantilasyon perfüzyon oranındaki eşitsizlik sebebiyle arter kan gazı değerlerinin bozulduğu" (60,62), savını desteklemektedir.

Daha önce yapılan diğer çalışmalarda hiperkarbik solunum cevabının aminofilin kullanımı ile anlamlı bir değişim göstermediği belirtilmişti (7,8,9). Aynı şekilde bu çalışmada da oral uzun etkili teofilin perapatları kullanımı ile KOAH olgularına nöromüsküler dürtü ve diğer vantilatuar parametrelerde anlamlı bir değişim görülmediği vurgulandı. Şu halde teofilinin terapötik dozlarda merkezi kemoreseptörler üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı ortaya konmuştur.

V. C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi

## SONUÇ

Serum teofilin seviyesini değiştirebilecek herhangi bir ilaç kullanmayan ve/veya eşlik eden bir hastalığı, metabolik bozukluğu bulunmayan KOAH olgularına, oral uzun etkili teofilin preparatlarının 350mg x 2/gün dozunda verilmesi ile terapötik serum teofilin düzeyleri elde edilmiştir.

Olguların teofilin preparatları kullanımı ile vital kapasite değerleri anlamlı olarak artmıştır. Yine,  $FVC_1$ ,  $\%FVC_1/FVC$ , MMFR değerlerinde; obstrüksiyonlarında anlamlı düzelme gözlenmiştir.

Merkezi solunumsal nöromüsküler dürtüyü incelemek üzere ölçülen  $T_I/T_{tot}$ ,  $V_T/T_I$  ve  $V_E/P_{0,1}$  değerleri terapötik düzeylerde teofilin verilmesi ile anlamlı bir artış göstermemişlerdir. Bunu terapötik düzeylerde teofilinin merkezi nöromüsküler dürtüye etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanmakla birlikte, olgularda  $P_{0,1}$  ve  $V_E/P_{0,1}$ ,  $T_I/T_{tot}$ ,  $V_T/T_I$  değerlerinin, büyük standart sapmalarının olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır.

Periferik ve merkezi kemoreseptörlerin bloke edilmesi ile olguların merkezi nöromüsküler dürtülerinde anlamlı bir değişimin gözlenmemesi terapötik düzeylerde teofilinin hiperoksik, hipoksik veya hiperkarbik kemoreseptörlere bağlı solunum cevabı üstünde anlamlı bir etkisinin olmadığı şeklinde sonuç vermektedir.

Bu bulgulara göre oral uzun etkili teofilin preparatlarının KOAH olgularında dispneyi azaltmasındaki rolleri kas yorgunluğunu azaltması ve direkt inspiratuar kasların kasılmasını arttırması ve bronkodilatatör etkileriyle olmakta, merkezi nöromüsküler dürtüye etkisi bu dozlarda gözlenmemektedir .



## ÖZET

24 KOAH olgusunda oral uzun etkili teofilin preparatlarının merkezi solunumsal dürtü ve kemoreseptörler üzerine etkisi araştırıldı.

Olguların sürekli kullandığı teofilin seviyesini etkilemeyen ilaçlar kesilmeksizin, en az 3 gün süre ile teofilin preparatlarının alımı durduruldu. Serum teofilin düzeyleri ölçüldü. Rutin spirometrik tetkikleri yapıldı. Pletismografik olarak merkezi solunumsal dürtüyü irdelemek amacıyla  $T_I/T_{tot}$ ,  $V_T/T_I$ ,  $V_E/P_{0,1}$  değerleri hesaplandı. Aynı değerlere periferik kemoreseptörleri Dejour testi ile bloke edilerek ve merkezi reseptörleri Read testi ile uyarılarak tekrar bakıldı. Daha sonra hastalara en az 3 gün süre ile 350 mg x 2/gün oral uzun etkili teofilin preparatı verildi. Tüm ölçümler bu sürenin sonunda yinelendi.

Verilen dozda oral uzun etkili teofilin preparatları ile terapötik serum seviyesi elde edildi. Olguların vital kapasite değerlerinin arttığı, obstrüksiyonlarının da düzeldiği  $p < 0,001$  oranında anlamlı olarak saptandı.

Merkezi nöromüsküler dürtüyü incelemek amacı ile yapılan ölçümlerden belirtilen her üç değerde de anlamlı artış gözlenmedi. Yine Read ve Dejour testi ile bu değerlerde anlamlı bir değişme gözlenmedi.

Bu bulgular oral uzun etkili teofilin preparatlarının terapötik düzeylerde KOAH olgularında dispneyi azaltma nedenlerinin solunum merkezine olan etki ile değil, bronkodilatatör ve inspiratuar kaslara direkt etkileriyle olduğunu ortaya koymaktadır.



## KAYNAKLAR

- 1- Berger,A.J., Mitchell,R.A., Severinghaus,J.W. : Regulation of respiration (Second of three parts). New Eng J Med 297 : 138-143 , 1977
- 2- Mitchell,R.A., Berger,A.J. : Neural regulation of respiration. Am Rev Resp Dis 111 : 206-224 , 1975
- 3- Erk,M. : Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığında kemoreseptör duyarlılığının incelenmesi ve klinik önemi; Doçentlik Tezi. İstanbul 1980
- 4- Kelsen,S.G., Fleegler,B., Altose,M.D. : The respiratory neuromuscular response to hypoxia, hypercapnia and obstruction to airflow in asthma. Am Rev Resp Dis 120 : 517 - 527 , 1979
- 5- Hendles,L., Massonari,M., Weinberger,M. : Update on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of theophylline. Chest 88 (Suppl.) 1985
- 6- Mahler,D.A., Mattay,A.R., Snyder,P.E., Wells.C.K., Loke.J. : Sustained release theophylline reduces dyspnea in nonreversible obstructive airway disease : Am Rev Resp Dis 131 : 22 - 25 , 1985
- 7- Burki,N.K. : Resting ventilatory pattern, mouth occlusion pressure and the effects of aminophylline in asthma and chronic airway obstruction : Chest 76 : 629 - 635 , 1979
- 8 - Lakshminaryan,S., Sahn,S., Weill,J.V. : Effect of aminophylline on ventilatory responses in normal men. Am Rev Resp Dis 117 : 33 , 1978
- 9- Sanders, J.S., Berman,M.T., Barlett,M.M., Kronenberg,R.S. : Increased hypoxic ventilatory drive due to administration of aminophylline in normal men : Chest , 78 , 279-282 , 1980
- 10- Beaton,L.E., Magoun,H.W. : Localisation of the medullary respiratory centers in the monkey. Am J Physiol 134 : 177 - 185 , 1941
- 11- Pitts,R.F. : The differentiation of respiratory centers. Am J Physiol 134 : 192 - 201 , 1941
- 12- Magoun,H.W., Beaton,L.E. : Respiratory responses from stimulation of the cat. Am J Physiol 134 : 186 - 191 , 1941
- 13- Ngai,S.H., Wang,S.C. : Organisation of central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat; Localisation by stimulation and destruction. Am J Physiol

190 : 343 - 349 , 1957

14- Dirken,M.N.J., Waldung,S. : Unit activity in bulbar respiratory centre. *J Neurophysiol.* 14 : 211 - 225 , 1951

15- Glasser,R.L., Tippelt,J.W., Davidian,V.A. : Cerebellar activity apneustic breathing, and the neural control of respiration. *Nature* 209 : 810 - 812 , 1966

16- Lumsden,T.L. : Observation on the respiratory centers in the cat. *J Physiol (London)* 57 : 153 - 160 , 1923

17- Gautier,H., Bertrand,F. : Respiratory effects of pneumotaxic center lesions and subsequent vagotomy in chronic cats. *Resp Physiol* 23 : 71 - 85 , 1975

18- Kahn,N., Wang,S.C. : Pontine pneumotaxic center and center respiratory rhythm. *Am J Physiol* 211 : 520 - 524 , 1966

19- Mc Cluskey,D.I., Torrance,R.W. : Autoregulation of blood flow in the carotid body. *Respir Physiol.* 13 : 23 - 35 , 1971

20- Chungcharven,M.D., Daly,De.B., Schweitzer,A. : The blood supply of the carotid body in cats, dogs and rabbits. *J Physiol* 117 : 347 - 352 , 1952

21- Davies,R.O. , Edwards, Mc J.W. : Meddulary relay neurons in the carotid body chemoreceptor pathway of cats. *Respir Physiol* 24 : 69 - 79 , 1975

22- Neil,E. : Efferent and afferent impulse activity recorded from few fibre preparation of otherwise intact sinus and aortic nerves. *J Physiol (London)* 215 : 33 - 47 , 1971

23- Biscoe,T.J. : Carotid body : Structure and function. *Physiol Rev* 51 : 437 - 495 , 1971

24- Eyzaguirre,C., Zapata,P. : A discussion of possible transmitter or generator substances in carotid body chemoreceptors, Edited by Torrance,R.W. Oxford , Blackwell, p.213 ,1966

25- Fillenz,M. : The function of the type 1 cell of the carotid body. The peripheral arterial chemoreceptors. Edited by M.J.Purves, Cambridge University Press , London , p.133 , 1975

26 -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

27- Nishii,K. : The action of S-hydroxy tryptamine on chemoreceptor discharges of the cat's carotid body. *Br J Pharmac* 55 : 27 - 40 , 1975

28- Lever,J.D., Lewis,P.R., Boyd,J.D. : Observations on the fine structure and histochemistry of the carotid body in the cat and the rabbit. *J Anat* 93: 478 - 490 , 1959

- 29- Hollinshead, W.H. : Handbook of Physiology ( Respiration ) Vol. I American Physiological Society , Washington D.C. , p.561 , 1964
- 30- Heymans, J.F., Heymans, C. : Sur les modifications directes et sur la regulation reflexe de l'activite du centre respiratoire de l'atete isolee du chien. Handbook of Physiology ( Respiration ) Vol. I American Physiological Society , Washington D.C. , p.570 , 1964
- 31- Caro, C.G. : Advances in Respiratory Physiology, London, 1966
- 32- Black, A.S.M., Mc Cluskey, 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
- 33- 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
- 34- 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
- 35- Winterstein, H., Gökhan, N. : Ammoniumchlorid acidose und reaktionstheorie der atmungsregulation. *Arch Int Pharmacodyn Ter* 93 : 212 - 232 , 1953
- 36- Loeschcke, H.H., Koepchen, H.P., Gertz, K.H. : Über den einfluss von wasserstoff-ionen konzentration und CO<sub>2</sub> druck im liquor cerebrospinalus auf die atmung. *Arch Ges Physiol* 266 : 569 - 585 , 1958
- 37- Mitchell, R.A., Loeschcke, H.H., Severinghaus, J.W., Richardson, B.W., Massion, W.H. : Regions of respiratory chemosensitivity on the surface of the medulla. *Ann N J Acad Scientific* 109 : 661 - 681 , 1963
- 38- Loeschcke, H.H., De Lattre, J., Schlaefke, M.E., Trouth, C.O. : Effects on respiration and circulation of ellectrically stimulating the ventral surface of the medulla oblongata. *Resp Physiol* 10 : 184 - 197 , 1970
- 39- Schlaefke, M.E., See, W.R., Loeschcke, H.H. : Ventilatory response to alterations of H<sup>+</sup> ion concentration in small areas of the ventral medullary surface. *Resp Physiol* 10 : 198 - 212 , 1970
- 40- Gelfand, R., Lambertsen, C.J. : Dynamic respiratory response to abrupt change of inspired CO<sub>2</sub> at normal and high PO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* 35 : 903 - 913 , 1973
- 41- Berger, J.A., Krasney, Y.A., Dutton, R.E. : Respiratory recovery from CO<sub>2</sub> breathing in intact and chemodenervated awake dogs. *J Appl Physiol* 35 : 35 - 41 , 1973

42- Çakar,L.,Terzioğlu,M. :Localisation of CO<sub>2</sub> sensitive units in the rostral medullary chemosensitive area of the cat. Cerrahpaşa Med Rev 1 :19 - 33 , 1982

43- Folgering,H. : Studying the control of breathing in man. Eur Respir J 1 : 651-660 , 1988

44- Dempsey, J. A. : CO<sub>2</sub> reponse ; Stimulus definition and limitations. Chest 70 (suppl) : 114-118 , 1976

45- Fencl, W. : Ventilatory response to carbon dioxide in humans. Chest 70 (suppl) 113-114 , 1976

46- Kellogg, R. H. : Central chemical regulation of respiration. Handbook of physiology (Respiration) Amer Physiological Soc Volume 1, s: 507 , 1964

47- Milic-Emili,G.,Raynaud,J.,Dejours,P. : Etude critique d'un methode de mise en evidence du stimulus oxygene ventilatoire chez l'homme. Journal Physiol 52 : 177-178 , 1960

48 - Dejours,P. : Interet methodologique de l'etude d'un organisme vivant a la phase initiale de rupture d'un equilibre physiologique. Compte rendus des seances de l'Academie des Sciences 245 : 1946 - 1948 , 1957

49 - Severinghaus,J.W. : Proposed standart determination of ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in man. Chest 70 (Suppl.) : 129 - 131, 1976

50 - Cherniack,N.S. : The clinical assesment of the chemical regulation of ventilation. Chest 70 : 274 - 281 , 1976

51 - Weil,J.V., Zwillich,C.W. : Assesment of ventilatory response to hypoxia. Chest 70 (Suppl.) : 124 - 128 , 1976

52 - Rebuck,A.S., Campbell,E.J.M. : A clinical method for assessing the ventilatory response to hypoxia. Amer Rev Resp Dis 109 : 345 - 350 , 1974

53 - Gibson,G.J. : Tests of ventilatory control; Clinical tests of respiratory function , The Macmillan Press Ltd., London p.100 - 109 , 1984

54 - Burrows,B., Sahsena,F.B., Diener,G.F. : Carbon dioxide tension and ventilatory mechanics in chronic obstructive lung disease. Ann Intern Med 65 : 685 - 700 , 1966

55 - Kepron,L., Cherniak,R. : The ventilatory response to hypercapnia and to hypoxemia in chronic obstructive lung disease. Am Rev Resp Dis 108 : 843 - 850 , 1973

56 - Grassino,A., Sorli,J., Lorange,G., Milic-Emili,J. : Respiratory drive and timing in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 73 : 240 - 293, 1978

57 - Aubier,M., Murciano,D., Fournier,M., Milic-Emili,J. : Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Resp Dis 122 : 191 - 199 , 1980

58 - Loveridge,B., West,P., Anthonisen,N.R., Kryger,M.H. : Breathing patterns in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Resp Dis 130 : 730 - 733 , 1984

59 - O'Donnel,D.E., Sani,R., Anthonisen,N.R., Younes,M. : Effect of dynamic airway compression on breathing pattern and respiratory cessation in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Resp Dis 135 : 912 - 918 , 1987

60 - Yıldırım,N. : Solunumun düzenlenmesi ve akciğer fonksiyon testleri. Solunum 7 : 6 - 11 , 1982

61 - Widdicombe,J.G. : Reflex functions of lung. Pathophysiology of lung reflex. Bulletin Physiopathol Resp 10 : 65 - 73 , 1974

62 - Bradley,C.A., Fleetham,J.A., Anthonisen,N.R. : Ventilatory control in patients with hypoxemia due to obstructive pulmonary disease. Am Rev Resp Dis 120 : 21 - 30 , 1979

63 - Aubier,M., Roussos,C. : Effect of theophylline on respiratory muscle function. Chest 88 (Suppl) 147 - 153 , 1985

64 - Murciano,D., Aubier,M., Lecocquic,Y. Pariente,R. : Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 3111 : 349 - 353 , 1984

65 - Kolbeck,R.C., Spein,A.W., : Diltiazem, verapamil and nifedipine inhibit theophylline enhanced Diaphragmatic contractility. Am Rev Resp Dis 139 : 139 - 145 , 1989

66 - Dantzker,D.R. ; American Thoracic Society : Medical Section of the American Lung Association , Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and Asthma Am Rev Resp Dis 136 : 225 - 243 , 1987

67 - Terzioğlu,M., Gökhan,N., Özaydın,S., Cinemre,B. : The acid-base balance of arterial blood and of cerebrospinal fluid with reference to the ventilatory status of psychotic patients. New İstan Contrib Clin Scien 7 : 248 - 262 , 1964

68 - Read,D.J.C. : A clinical method for assesing the ventilatory response to carbon dioxide. Australias Ann Med 16 : 20 - 31 , 1966

69 - Rebuck,A.S. : Measurement of ventilatory response to CO2 by rebreathing. Chest 70 (Suppl.) : 118 - 121 , 1976

W. C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi