

T.C.

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

ÇAPRAZ DOLAŞIM TEKNİĞİ İLE GLOMUS CAROTİCUM
BÖLGESİNİN HİPOKSİK, HİPEROKSİK ve HİPERKAPNİK
KANLA PERFÜZYONUNDA SOLUNUM ve DOLAŞIM PARAMETRELERİ
İLE KAN GAZLARI, ASİT-BAZ DENGE PARAMETRELERİNDE
GÖZLENEN DEĞİŞİKLİKLER

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet Semih AYHAN



İstanbul - 1990

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER.....	1
ARAŞTIRMANIN AMACI.....	24
GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	40
ÖZET.....	43
SUMMARY.....	46
KAYNAKLAR.....	48
TEŞEKKÜR.....	61
ÖZGEÇMİŞ.....	62

KISALTMALAR

- (V_T) : Soluk hacmi
[$f_{(\text{min}^{-1})}$] : Solunum frekansı
(\dot{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)

GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

I - SOLUNUM DÜZENLENMESİ

Organizmanın çeşitli koşullarda değişen O_2 gereksinmesine ve metabolizma sonucunda oluşan CO_2 miktarına göre soluk hacmi ve solunum frekansı, dolayısıyla solunum dakika hacmi düzenlenir. Bu düzenleme sonucunda organizma için gerekli olan O_2 dış atmosferden sağlanır; dokularda oluşan CO_2 ise akciğerler ve solunum yolları ile dış atmosfere atılır. Ayrıca, kan ve dokularda $[H^+]$ sabit ve dar sınırlar içinde tutulur ve bu suretle homeostasis sağlanır. Solunum faaliyeti sinirsel ve kimyasal mekanizmalarla düzenlenir.

1. SOLUNUMUN SİNİRSEL YOLDAN DÜZENLENMESİ

Merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinden ve periferden gelen impulslar solunum merkezlerine etki ederek solunum tipini belirlerler.

1.1 Solunum Merkezleri

1.1.a Bulber Solunum Merkezleri: Bulber solunum merkezlerinin lokalizasyonları hakkında ilk bilgiler Legallois (1812) tarafından verilmiştir. Bu araştırmacı, bulbusta vagusların çıktığı yere yakın bir bölgeyi solunum merkezi olarak

tanımlamıştır. Daha sonra Flourens (1851), bulbusta calamus scriptorius hizasında bir noktanın deney hayvanlarında haraplanmasında solunumun durduğunu ve ölümün meydana geldiğini gözleyerek, bu noktaya "yaşam düğümü" anlamına gelen "noeud vital" adını vermiştir. Aynı araştırmacı bir süre sonra (1858) bu merkezin bir nokta şeklinde olmayıp, orta çizgiden her iki tarafa doğru 2,5 mm kadar uzandığını ileri sürmüştür (53).

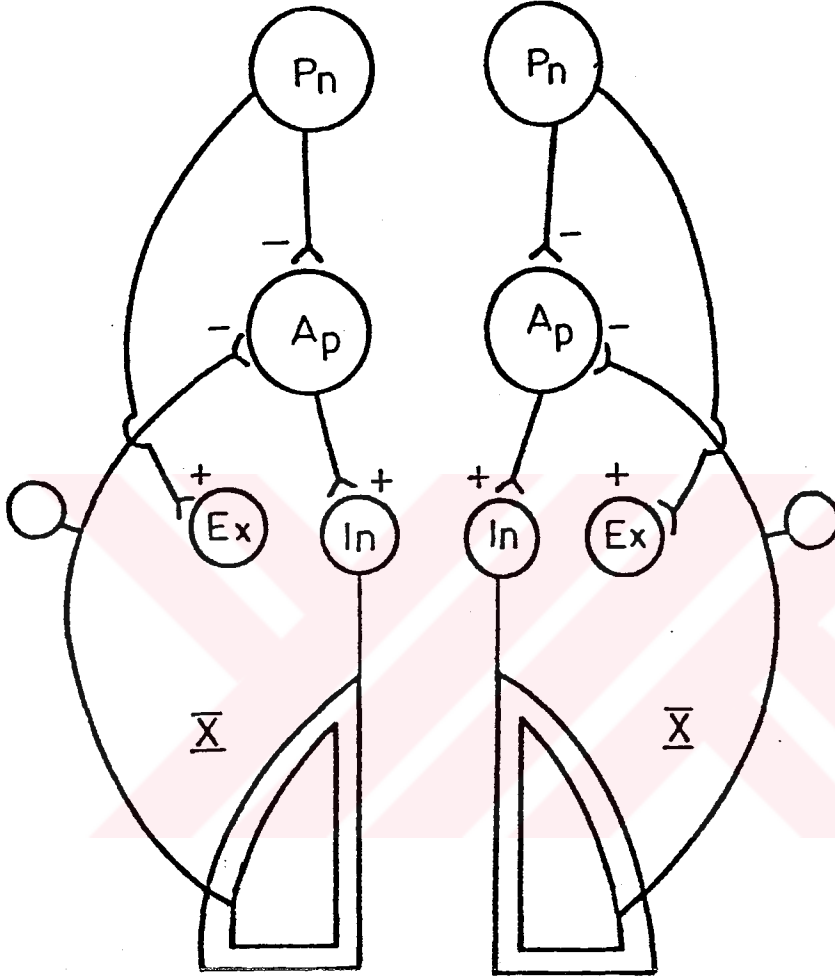
Pitts, Magoun ve Ranson (1939) yaptıkları uyarma deneyleri ile bulbusun formatio reticularis'inde solunumu sağlayan iki ayrı merkezin bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılara göre, inspirasyon merkezi formatio reticularis'in ventro-medial kısmında, nucleus olivarius inferior'un 4/5 üst bölgesinde, ekspirasyon merkezi ise biraz daha yukarıda dorso-lateral olarak yer almaktadır (1,44,61,62).

1.1.b Ponsta Bulunan Solunum Merkezleri:

A) Pnömotaksik Merkez: Bu merkez ponsun isthmus'unun dorsolateral bölgesinde bilateral olarak yerleşmiştir. İlk olarak Lumsden (1923) tarafından tanımlanmıştır. Pnömotaksik merkez, vaguslarla gelen afferent impulslarla analog bir etki göstererek apnöstik merkezi inhibe eder ve öpneik solunumu sağlar. Bu merkez haraplanırsa, solunum frekansı azalır ve soluk hacmi artar (30,36,50,70,71,78).

B) Apnöstik Merkez: Lumsden, ponsun formatio reticularis'inin orta ve alt kısımlarını apnöstik merkez

olarak tanımlamıştır (55, 73) Bu merkez, bulber solunum merkezlerinden inspirasyon merkezi üzerine kolaylaştırıcı impulslar gönderir.



Şekil 1- solunum merkezlerinin organizasyonu

Pn - Pnömotaksik merkez

Ap - Apnöstik merkez

In - İspirasyon merkezi

Ex - Ekspirasyon merkezi

X. - N. vagus

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

(Keele, Neil ve Joels'den, 37)

Apnöstik merkez ise, pnömotaksik merkezden doğan impulslar ve vaguslarla gelen afferent impulslarla inhibe edilir. Apnöstik merkez elektriksel olarak uyarılacak olursa, uzun süren ins - pirasyon ve kısa süren ekspirasyon ile karakterize "apnösis tipi" solunum oluşur. Bilateral vagotomize hayvanlarda bu bölge üst merkezlerden enine bir kesitle ayrılacak olursa, apnöstik merkeze gelen inhibitör impulslar ortadan kalkacağından, yine apnösis tipi solunum oluşur (30,36,50,78). Apnöstik merkezin altından geçen ikinci bir kesit ile ponsla bulbus birbirinden ayrılırsa, kısa inspirasyon ve uzun süren ekspirasyon ile karakterize "gaspıng" tipi solunum oluşur.

1.2 Solunumun Düzenlenmesinde Vagusların Rolü:

Vaguslar yoluyla periferden gelen impulslar solunum merkezlerinin faaliyetlerini etkilerler. Hering ve Breuer (1868) akciğerlerin gerilmesinin inspirasyonu sona erdirip, ekspirasyonu başlattığını; vagusların bilateral olarak kesilmesi halinde ise bu reaksiyonun oluşmadığını göstermişlerdir. Akciğerlerin daralmasında da ekspirasyon sona erip inspirasyon başlar (33,41,80).

Vagal reflekslerin solunum tipi üzerine etkisi geçen yüzyıldan bu yana bilinmekle birlikte, bu reflekslerle ilgili reseptörlerin lokalizasyon ve özellikleri ancak son yıllarda açıklığa kavuşmuştur.

Bugünkü bilgilerimize göre, solunumun düzenlenmesi

ile ilgili vagal refleksler, solunum yolları ve akciğerlerdeki üç çeşit reseptörden kaynaklanır.

A) Akciğer Gerim Reseptörleri

Bu reseptörler trakea ve bronş duvarındaki düz kaslarda bulunurlar. Bronşial düz kaslarda bulunup bulunmadıkları ise tartışmalıdır (11,69,79,80,81).

Akciğer gerim reseptörlerinin uyarılma eşikleri düşüktür. Bu reseptörler uyarana yavaş adapte olurlar (80). Örneik solunumda akciğerlerin genişlemesi ile gerim reseptörleri uyarılır ve inspirasyon refleksi yoldan inhibe edilir: Hering-Breuer inflasyon refleksi.

Akciğer gerim reseptörlerinin afferent innervasyonu vagusun A_{α} ve A_{β} grubu myelinli kalın lifleri ile sağlanır. Bu liflerin ileti hızları saniyede 14-59 metredir (12,58). Bu myelinli lifler vagusun 8-10°C'a kadar soğutulmasında bloke olurlar (12,31).

B) Deflasyon Reseptörleri(Akciğer İrritan Reseptörleri)

Deflasyon reseptörleri intrapulmoner bronş ve bronşiol epitelinde yerleşmişlerdir. Afferent innervasyonları, vagusun A_{δ} lifleri ile olan bu reseptörler uyarana çabuk adapte olurlar (81) Öksürük reseptörü veya trakeal irritan reseptörleri adını alan reseptörler ise, trakea ve büyük bronşların

epitelinde yerleşmiş olup kimyasal ve mekanik irri-tanlara karşı öksürük refleksi-ni oluştururlar (38,64,81).

Deflasyon reseptörleri öpneik solunumda deşarj yapmazlar. Akciğerlerin fonksiyonel residüel kapasitenin altında daralması ile uyarılırlar. Bu uyarılma sonucunda takipnö oluşması nedeniyle, bu reseptörler Hering-Breuer deflasyon refleksi ile ilgili bulunmuşlardır(39,55,68).

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

Alveollerle pulmoner kılcal damarlar arasında bulunan bu reseptörleri innerve eden vagal afferent liflerinin ileti hızları saniyede 0.8-7 metre arasında bulunur. Ancak liflerin büyük çoğunluğunun ileti hızları saniyede 3 metre civarında-dır. J-reseptörleri, akciğerlerin daralması, pnömotoraks, akciğer hiperemisi, pulmoner ödem, pulmoner kapiller basıncın artması gibi durumlarda uyarılırlar (27,59,81).

1.3 Bulbo-Pontin Solunum Nöronları Kompleksi

Bulbo-pontin solunum nöronları kompleksinin lokalizasyon ve fonksiyonel organizasyonu son yıllarda ayrıntılı olarak incelenmiştir. Öpneik düzeyde inspirasyonun doğmasını sağlayan inspiratuar nöronlar (IR) bulbospinal bölgede lokalizedirler. İnspiratuar nöronlar, dorsal ve ventral olmak üzere iki gruba ayrılır. Bunlardan ventral grup nöronları (VRG) nucleus para-ambigualis; dorsal gruptakiler (DRG) ise

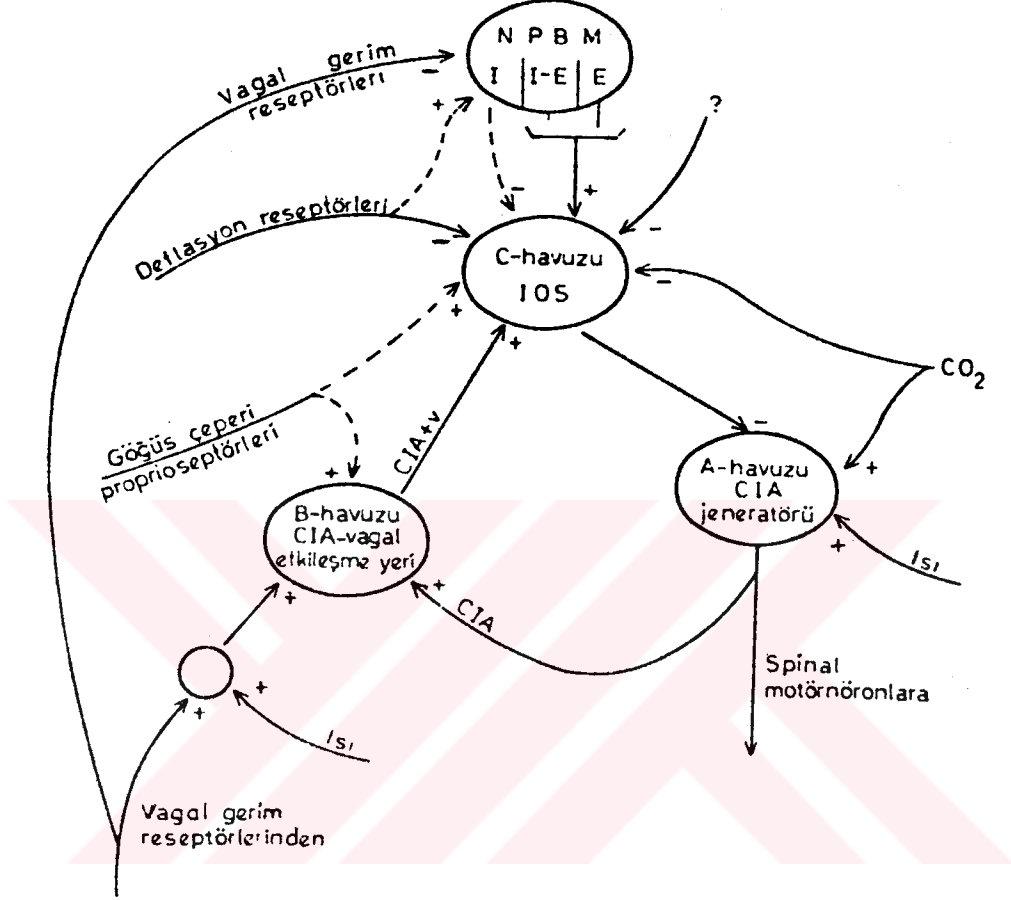
tractus solitarius bölgesinin nükleer kompleksinde (NTS) lokalize olurlar. Ventral grubun hemen altında bulunan nucleus retro-ambigualis'deki nöronlardan başlayan bulbospinal yollar, ekspirasyonun doğmasını sağlarlar (ER). Bu sistem topluca santral pattern jeneratörü (CPG) veya solunum pattern jeneratörü (RPG) diye adlandırılır. Bu sistem içinde ayrıca Bötzinger kompleksi denilen yoğun bir nöron topluluğu bulunur. VRG'nin üst kısmında bulunan Bötzinger kompleksi ekspirasyon ile ilgilidir (13,16,18). İnspiratuar nöronlardan başlayan impulslar medulla spinalis'deki N. phrenicus ve Nn. intercostales'in motör nöronlarına ulaşır; bunlardan kaynaklanan impulslar da diyafragma ve Mm. intercostales externi'nin kasılmalarını sağlarlar; böylece inspirasyon meydana gelir.

Von Euler ve meslekdaşları 1970'li yıllarda eksperimental çalışmalara dayanarak "solunum jeneratör modeli" diye adlandırılan bir görüş ileri sürmüşlerdir. Solunum jeneratör modelinde, ritmik solunumdan sorumlu olan santral nöral mekanizmalar ve ayrıca eksitator ve inhibitör nitelikteki faktörlerin soluk hacmi ve solunum frekansı üzerinde hangi mekanizmalar ile etkili oldukları incelenir (14). Bu mekanizmalar:

1- Santral inspiratuar aktivite jeneratörü (İngilizce: Central Inspiratory Activity, CIA) ve

2- İnspirasyonu sona erdiren (İngilizce: Inspiratory Off-Switch, IOS) mekanizmalarıdır.

Bu santral mekanizmaların fonksiyonel organizasyonu (şekil 2) de verilmiştir.



(şekil: 2) Von Euler ve meslekdaşlarına göre, solunum santral mekanizmalarının fonksiyonel organizasyonları: Solunum jeneratör modeli. CIA (İngilizce: Central Inspiratory Activity): Solunum inspiratuar aktivite jeneratörü; IOS (İngilizce: Inspiratory Off-Switch): İspirasyonu sona erdiren mekanizma; NPBM: Nucleus parabrachialis medialis (17). (+) eksitator, (-) inhibitör bağlantıları belirtmektedir. Kesik çizgiler diğer olası bağlantıları göstermektedir.

(Von Euler ve Trippenbach'tan, 75)

Bu şekilde, CIA ve IOS nöron havuzlarına etki eden eksitator ve inhibitör nitelikteki faktörler belirtilmektedir.

Von Euler ve meslekdaşlarına göre, CIA'nın (A nöron havuzu) faaliyete geçmesi ile inspirasyon başlar. A nöron havuzunun (CIA) aktivitesinin indeksi olarak frenik sinir integre potansiyelleri kullanılmaktadır. C-nöron havuzunun CIA'yı inhibe edebilmesi ve dolayısıyla inspirasyonu sonlandırabilmesi için eşik değerine ulaşması gerekir. İnspirasyon süresince CIA'dan ve aynı zamanda akciğer gerim reseptörlerinden (PSR) gelen impulslar B-nöron havuzunda integre olurlar. B-nöron havuzundan kalkan eksitator nitelikli impulslar C-nöron havuzuna ulaşarak IOS'nin eksitabilitesini yükseltirler. IOS'deki aktivite eşik değerine ulaşınca, buradan kalkan inhibitör impulslar CIA'yı (A nöron havuzu) inhibe ederler. Böylece inspirasyon sona erdirilir; ve ekspirasyon başlar (14,15,17).

Eğer bilateral vagotomi yapılarak akciğer gerim reseptörlerinden gelen impulsların B-nöron havuzuna ulaşması engellenecek olursa, IOS eşik değere geç ulaşır. Bu nedenle inspirasyon süresi yani frenik sinir integre potansiyeli uzar.

2. SOLUNUMUN KİMYASAL DÜZENLENMESİ

Kan, serebrospinal sıvı ve beyin interstisyel sıvısındaki PO_2 , PCO_2 ve pH değişikliği ile ilgili bilgiler, organizmanın farklı bölgelerinde bulunan kimoreseptörler

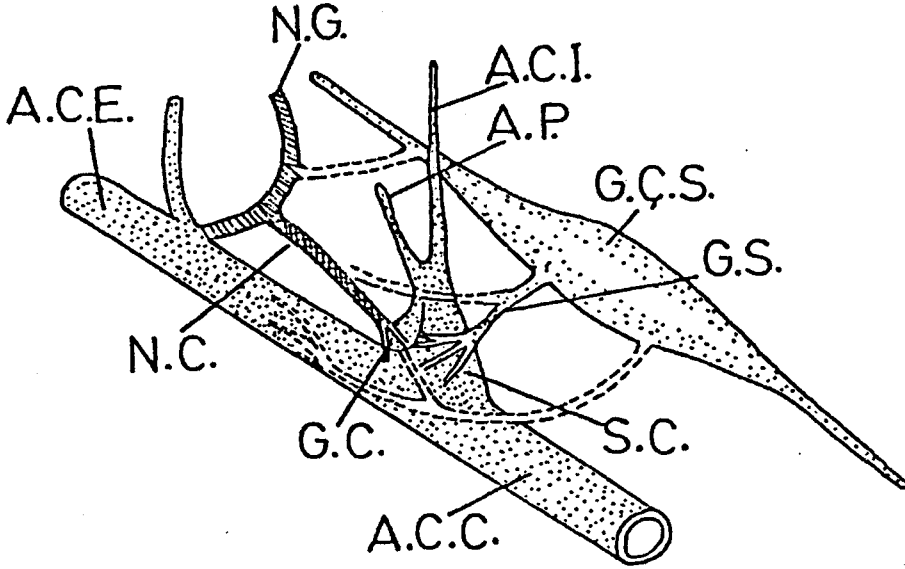
tarafından solunum merkezlerine iletilir. Uyaranların özelliğine göre solunum merkezlerinin faaliyeti hipo-veya hiperventilasyon yönünde değişir. Böylece solunum dakika hacmi değişir ve vucut sıvılarının PO_2 , PCO_2 ve pH değerleri fizyolojik sınırlar içinde tutulmuş olur.

Kimoreseptörler buldukları yerlere göre, periferik ve santral kimoreseptörler (santral kimoduyar alanlar) olmak üzere ikiye ayrılarak incelenirler. Bu yapıların doğal uyaranları birbirinden farklıdır.

2.1 Periferik Kimoreseptörler

Periferik kimoreseptörler arcus aorta'da ve A. carotis communis'in bifurkasyon bölgesinde lokalize olan küçük bez dokularında yer alırlar.

Glomus caroticum 1-2 mm çapında, ortalama 2 mg ağırlığında olan bir bez dokusudur. A. carotis communis'in A. carotis externa ve A. carotis internaya çatallandığı bölgede yer alır (Şekil 3) (45). Glomus caroticum'un yapısında glomus hücreleri (Tip I hücreleri) ve destek hücreleri (Tip II hücreleri) olmak üzere iki ayrı hücre tipi vardır (3,21).Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda Tip I hücrelerinin A ve B olmak üzere iki değişik şekli ortaya konmuştur (46). Tip I A hücrelerinin veziküllerinin çapı Tip I B hücrelerine göre daha büyük, sayıları ise daha fazladır (46). Yapılan çalışmalarla bu veziküllerde katekolaminlerin (82) ve 5-hidroksitriptaminin(51) bulunduğu gösterilmiştir.



(şekil: 3) Glomus caroticum'un lokalizasyonu ve inner-
vasyonu (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, 72).

Glomus caroticum, A. pharyngea ascendens'den kan almak-
tadır (73). Küçük yapılarına karşın, oldukça yüksek bir kan
akımına sahiptirler (1000-2000 ml/dak/100 gr doku); O₂ tüke-
timleri ise düşüktür(9 ml/dak/100 gr doku) (3,63).

Glomus caroticum'un innervasyonu üç kaynaktanır (26):

I. N. Caroticus (Hering veya sinus siniri)

Bu sinir glomus caroticum'dan çıktıktan kısa bir mesa-
fe sonra N. glossopharyngicus'a katılır.

N. caroticus üzerinde yapılan elektrofizyolojik çalışmalar, bu sinire ait afferent liflerin medullanın üç ayrı bölgesinde sonlandığını göstermektedir (10). Bunlar:

1- Nucleus tractus solitarius

2- Nucleus tractus solitarius'un ventralinde yer alan dorso-lateral retiküler formasyon ve

3- Medial retiküler formasyonun paramedian retiküler nukleusudur. N. caroticus'ta çoğu myelinsiz olan, afferent ve efferent lifler bulunur (4,49).

II. N.Caroticus Interna (Ganglioglomerular sinir)

Bu sinir ile ganglion cervicale superior'dan kaynaklanan lifler gelir.

III. N.Vagus'un Dalları

N. vagus'un dalları glomus caroticum'a ganglion nodosa'dan gelirler. Bu lifler glomus caroticum'un parenkimine veya vaskülaritesine etkili değildirler. Ayrıca, nereyi innerve ettikleri de tam olarak bilinmemektedir.

Glomus aorticum, arcus aorta üzerinde başlıca şu bölgelerde lokalize olmuştur:

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 sağlanır. Glomus aorticum'un histolojik yapısı glomus caroticum'a benzer. N. aorticus, tavşan dışındaki organizmalarda N. vagus'un kılıfı içinde seyreder. Aorta bölgesindeki kimoreseptörlerden kaynaklanan afferent sinir liflerinin sayısı, karotis bölgesinden kaynaklanan afferent sinir liflerinin sayısına göre daha azdır(7, 25). N. caroticus'lar kesildiğinde ritmik solunumun periyodik kaybı olduğu halde, N. aorticus'ların kesilmeleri ile bu etki görülmez (32).

Periferik Kimoreseptörlerin Uyarılma Mekanizmaları:

Periferik kimoreseptörler arteriyel kandaki O_2 parsiyel basıncının azalması, CO_2 parsiyel basıncının ve $[H^+]$ konsantrasyonunun artması ile uyarılırlar(5,20,23,40).

Kanın ısısının yükselmesinde, periferik kimoreseptörlerin deşarjları artar ve dolayısıyla solunum faaliyetleri hızlanır(34). Hipotermide ise tersine bir durum gözlenir(8,56).

Glomus hücrelerinin uyarılma mekanizmaları üzerinde pek çok araştırma yapılmıştır. Eyzaqirre ve meslekdaşları (19) kanda PaO_2 , $PaCO_2$ ve pH_a değişiklikleri ile glomus hücrelerinden uyarıcı bir maddenin salgılandığını, bu maddenin afferent sinir uçlarını uyardığını ileri sürmüşlerdir. Bu uyarıcı maddenin asetilkolin olabileceği ve Tip I hücrelerden salgılandığı bazı araştırmacılar tarafından belirtilmiştir(19,22,24).

Bu maddenin adrenalin, noradrenalin veya 5-hidroksitriptamin olabileceğini ileri süren araştırmacılar da vardır(35,51,82).

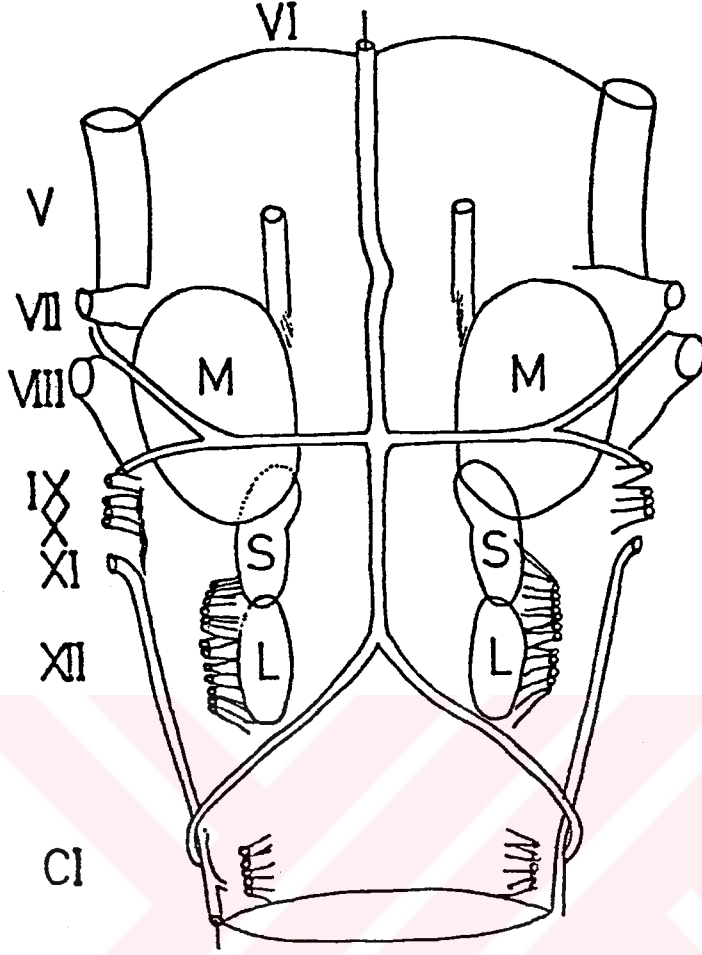
McDonald (46) hipoksi etkisi ile uyarılan afferent sinir uçlarından açığa çıkan uyarıcı maddelerin glomus hücrelerini uyardığını ileri sürmüştür. Bu görüşe göre dopaminerjik ara nöron özelliği taşıyan glomus hücreleri uyarıldıkları zaman dopamin salgılıyarak afferent sinir uçlarını inhibe ederler. Böylece bu sinir uçlarının duyarlılıkları düzenlenmiş olur(2).

2.2 Santral Kimoduyar Alanlar

Bugünkü bilgilerimize göre, beyin sapında kimoduyarlılıkla ilgili üç alan vardır. Bu alanlar bilateral olarak bulbus'un ventral yüzeyinde üstten pons, içten piramidal traktus ve lateralden VI - XI. kranial sinir kökleri ile çevrili bölgede bulunurlar(43,47,67).

Kimoduyar alanlar, bunları ilk keşfeden araştırıcıların isimlerine atfen M (Mitchell), S (Schlaefke), L (Loeschcke) alanları olarak adlandırılmışlardır. Lokalizasyonlarını gözönüne alarak M alanına rostral, S alanına intermediyer, L alanına da kaudal alan denilmektedir(şekil: 4).

Periferik kimoreseptörleri denerve edilmiş hayvanlarda, beyin sapındaki kimoduyar alanların artan PaCO₂ ve azalan pH_a tarafından etkilenmesi halinde, solunum faaliyetlerinin arttığı uzun yıllardan beri bilinmektedir.



(şekil: 4) Bulbus'un ventral yüzeyindeki kimoduyar alanlar (M, Mitchell, S, Schaefer, L, Loeschcke alanları) (Schlaefke et al. , 67).

Ancak kimoduyar alanlarda bulunan reseptör niteliğindeki hücrelerin yüzeyden derinliği konusunda farklı görüşler ileri sürülmüştür. Mitchell, Loeschcke ve Schlaefke (28,43,47, 48,66,67) bu hücrelerin yüzeyel olarak yerleştiğini ileri sürmüşlerdir. Pappenheimer ve arkadaşları ise, bu bölgede reseptör niteliğinde hücrelerin bulunmadığını, serebrospinal sıvı ve kandaki uyarıcı maddelerin beyin dokusuna diffüze olarak derinlerde bulunan retikuler formasyon hücrelerini uyardıklarını belirtmişlerdir (60).

Daha sonra Çakar ve Terzioğlu (9), kimoduyar ünitelerin fonksiyonel özellik ve lokalizasyonlarını inceledikleri araştırmalarında, kimoduyar ünitelerin yüzeysel değil, derinlerde lokalize olduklarını göstermişlerdir. Bu 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. Hiperkapnik gaz karışımı solunmasında, potansiyeller 400 μ derinlikte başlamış, 600-1000 μ arasında en yoğun olarak kaydedilmiş ve 1400 μ da kaybolmuştur.

Çakar ve Terzioğlu (9) benzer bir yöntemle kimoduyar ünitelerin hipoksiye karşı duyar olup olmadıklarını incelemişler; elektrodlar yüzeysel den itibaren 3000 μ derinliğe kadar daldırıldıkları halde hiç bir potansiyel artışına rastlamamışlardır. Bu bulgulara göre, kimoduyar üniteler sadece PCO_2 ve $[H^+]$ artmasına karşı duyarlıdır.

Birçok araştırmacı, santral kimoduyar alanların, medullayı perfüze eden kan, serebrospinal sıvı ve beyin interstisyel sıvısının asit-baz denge değişikliklerinden etkilendiğini göstermişlerdir(9,42,47,57,60,66,67).

Santral kimoreseptörlerin uyarılmasında, sadece soluk hacminde bir artışın meydana geldiği, soluk hacminin ise değişmediği bazı araştırmacılarca gösterilmiştir (66).

II - DOLAŞIMIN DÜZENLENMESİ

Organizmada kan dolaşımını düzenlemek ile ilgili çok sayıda mekanizma bulunur. Bu mekanizmalar kan akımını aktif dokulara yönlendirir; kalp ve beyin gibi yaşamsal organlara giden kan akımını öncelikli ve ayrıcalıklı olarak sürdürürler; kalp faaliyeti ve kan basıncını fizyolojik sınırlar içinde tutarlar. Ayrıca, kan dolaşımını düzenlemek suretiyle vucuttan ısı kaybını da kontrol ederler.

Kan dolaşımı lokal ve sistemik mekanizmalarla düzenlenir.

1. KAN DOLAŞIMININ LOKAL KONTROLÜ

Dokuların gereksinimlerine göre, kendi kan akımlarını düzenleme kapasitelerine "otoregulasyon" adı verilir.

Myojenik otoregulasyon teorisine göre, bir damar yatağında perfüzyon basıncının artması sonucu gerilen damara ait düz kaslar kontraksiyon ile cevap verir ve bu suretle damar direncini artırırılar.

Bu konuda ikinci ve en çok araştırılmış teori ise "metabolik otoregulasyon" teorisidir. Bu teoriye göre, vazodilatör etkisi olan maddelerin damar içinde birikmesi sonucu

damarlar dilate olurlar. Dilatasyon sonucu artan kan akımı ise, bu vazoaaktif maddeleri uzaklaştırarak damarı önceki durumuna getirir.

O₂ parsiyel basıncının ve pH'ın düşmesi, CO₂ parsiyel basıncı ve osmolalitenin artması, bazı dokularda vazodilatatör bir etki yapar. Bunların dışında, diğer bazı faktörlerin de vazodilatasyona neden oldukları sanılmaktadır; örneğin, sıcaklık artışı, potasyum iyonu, laktat, adenozin ve histamin gibi.

Yakın zamanda endotel hücrelerinden izole edilen bir polipeptidin çok kuvvetli bir vazokonstriktör olduğu anlaşılmış ve bu maddeye "endotelin" adı verilmiştir.

Endotel hücrelerinin ürettikleri diğer bir madde, güçlü bir vazodilatatör olan EDRF (İngilizce: Endothelium-Derived Relaxing Factor) dir ki keşfinden bir süre sonra bunun nitrik oksit (NO) olduğu anlaşılmıştır. Bradikinin, VIP (Vazoaaktif İntestinal Peptid) ve P maddesi ile diğer bazı polipeptidler, nitrik oksit salgılabilen diğer maddeler arasında norepinefrin, serotonin, vazopressin ve angiotensin II sayılabilir. Adenozin, atrial natriüretik peptid ve histamin ise, bu maddeden bağımsız olarak vazodilatatör etki gösterebilirler(29).

2. SİSTEMİK KAN DOLAŞIMININ DÜZENLENMESİ

Sistemik kan dolaşımı, dolaşımda bulunan vazoaaktif

maddeler ve sinirsel düzenleme mekanizmaları ile kontrol edilir.

2.1 Sistemik Kan Dolaşımında Bulunan Vazoaktif Maddeler

Bu gruptaki vazoaktif maddeler, sistemik kan dolaşımı ile vücuda dağılarak doku ve organlara ulaşırlar. Bunlardan vazodilatör maddeler kininler, VIP ve atrial natriüretik peptiddir. Vazokonstriktörler ise vazopressin, norepinefrin, epinefrin ve angiotensin II dir. (29).

2.2 Kan Dolaşımının Sinirsel Yoldan Düzenlenmesi

Organizmada kapiller ve venüller dışındaki tüm damarların çeperinde düz kaslar bulunur. Bunlar otonom sinir sisteminin sempatik bölümünden motör lifler alırlar. Bu lifler damar direncini etkileyerek doku kan akımı ve arteriyel kan basıncını düzenlerler. Büyük venalara giden lifler ise, burarlarda depolanmış kan miktarını ayarlarlar.

Vazokonstriktör impulslar, hem arterler ve hem de venalara ulaşırlar. Venöz kapasitede oluşan azalma, venöz dönüşü artırır. Bu olaylar dolaşan kanın venöz taraftan arteriyel tarafa kayması ile sonuçlanır.

Kan Damarları ve Kalbin İnnervasyonu:

Noradrenerjik lifler, vücudun bütün damarlarında vazokonstriktör bir etki yaparlar.

Bu vazokonstriktör lifler, damar yataklarına tonik aktivitede bulunurlar.

Çizgili kasların direnç damarları vazodilatör liflerle de innerve olurlar. Bu lifler sempatik sinirlerle birlikte seyretmelerine karşın kolinerjiktirler; bu nedenle sempatik vazodilatör sistemi oluştururlar. Vazodilatör liflerde tonik deşarj yoktur.

Noradrenerjik sempatik sinirler kalp hızını artırır ve kalp kontraksiyonlarını kuvvetlendirir. Bu sempatik sinirlerde, dinlenme anında bir miktar tonik deşarj bulunur.

İnsan ve diğer yüksek organizmalarda kalbe giden kolinerjik vagal lifler de tonik deşarj yaparlar.

Vazomotör Kontrol:

Kan basıncı, sempatik sinirlerin kan damarları ve kalp üzerine yaptıkları tonik deşarjlar ile kontrol edilir. Spinal refleks aktivitesi kan basıncını etkiler. Fakat kan basıncının asıl kontrolü medulla'da bulunan bir grup nöron tarafından yapılır. Bunların tamamına birden vazomotör alan ya da vazomotör merkez adı verilir.(52).

Normal kardiovasküler tonusun sürdürülebilmesi için, medüller yapıların integrasyonunun gerekli olduğu ilk olarak(74) Dittmar (1870) ve Owsjannikow (1871) tarafından farkedilmiştir.

1901 yılında Bayliss (74), vazomotör kontrol ile ilgili olan ve ikili bir sisteme dayanan teorisini ileri sürmüştür. Bu teoriye göre vazomotör tonus, biri vazokonstriktör ve diğeri vazodilatör olmak üzere iki medüller merkezden sağlanır. Bayliss, bu merkezlerin tonik olarak aktif olduklarını ve resiprok olarak çalıştıklarını düşünmüştür. Daha sonra pek çok araştırmacı medulla oblangata'da topikal stimulasyon yaparak, arteriyel basınç değişikliklerini kaydetmek suretiyle vazomotör alan ve fonksiyonlarını incelemişlerdir.

Bugünkü bilgilerimize göre, eksite edici nöronların hücre gövdeleri medulla oblangata'nın ventrolateral bölgesinde yer alır. Bunların aksonları medulla spinalis'in substantia grisea'sının intermediolateral bölümünde bulunan sempatik preganglioner nöronlara ulaşır. Medulladan gelen inhibe edici yollar da yine preganglioner nöronlarda toplanır. Medüller aktivite, kalp hızını vagal deşarjlar aracılığı ile etkiler. Vagus liflerinin çıktığı nöron gövdeleri vagus'un motör (dorsal) nukleusunda, tractus solitarius'un nukleusunda ve nucleus ambiguus'da bulunur (6).

Vazokonstriktör tonus arttığıında, arteriollerde vazokonstriksiyon olur ve kan basıncı yükselir. Venokonstriksiyon ve venöz rezervuarlardaki kanın azalması genellikle bu değişikliklere eşlik eder. Kalp hızı, kalp atım hacmi ve dolayısıyla kalp debisi de yükselir. Kalbe gelen sempatik sinirlerdeki aktivite artmış, vagal liflerdeki tonik aktivite de azalmıştır.

Vazokonstriktör liflerde deşarj azalırsa, vazodilatasyon, kan basıncında düşme ve venöz rezervuarlarda kan miktarında artış görülür. Genellikle bu sırada görülen kalp hızındaki azalma büyük oranda kalbin vagal innervasyonunun uyarılması sonucudur.

Vazomotör Alanı Etkileyen Faktörler

Vazomotör alan, hipoksi ve hiperkapninin etkisi ile doğrudan uyarılabildiği gibi, değişik bölgelerden gelen afferent impulslardan da etkilenir. Korteksten hipotalamus yolu ile uyarıcı ve inhibe edici impulslar alır. Ağrı yolları ve kimoreseptörlerden gelen impulsların uyarıcı etkileri vardır. Akciğerlerin gerilmesi, vazodilatasyon ve kan basıncında düşmeye neden olur. Akciğerlerden vagal afferentler ile gelen bu impulslar vazomotör alanda inhibisyon yaparlar.

Baroreseptörler:

Sinus caroticum ve aort kavsinde bulunan baroreseptörler, arteriyel basıncı monitörize ederler. Bunlardan başka baroreseptörler sağ ve sol atrium çeperlerinde superior ve inferior vena cava ile pulmoner venlerin giriş yerlerinde bulunurlar. Ayrıca pulmonal dolaşım ve sol ventrikül çeperlerinde de bu reseptörlere rastlanır (65).

Baroreseptör liflerindeki impuls trafiği ilk olarak Bronk ve Stella (74) tarafından kaydedilmiştir.

Bu gözlenimlere göre, normal arteriyel basınç düzeylerinde sistol başlangıcında maksimal frekanslı ritmik deşarjlar oluşmaktadır. Ortalama arter basıncı yükseldikçe aktif reseptör sayısı artmakta, her bir lifte deşarj frekansı ve süresi de artmaktadır. Daha yüksek arteriyel basınçlarda deşarj sürekli olarak görülmektedir.

Baroreseptörlerin afferent lifleri N. glossopharyngicus ve N. vagus yolu ile medulla'ya impulsları iletir. Bu liflerin çoğunluğu nucleus tractus solitarius'ta bilateral olarak sonlanır. Nucleus tractus solitarius'tan çıkan inhibitör internöronlar ise, vazomotör alanda sonlanır. Böylece baroreseptörlerden kaynaklanan impulslar vazokonstriktör sinirlerdeki tonik deşarjın inhibisyonu ve kalbin vagal innervasyonunun uyarılmasına yol açarlar.

ARAŞTIRMANIN AMACI

Solunum ve dolaşım parametrelerinin kontrolünde periferik kimoreseptörlerin rolü üzerinde günümüze kadar yapılan araştırmalar sırasında değişik kan gazları düzeylerinde kimoreseptörlerin çeşitli yöntemlerle aktiviteleri incelenmiştir.

Normoksik koşullarda kimoreseptör afferent sinirlerinin deşarj yapmaya devam ettikleri bilinmektedir. Hipokside ise bu reseptörlerin aktiviteleri artar. Hiperokside kimoreseptör deşarjlarının azalması nedeniyle önce kısa bir solunum depresyonu olmakta; fakat hemen ardından solunum normal düzeyine çıkmaktadır.

Ayrıca periferik kimoreseptörlerin özellikle soluk frekansı düzenlenmesinden sorumlu oldukları, ancak solunum merkezlerinin oksijenasyon durumlarının da bu düzenlenmeye etki ettikleri saptanmıştır. Solunum merkezlerinin normoksik durumda bulunmasında periferik kimoreseptörlerden gelen impulslar daha çok soluk hacmini artırmaktadır. Solunum merkezlerinin hipoksik koşullarda bulunmasında ise, periferden gelen impulslar daha çok soluk frekansında artışa neden olmaktadır.

Periferik kimoreseptörlerin solunum ve dolaşım düzenlenmesindeki rollerini bir kez daha incelemek ve bu konuda ileri sürülen görüşleri açıklığa kavuşturmak veya

katkıda bulunmak amacıyla yaptığımız çalışmada,glomus caroticum bölgesini hipoksik,hiperoksik ve hiperkapnik kan ile perfüze ettik. Solunum ve dolaşım parametreleri ile kan gazları,asit-baz denge durumunda meydana gelen değişiklikleri inceledik.



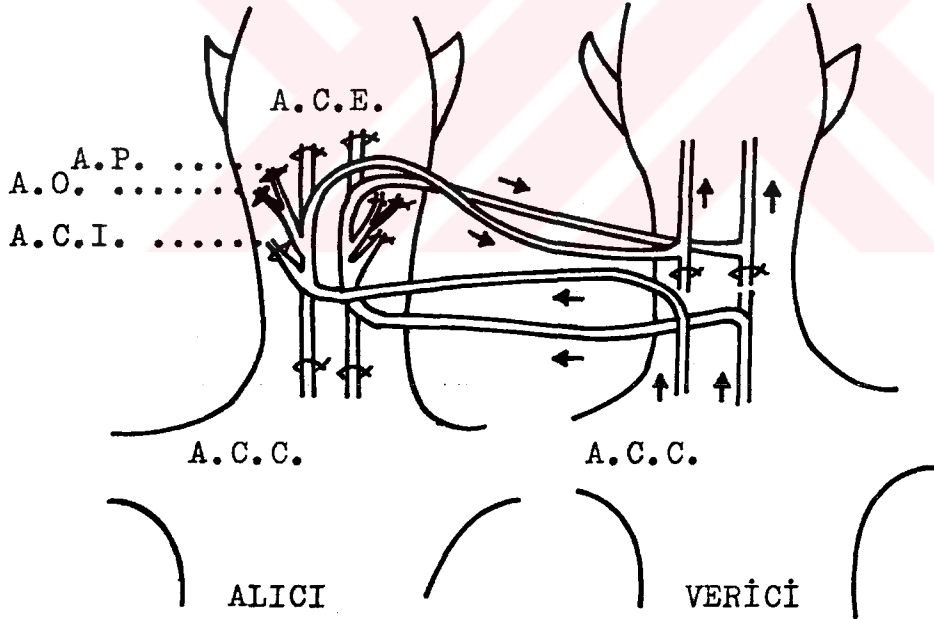
GEREÇ ve YÖNTEM

1- Deney Materyeli- Deneylerimizde ağırlıkları 12-23 kg. arasında değişen toplam 14 adet köpek kullanıldı. Biri alıcı ve diğeri verici olmak üzere, 7 çift köpek bir seri oluşturdu.

2- Anestezi Tekniği- Deney hayvanları V. saphena'dan enjekte edilen 30 mg/kg pentothal sodium ile anesteziye edildi. Bu suretle anesteziye edilen deney hayvanlarına trakeotomi yapıp trakeal kanül takıldı. Arteriyel kan basıncını kaydetmek için, A. femoralis'ler ve gerektiğinde ek anestetik madde veya antikoagulan (500 IU/kg heparin) vermek için de V. femoralis'ler her iki hayvanda kanüle edildi.

3- Çapraz Dolaşım Tekniği- Daha önce laboratuvarlarımızda gerçekleştirilen bir tekniğe göre (54) alıcı köpeğin glomus bölgesi kendi sistemik dolaşımından ayrılarak vericinin A. carotis communis'ine bağlandı. Bu amaçla önce alıcı köpekte bilateral olarak A. carotis communis, A. carotis externa, A. carotis interna, A. occipitalis, A. pharyngea ascendens ve A. lingualis izole edildi. Daha sonra A. carotis communis'in kardiyak ucu bağlanarak perifer ucu kanüle edildi. A. carotis externa'nın ise perifer ucu bağlanarak kardiyak ucuna kanül takıldı. A. lingualis, A. carotis interna, A. occipitalis ve A. pharyngea A. carotis communis'in çatallaşma bölgesinin mümkün olduğu kadar uzağından bağlandı. Bu işlemler yapılırken, glomus caroticum ve N. caroticus (Hering siniri)'un zedelenmemelerine özen gösterildi (54).

Verici köpeğin hazırlanmasına gelince: A. carotis communis bilateral olarak izole edilerek kardiyak ve perifer uçlarına kanüller takıldı. Anlatılan şekilde hazırlanan her iki köpek heparinize edildikten sonra, vericinin A. carotis communis'inin kardiyak ucu ile alıcının A. carotis communis'i alıcının A. carotis externa'sı ile vericinin A. carotis communis'inin perifer ucu arasında anastomozlar yapıldı. Bu suretle glomus bölgesinin vericinin kanı ile perfüzyonu sağlandı(Şekil:5). Ayrıca alıcı köpeğin Syon sinirleri bilateral olarak kesildi.



(Şekil: 5) Uygulanan çapraz dolaşımın şeması

A.C.C.=A. carotis communis; A.C.E.=A. carotis externa; A.C.I.=A. carotis interna; A.O.=A. occipitalis
A.P.=A. pharyngea ascendens. (Oruç, 54)

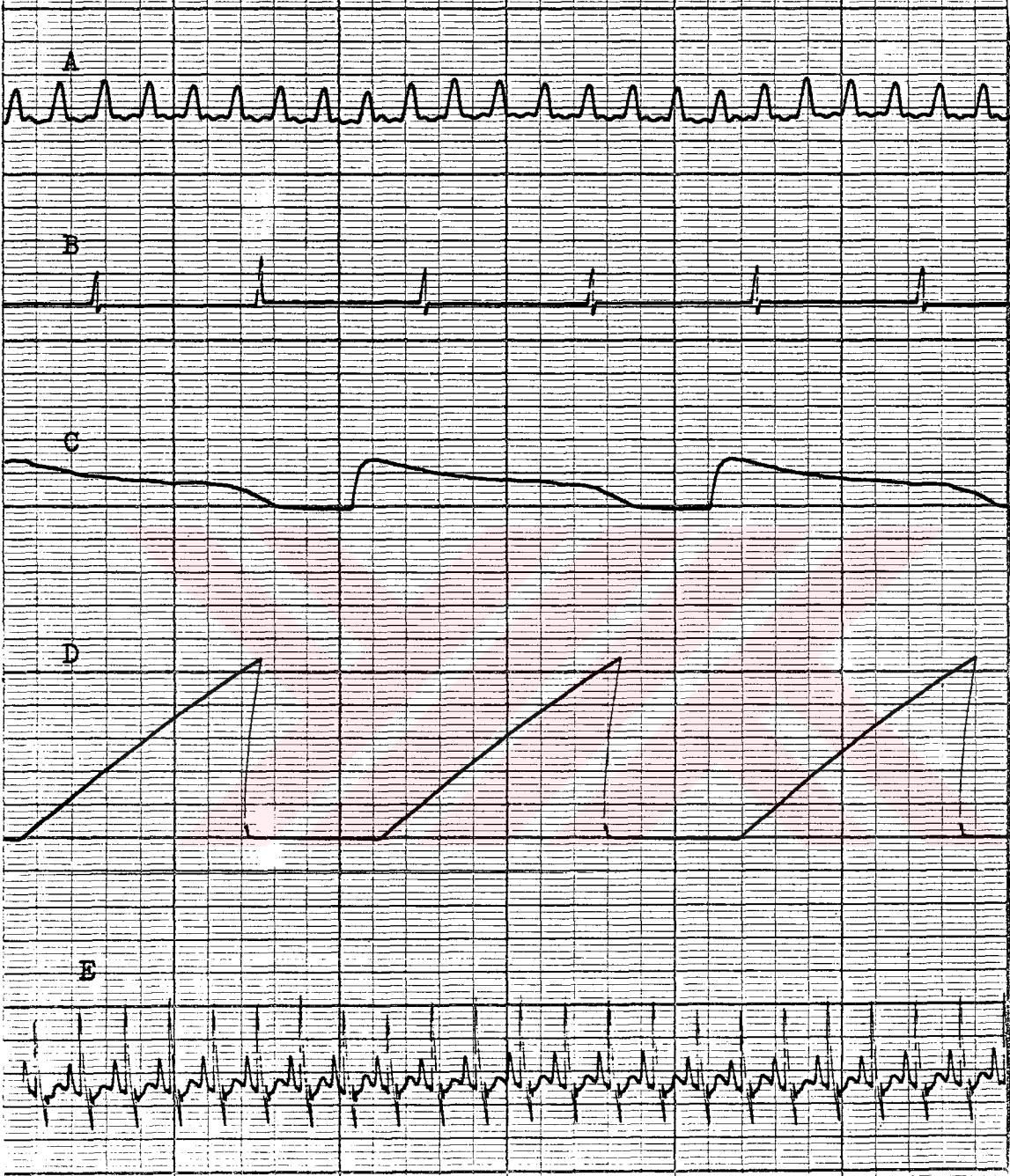
4- Deney Fazları- Deney süresince alıcı köpeğe atmosfer havası solutuldu. Verici köpeğe ise sırasıyla normoksik - hipoksik, normoksik-hiperoksik, normoksik-hiperkapnik gaz karışımları solutuldu. Deney fazları ve süreleri aşağıdaki gibidir:

- I - Normoksik faz : 15' süre ile hava
- II - Hipoksik faz : 5'-8' süre ile % 8.8 O₂-N₂
- III - Normoksik faz : 15' süre ile hava
- IV - Hiperoksik faz : 5'-8' süre ile % 100 O₂
- V - Normoksik faz : 15' süre ile hava
- VI - Hiperkapnik faz : 5'-8' süre ile % 8.2 CO₂-
% 20 O₂-N₂

Her deney fazında alıcı köpeğin soluk hacmi (V_T), solunum frekansı [$f_{(\min-1)}$], arteriyel kan basıncı ve EKG'si kaydedildi. Verici köpeğin arteriyel kan basıncı ise civalı manometre ile izlenerek saptandı. Ayrıca her deney fazının sonunda perfüzyon kanından alınan arteriyel kan örneklerinde PaO₂, PaCO₂, pH_a AVL Gas Check 937 ile tayin edildi.

5- Kayıt Tekniği- Soluk hacmi (V_T) ve solunum frekansı [$f_{(\min-1)}$] trakeal kanüle takılı inspirasyon-ekspirasyon ventiline bağlı pneumotachograph, Grass (PT 5) volümetrik basınç transdüseri aracılığı ile Grass Model 7 polygraph'ında kaydedildi. Arteriyel kan basıncı A. femoralis'e takılan kanül aracılığı ile statham P 23 AC tipi bir hacim transdüserine yansıtıldı. Buradan gelen sinyaller yine Grass Model 7 polygraph(7 Pl) ile kaydedildi.

EKG sinyalleri ise Grass Model 7 polygraph'ın 7P5 preamplifikatörü aracılığı ile kaydedildi. (şekil: 6)



(şekil: 6)Traseler: A) Arteriyel kan basıncı,B) Zaman, C) Hava akış hızı, D) Soluk hacmi ve frekansı E) EKG.

6- Kaydedilen Parametrelerin Değerlendirilmesi- Kaydedilen soluk hacmi (V_T) ve solunum frekansı [$f_{(\min-1)}$] değerlerinden solunum dakika hacmi (\dot{V}_E) hesaplandı. Soluk hacmi (V_T) inspirasyon süresine (T_I) bölünerek hava akış hızı (V_T/T_I) bulundu. Verici hayvana hipoksik, hiperoksik ve hiperkapnik gaz karışımları solutulmasına geçilmeden önceki hava fazlarına ait yukarıda belirtilen parametrelerin değerleri % 100 olarak kabul edildi. Bu şekilde hipoksik, hiperoksik ve hiperkapnik fazlar sırasında saptanan değerlerin hava fazına göre değişimleri % olarak ifade edildi.

Arteriyel kan pH ve $PaCO_2$ değerlerinden, Sigaard-Anderson Alignment Nomogram'ına göre baz fazlalığı (B.E.) ve standart bikarbonat (Std[HCO_3^-]) değerleri hesaplandı. EKG'den kalp frekansı bulundu.

Hipoksi, hiperoksi ve hiperkapni fazlarında solunum ve dolaşım parametrelerinde meydana gelen değişikliklerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde "küçük eşlenmiş serilerde t-testi" uygulandı (77).

BULGULAR

1- Çeşitli Deney Fazlarında Alıcı Köpeğin Solunum Parametrelerinde Gözlenen Değişiklikler

Hipoksik kan ile perfüzyon sırasında normoksik faza göre soluk hacmi (V_T) anlamlı olarak artmış, solunum frekansı $[f_{(\min-1)}]$ ise değişmemiştir. Soluk hacmindeki artışa bağlı olarak solunum dakika hacmi (\dot{V}_E) de yükselmiştir. Ortalama inspiratuar akım hızında (V_T/T_I) bir artış kaydedilmiştir.

Hiperoksik kan ile perfüzyon sırasında normoksik faza göre soluk hacmi (V_T) artmış, solunum frekansı $[f_{(\min-1)}]$ değişmemiş, solunum dakika hacmi (\dot{V}_E) ise soluk hacmindeki artışa bağlı olarak yükselmiştir. Yine ortalama inspiratuar akım hızı anlamlı olarak artmıştır.

Hiperkapnik kan ile perfüzyon sırasında normoksik faza göre soluk hacmi (V_T) ve solunum frekansı $[f_{(\min-1)}]$ anlamlı olarak artmış, bunun sonucunda solunum dakika hacmi de anlamlı olarak yükselmiştir. Ortalama inspiratuar akım hızındaki (V_T/T_I) artış da anlamlı bulunmamıştır (Tablo 1, Şekil 7, 10).

2- Çeşitli Deney Fazlarında Verici Köpeğin Kan Gazları ve Asit-Baz Denge Parametrelerinde Gözlenen Değişiklikler

Verici köpeğe hipoksik gaz karışımı solutulmasında, perfüzyon kanında PaO_2 ve $PaCO_2$ normoksik faza göre azalırken pH_a , $Std.[HCO_3^-]$ ve B.E. değerleri değişmemiştir.

Hiperokside ise, perfüzyon kanında sadece PaO_2 normoksik faza göre anlamlı olarak artmış; $PaCO_2$ deki artış anlamlı bulunmazken, pH_a , $Std.[HCO_3^-]$ ve B.E. değerleri değişmemiştir. (Tablo 3, Şekil 8).

Verici köpeğe hiperkapnik gaz karışımı solutulmasında PaO_2 ve $PaCO_2$ normoksik faza göre anlamlı olarak artarken, pH_a , $Std.[HCO_3^-]$ ve B.E. değerleri değişmemiştir (Tablo 2, Şekil 9).

3- Dolaşım Parametrelerinde Gözlenen Değişiklikler

Çeşitli deney fazlarında kaydettiğimiz dolaşım parametrelerinde normoksik fazlara göre değişiklik olmamıştır. Alıcı köpeğin sistolik arter basıncında hiperkapni fazında görülen 2 mm Hg lık azalma önemsiz bulunmuştur (Tablo 2, Şekil 9).

Deney Fazları	Süre (dak)	(V_T) (ml.BTFS)	[$f_{(\min^{-1})}$]	(\dot{V}_E) (ml/dk. BTFS)	(V_T/T_I) (ml/sn. BTFS)
Normoksi	M	103,6	25,7	2581,3	58
	S.D.	39,7	4,1	841	33,1
	S.E.	15	1,5	317,8	13,5
Hipoksi	M	* 133,7	26,1	* 3309,6	* 80,4
	S.D.	53,4	5,5	1007,3	65,8
	S.E.	20,1	2	380,7	24,8
Normoksi	M	119,9	25,7	2973,7	87
	S.D.	42,9	5,2	957,7	41,5
	S.E.	16,2	2	361,9	16,9
Hiperoksi	M	*** 145,3	26,7	** 3665,4	* 136,6
	S.D.	51,6	5,8	1183,4	98,4
	S.E.	19,5	2,2	447,1	37,1
Normoksi	M	122,7	23,6	3143,6	87,5
	S.D.	52,8	5,1	1297,5	81,6
	S.E.	19,9	1,9	490,4	33,1
Hiperkapni	M	* 144,2	** 29,7	* 4182,4	160,8
	S.D.	45,1	6,2	1394	123
	S.E.	17	2,3	526,8	46,4

Tablo 1- Belirtilen deney fazlarında alıcı köpekte saptanan soluk hacmi (V_T), solunum frekansı [$f_{(\min^{-1})}$], solunum dakika hacmi (\dot{V}_E) ve hava akış hızı (V_T/T_I) ortalama (M), standart sapma (S.D.) ve standart hata (S.E.) değerleri.

İstatistiksel anlamlılığı belirtmektedir. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

D deney Fazları	Süre (dak)	Kalp Frekans [f(min ⁻¹)]	Alıcının			Vericinin	
			Sistolik Arter Basıncı (mmHg)	Diastolik Arter Basıncı (mmHg)	Sistolik Arter Basıncı (mmHg)	Sistolik Arter Basıncı (mmHg)	
Normoksi	15'	M	206,6	125,8	74,6	90	
		S.D.	15,4	18,2	17,4	21	
		S.E.	5,8	6,8	6,5	9,3	
Hipoksi	5'-8'	M	210	126,6	73,8	92	
		S.D.	14,7	22,1	14,1	33,3	
		S.E.	5,5	8,3	5,3	14,8	
Normoksi	15'	M	205	123,6	67,9	93	
		S.D.	11,5	15,7	24	24,3	
		S.E.	4,3	5,9	9	10,9	
Hiperoksi	5'-8'	M	206,9	117,9	67,8	86,3	
		S.D.	13,8	22,5	12,8	23,5	
		S.E.	5,2	8,5	4,8	11,7	
Normoksi	15'	M	207,1	127,1	72,2	87,5	
		S.D.	17,1	21,6	21	26,6	
		S.E.	6,4	8,1	7,9	13,3	
Hiperkapni	5'-8'	M	210,5	* 125,3	67,6	91,3	
		S.D.	19,2	21,9	17,8	32,7	
		S.E.	7,2	8,2	6,7	16,3	

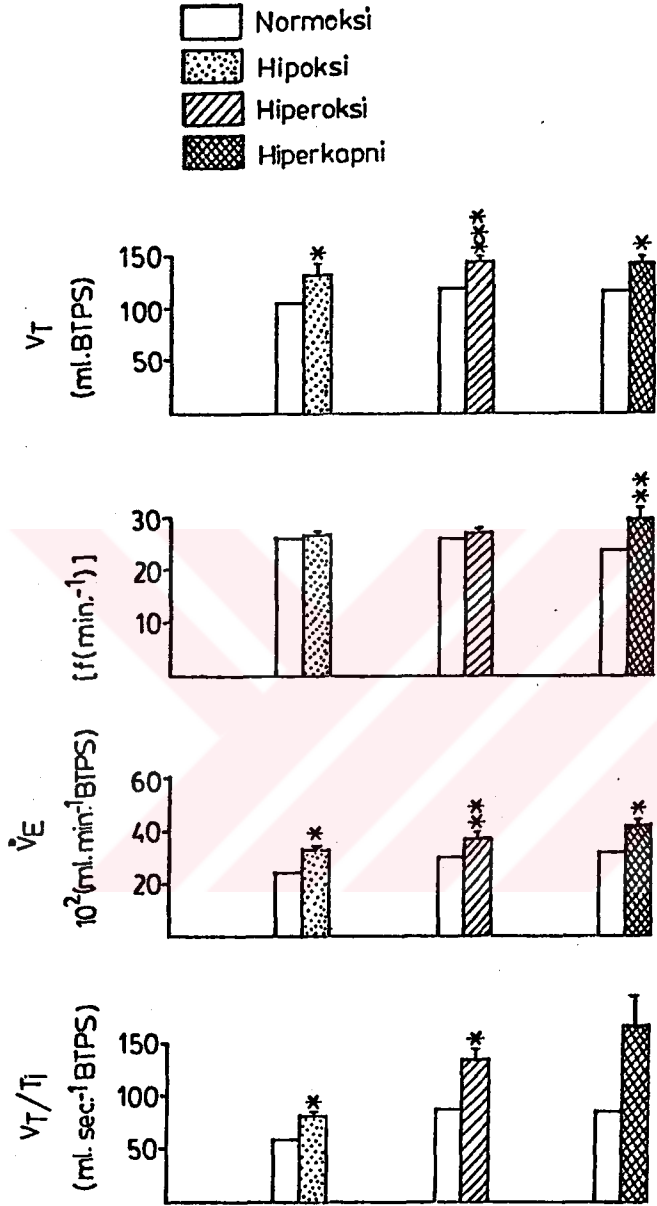
Tablo 2- Belirtilen deney fazlarında alıcı köpekte kaydedilen kalp frekansı [f(min⁻¹)], sistolik arter basıncı (mmHg), diastolik arter basıncı (mmHg) ve vericide kaydedilen sistolik arter basıncı (mmHg) ortalaması (M), standart sapma (S.D.) ve standart hata (S.E.) değerleri.
* İstatistiksel anlamlılığı belirtmektedir. **p<0,05, ***p<0,01, ****p<0,001

Deney Fazları ve Süre (dak)	PaO ₂ (Torr)	PaCO ₂ (Torr)	pH _a	Std. [HCO ₃ ⁻] (mEq/L)	B.E. (mEq/L)	
Normoksi 15'	M	85,2	35,7	7,41	23	-1,7
	S.D.	7,5	10,9	0,05	3,3	5,1
	S.E.	3,3	4,8	0,02	1,4	2,3
Hipoksi 5'-8'	M	* 45,2	* * 30	7,41	20,6	-4,7
	S.D.	14,4	16,1	0,08	1,6	2,1
	S.E.	5,8	6,5	0,03	0,6	0,8
Normoksi 15'	M	79	33	7,4	21,6	-3,7
	S.D.	14,3	7	0,14	5,9	6,7
	S.E.	7,1	3,5	0,07	2,9	3,3
Hiperoksi 5'-8'	M	* * 320	39,5	7,37	23,2	-3,2
	S.D.	81,4	11,4	0,18	6,1	7,5
	S.E.	33,2	4,6	0,07	2,5	3
Normoksi 15'	M	77,6	33,7	7,39	20,8	-4,2
	S.D.	7,7	8,6	0,1	2,1	2,4
	S.E.	3,4	3,8	0,04	0,9	1
Hiperkapni 5'-8'	M	* * 85,8	* 58,5	7,2	16,6	-5,7
	S.D.	6,6	11	0,11	4,9	7
	S.E.	2,7	4,4	0,04	2	2,8

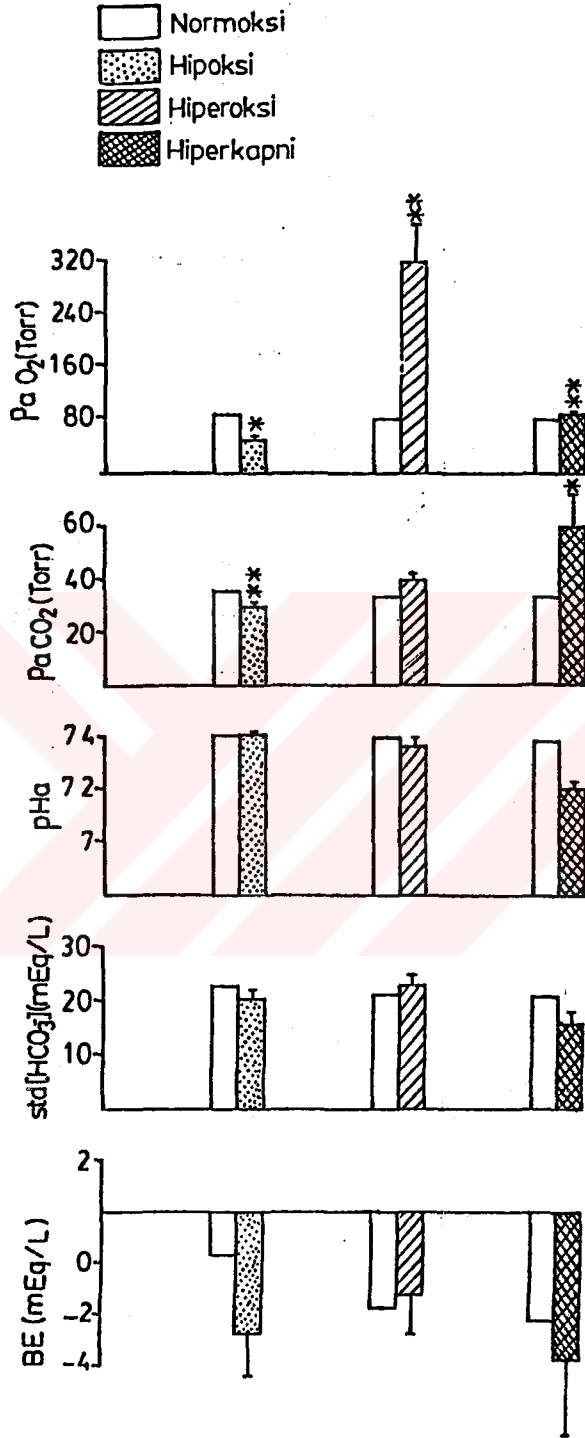
Tablo 3- Belirtilen deney fazlarında verici köpeğin arteriyel kanında

oksijen basıncı (PaO₂), karbondioksit basıncı (PaCO₂), pH, standart bikarbonat (Std. [HCO₃⁻]) ve baz fazlalığı (B.E.) değerlerinin ortalama (M), standart sapma (S.D.) ve standart hata (S.E.) değerleri

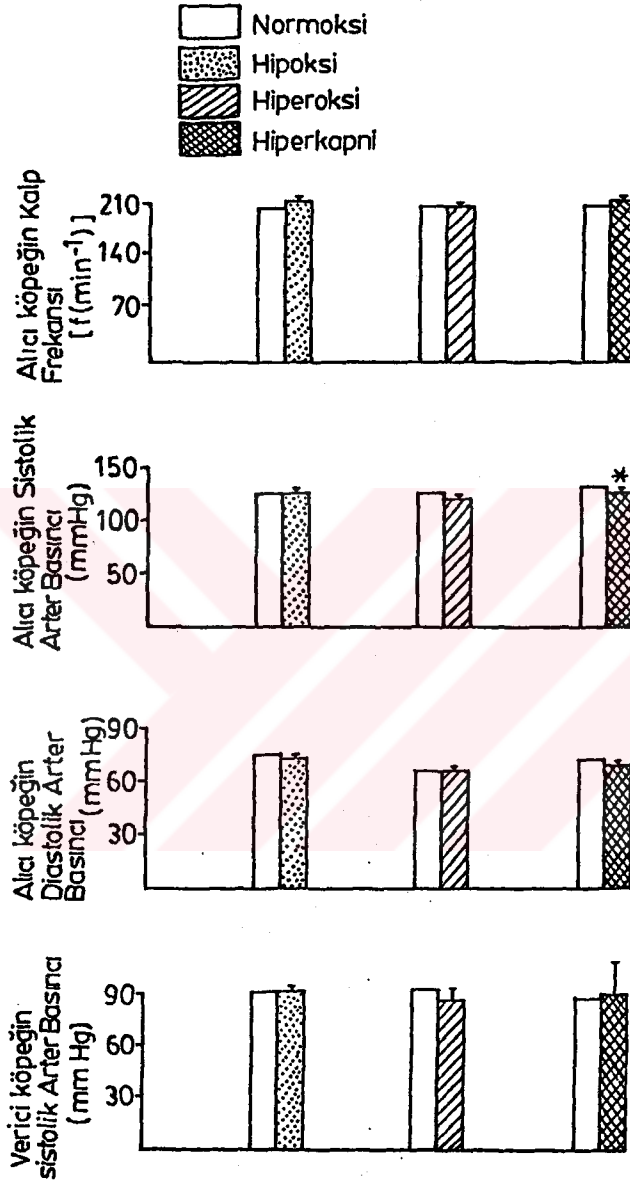
* İstatistiksel anlamlılığı belirtmektedir. * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001



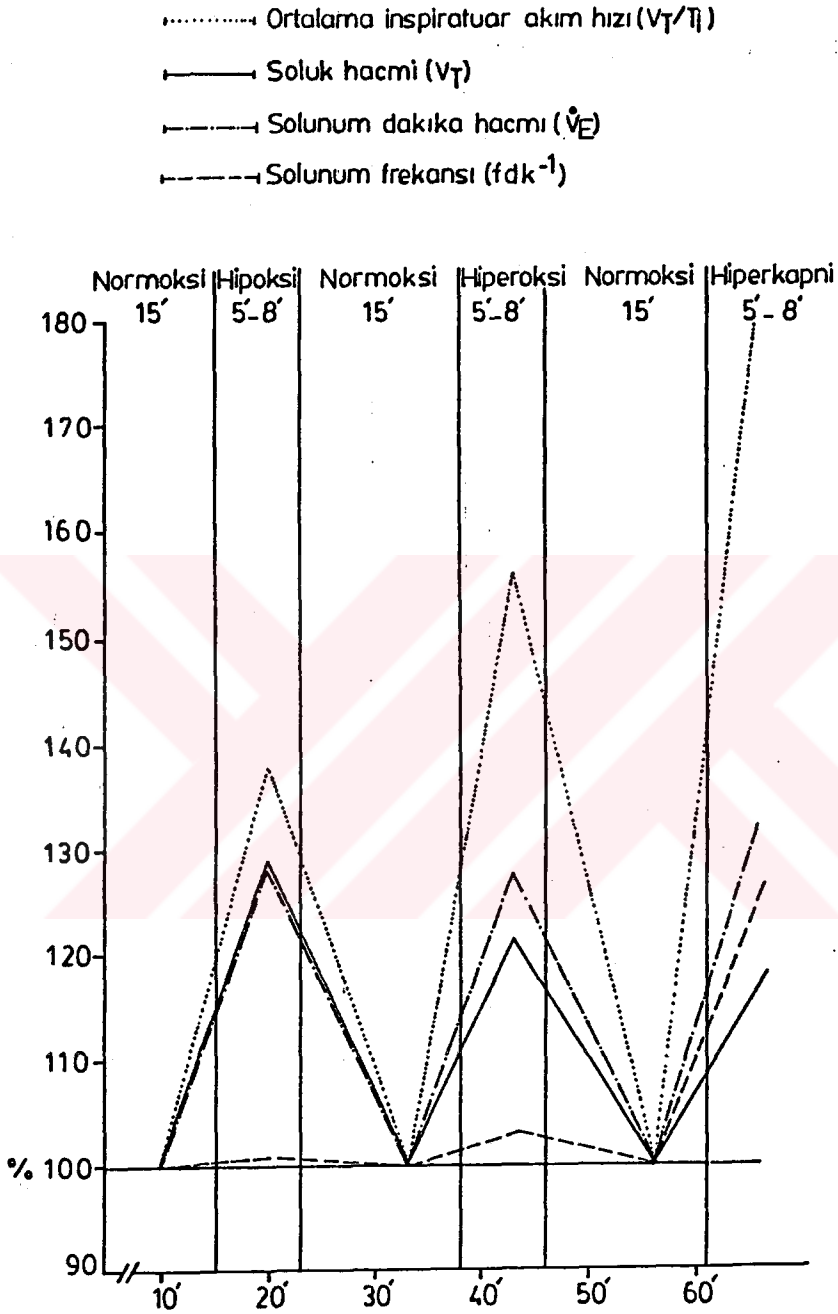
(şekil: 7) Çapraz dolaşım tekniği ile alıcı köpeğin periferik kimyoreseptörlerinin, verici hayvanın hipoksik, hiperoksik ve hiperkapnik kanı ile perfüzyonunda belirtilen solunum parametrelerinde saptanan değişiklikler.



(şekil: 8) Çapraz dolaşım tekniği ile alıcı köpeğin periferik kimyoreseptörlerini perfüze eden verici hayvanın kanında belirtilen deney fazlarında kan gazları ve asid baz denge parametreleri.



(şekil: 9) Çapraz dolaşım tekniği ile alıcı köpeğin periferik kimoreseptörlerinin verici hayvanın hipoksik, hiperoksik ve hiperkapnik kanı ile perfüzyonunda belirtilen dolaşım parametrelerinde saptanan değişiklikler



(şekil: 10) Çapraz dolaşım tekniği ile alıcı köpeğin glomus caroticum bölgesindeki periferik kimoreseptörlerin verici hayvanın hipoksik, hiperoksik ve hiperkapnik kanı ile perfüzyonunda, belirtilen parametrelerin %100 olarak alınan bir önceki normoksik faza göre % değişimleri.

TARTIŞMA

Çalışmamızda çapraz dolaşım tekniği ile alıcı köpeğin glomus caroticum bölgesi verici köpeğin arteriyel kanı ile perfüze edilmiş, çeşitli deney fazlarında kaydedilen solunum ve dolaşım parametre değerleri bir önceki normoksik faz değerleri ile karşılaştırılmıştır. Bulgularımız iki başlık altında değerlendirilmiştir:

1- Solunum Parametreleri- Bulgularımıza göre hipoksi fazında vericinin kanında PaO_2 ve $PaCO_2$ de normoksik faza göre azalma olmuştur. $PaCO_2$ de görülen bu düşme muhtemelen periferik kimoreseptörlerin uyarılmasından dolayı meydana gelen hipervantilasyonun sonucudur. Bu sırada alıcı köpekte periferik kimoreseptörlerin hipoksi ile uyarılmaları ve solunum merkezlerine kolaylaştırıcı impulsların ulaşması sonucunda, soluk hacmi (V_T), solunum dakika hacmi (\dot{V}_E) ve V_T/T_I değerlerinde beklendiği gibi artış olmuştur. Ancak, frekansta bir artışın olmaması, frekans düzenlenmesinde önemli olan faktörün periferik kimoreseptörleri perfüze eden kandaki $PaCO_2$ olup olmadığı sorusunu düşündürmektedir. Perfüzyon kanındaki $PaCO_2$ 'nin böylele spesifik bir etkisinin varlığının araştırılması gerekir.

Hiperoksi fazında alıcı köpeğin soluk hacmi (V_T), solunum dakika hacmi (\dot{V}_E) ve V_T/T_I değerlerinde normoksik faza göre artışlar olmuştur. Solunum frekansı ise gene değişmemiştir. Bu koşullarda ventilasyon artması belki şöyle açıklanabilir: Verici köpek % 100 O_2 solurken, fizyolojik

kimodenervasyondan dolayı hipovantilasyon oluşur. Bu esnada vericinin kanında PaCO_2 'nin artması beklenir. Bu koşullarda vericinin kanında artan PaCO_2 'nin etkisiyle hipervantilasyon oluşabilir ve dolayısıyla kanda PaCO_2 azalır. Ancak bizim deneylerimizde, hiperoksik fazda verici köpeğin kanında PaCO_2 nin anlamlı olmamakla beraber biraz yükseldiği saptanmıştır. Şu halde periferik kimoreseptörleri hiperoksik kanla perfüze edilen alıcı hayvanda solunum parametrelerinin artması glomus caroticum'u perfüze eden kandaki PaCO_2 'nin periferik kimoreseptörleri uyarması ile açıklanabilir.

Hiperkapni fazında, alıcı köpeğin soluk hacmi (V_T), solunum frekansı [$f_{(\text{min}-1)}$] ve solunum dakika hacminde (\dot{V}_E) bir önceki normoksik faza göre anlamlı artışlar olmuştur. Aynı fazda V_T/T_I değerinde normoksik faza göre artışın anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bunun nedeni farklar dizisinin standart sapmasının yüksek bulunmasıdır.

Hiperkapni fazında, verici hayvanın kanında PaCO_2 ve PaO_2 değerleri anlamlı olarak artmıştır. Perfüzyon kanında yükselen PaCO_2 'nin etkisiyle periferik kimoreseptörler uyarılır, dolayısıyla solunum merkezlerine ulaşan kolaylaştırıcı impulsların etkisiyle solunum parametrelerinde artışlar oluşur.

2- Dolaşım Parametreleri- Hipoksi, hiperoksi ve hiperkapni fazlarında alıcı köpeğin kalp frekansı, sistolik arter basıncı ve diastolik arter basıncında bir önceki normoksik faza göre hiç bir önemli değişiklik oluşmamıştır.

Aynı şekilde vericinin kan basıncında da anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca, perfüzyon sırasında vericinin arteriyel basıncının değişmemesi, alıcı köpeğin dolaşım parametrelerinde de değişikliğin gözlenmemesi, perfüzyon sırasında sinus caroticum bölgesindeki baroreseptörlerin uyarılmadığını belirtir. Bu bulgular, normal arteriyel basınç düzeylerinde dolaşım parametrelerinin düzenlenmesi üzerinde periferik kimoreseptörlerin etkisinin bulunmadığını kanıtlamaktadır.



ÖZET

Çalışmanın amacı glomus caroticum bölgesinin hipoksik, hiperoksik ve hiperkapnik kanla perfüzyonunda periferik kimoreseptörlerin solunum ve dolaşım düzenlenmesindeki rollerinin incelenmesidir.

Çapraz dolaşım tekniği ile gerçekleştirilen bu çalışmada, alıcı ve verici olmak üzere iki köpek 30 mg/kg I.V. pentobarbital sodyum ile anesteziye edildi. Uygun bir ameliyat tekniği ile alıcı köpeğin glomus bölgesi kendi sistemik dolaşımından ayrılarak vericinin A. carotis communis'ine bağlandı. Böylece alıcının glomus caroticum'u vericinin arteriyel kanı ile perfüze edildi. Alıcı köpeğin Cyon sinirleri bilateral olarak kesildi. Deney süresince alıcı köpek atmosfer havası soludu.

Verici köpeğe sırasıyla normoksik-hipoksik, normoksik-hiperoksik, normoksik-hiperkapnik gaz karışımları solutuldu. Her deney fazında alıcı köpeğin soluk hacmi (V_T), solunum frekansı [$f_{(min-1)}$], arteriyel kan basıncı ve EKG'si kaydedildi. Bulunan değerlerden solunum dakika hacmi (\dot{V}_E), hava akış hızı (V_T/T_I) ve kalp frekansı hesaplandı.

Ayrıca her deney fazında perfüzyon kanından alınan arteriyel kan örneklerinde PaO_2 , $PaCO_2$ ve pH ölçüldü. Saptanan uygun değerlerden Siggaard Andersen nomogramına göre baz fazlası (B.E.) ve $Std [HCO_3^-]$ değerleri saptandı.

Hipoksik, hiperoksik ve hiperkapnik fazlarda belli bir parametre için elde edilen değer, bir önceki normoksik fazın uygun parametresinin değeri ile karşılaştırıldı.

Bir önceki normoksik fazda belli bir parametre için saptanan değer % 100 olarak kabul edildi; diğer fazlarda meydana gelen değişikliğin % oranı buna göre hesaplandı.

Hipoksi fazında, perfüzyon kanında PaO_2 ve $PaCO_2$ değerlerinde bir önceki normoksik faza göre bir azalma oluştu. Alıcı köpekte hipoksi fazında soluk hacmi (V_T), solunum dakika hacmi (\dot{V}_E) ve V_T/T_I değerlerinde artış saptandı.

Hiperoksi fazında, verici köpeğe ait perfüzyon kanında PaO_2 değeri normoksik faza göre arttı. Hiperoksi fazında, alıcı köpekte soluk hacmi (V_T), solunum dakika hacmi (\dot{V}_E) ve V_T/T_I değerlerinde gözlenen artışlar perfüzyon kanında $PaCO_2$ nin anlamlı olmamakla birlikte biraz yükselmesine atfedildi.

Hiperkapni fazında, verici köpeğe ait perfüzyon kanında PaO_2 ve $PaCO_2$ değerlerinin bir önceki normoksik faza göre arttığı saptandı. Hiperkapni fazında soluk hacmi (V_T), solunum frekansı [$f_{(min-1)}$], solunum dakika hacmi (\dot{V}_E) ve V_T/T_I değerleri de arttı.

Hipoksi, hiperoksi ve hiperkapni fazlarında alıcı köpeğin kalp frekansı, sistolik arter basıncı ve diastolik arter basıncında, bir önceki normoksik faza göre önemli bir

değişiklik bulunmadı.

Bu bulgular, normal arteriyel basınç düzeylerinde dolaşım parametrelerinin düzenlenmesi üzerinde periferik kimoreseptörlerin etkisinin bulunmadığını kanıtlamaktadır.

SUMMARY

The purpose of this study was to investigate the role of the peripheral chemoreceptors in the control of circulatory and respiratory parameters.

A cross circulation technique was used. A donor and a recipient dog were used in each experiment. The animals were anesthetized with intravenous injections of pentothal (30 mg/kg). The carotid body area of the recipient dog was isolated from its systemic circulation and perfused with blood of the donor via the common carotid artery. The Cyon nerves of the recipient were sectioned bilaterally.

During the whole experimental period the recipient dog was allowed to breathe the atmospheric air. On the breathing of the donor dog with normoxic, hypoxic, hyperoxic and normoxic-hypercapnic gase mixtures, tidal volume (V_T), respiratory frequency [$f_{(\min-1)}$], blood pressure and ECG of the recipient were recorded. Ventilation minute volume (\dot{V}_E) was calculated from (V_T) and [$f_{(\min-1)}$], while air flow rate (V_T/T_I) from (V_T) and (T_I) values.

At the end of each experimental phase, arterial blood samples were obtained from perfusion blood for the determination of pH_a , PaO_2 and $PaCO_2$. From the values for pH_a and $PaCO_2$, base excess (B.E.) and $Std.[HCO_3^-]$ were read from Siggaard-Andersen alignment nomogram. The mean value for anyone parameter at the hypoxic, hyperoxic and hypercapnic phases was compared with the corresponding value in the normoxic phase. For calculation of percentage variation of

anyone parameter at anyone experimental phase, the value for the preceding normoxic phase was accepted as 100 %.

During the hypoxic phase, PaO_2 and PaCO_2 values of the perfusion blood were found to be lower than those of the preceding normoxic phase. On the breathing of hypoxic gas mixture by the donor dog, tidal volume (V_T), respiratory minute volume (\dot{V}_E) and V_T/T_I values of the recipient dog were increased.

During hyperoxic phase, the PaO_2 of the perfusion blood from the donor dog was augmented. The increases in V_T , \dot{V}_E and V_T/T_I values of the recipient dog in the same phase were probably due to the non-significant augmentation of PaCO_2 of the perfusion blood at this experimental stage.

PaO_2 and PaCO_2 values of the perfusion blood during the hypercapnic phase were found to be increased when compared with those in the preceding stage. Tidal volume (V_T), respiratory frequency [$f_{(\text{min}^{-1})}$], respiratory minute volume (\dot{V}_E), and V_T/T_I values of the recipient dog also increased at this hypercapnic phase.

No significant variations in cardiac frequency, systolic and diastolic arterial pressures of the recipient animal were noted at the hypoxic, hyperoxic and hypercapnic phases when compared with the corresponding normoxic stage.

These findings indicate that peripheral chemoreceptors are not involved in the control of the indicated circulatory parameters at the normal arterial blood pressure levels.

KAYNAKLAR

- 1- Beaton,L., Magoun,H.W.: Localization of the medullary respiratory centers in the monkey, Am.J.Physiol. 134: 177-185, (1941).
- 2- Berger,A.J., Mitchell,A.R., Severinghaus,W.J.: Regulation of respiration, The New England Journal of Medicine, Vol. 297-2: 92-97, (1977).
- 3- Biscoe,T.J.: Carotid body: Structure and function, J.Appl. Physiol. 51-3: 437-474, (1971).
- 4- 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).
- 5- 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).
- 6- Chai,C.Y.,Lin,R.H., Lin,A.M.Y., Pan,C.M., Lee,E.H.Y., Kuo, J.S.: Pressor responses from electrical or glutamate stimulations of the dorsal or ventrolateral medulla, Am.J. Physiol. 255: R 709-717, (1988).

- 7- 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).
- 8- 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).
- 9- 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).
- 10- Davies, R.O., Edwards, Jr.: Distribution of carotid body chemoreceptor afferents in the medulla of the cat, Brain Research 64: 451-454, (1973).
- 11- 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)
- 12- Dawes, G.S., Mott, J.C., Widdicombe, J.G.: Respiratory and cardiovascular reflexes from the heart and lungs, J. Physiol. 115: 258-291, (1951).

- 13- 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).
- 14- Euler, C.von: The functional organization of the respiratory phase-switching mechanisms, Federation Proc. 36: 2375-2380, (1977).
- 15- Euler, C.von: Origin of the respiratory rhythm, "Atmungsregulation" Band 6, Verhandlungen der Gesellschaft für Lungen und Atmungsforchung Colloquim 3./4. Bochum, BRD, (1976).
- 16- 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).
- 17- 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).
- 18- 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).

- 19- Eyzaguirre,C., Koyano,H., Taylor,J.R.: Presence of acetylcholine and transmitter release from carotid body chemoreceptors, J.Physiol. 178: 463-476 (1965).
- 20- 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).
- 21- Eyzaguirre,C., Zapata,P.: Perspectives in carotid body research, J.Appl.Physiol. : Respirat.Environ. Exercise Physiol. 57(4): 931-957, (1984).
- 22- 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).
- 23- Eyzaguirre,C., Zapata,P.: Pharmacology of pH effects on carotid body chemoreceptors in vitro, J.Physiol.195: 557-588, (1968).
- 24- Eyzaguirre,C., Zapata,P.: Effects of some pharmacological agents on chemoreceptor discharges, J.Physiol. 178: 410-437, (1965).
- 25- 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).

- 26- 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).
- 27- 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).
- 28- 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).
- 29- Ganong, W.F.: Cardiovascular Regulatory Mechanisms, Review of Medical Physiology: 503-513, (1989).
- 30- Gautier, H., Bertrand, F.: Respiratory effects of pneumotoxic center lesions and subsequent vagotomy in chronic cats, Resp.Physiol. 23: 71-85, (1975).
- 31- 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).
- 32- Hofer, M.A.: Role of carotid sinus and aortic nerves in respiratory control of infant rats, Am.J.Physiol. 251: R811-R817, (1986).

- 33- 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).
- 34- 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).
- 35- Joels, N., White, H.: The contribution of the arterial chemoreceptors to the stimulation of respiration by adrenaline and noradrenaline in the cat, J. Physiol. 197: 1-23, (1968).
- 36- Kahn, N., Wand, S.C.: Pontine pneumotaxic center and central respiratory rhythm, Am. J. of Physiol. 211-2: 520, 524, (1966).
- 37- Keele, C.A., Neil, E., Joels, N.: Diagram of the organization of the respiratory centres, Samson Wright's Applied Physiology : 169, (1982).
- 38- Koller, A.E.: Physiology of the so-called pulmonary deflation or irritant receptors, Ext. du Bulletin de Physiopathologie Resp. 10: 74-78, (1974).
- 39- Koller, A.E., Ferrer, P.: studies on the role of the lung deflation reflex, Resp. Physiol. 10: 172-183, (1970).

- 40- Lahiri,S., Mulligan,E., Andronikov,S., Shirata,M.,Mokashi, A:
Carotid body chemosensory function in prolonged normobaric
hyperoxia in the cat, J.Appl.Physiol.62 (5):1924-31, (1987).
- 41- Lim,P.K., Luft,V.C., Grudins,F.S.: Effects of cervical
vagotomy on pulmonary ventilation and mechanics, J.Appl.
Physiol. 13-3: 317-324, (1958).
- 42- Loeschcke,H., Schlaefke,E., Wolf,R.S., Herker-See,A.: Does
CO₂ act on the respiratory centers?, Pflügers Arch. 381:
249-254, (1979).
- 43- Loeschcke,H., Lattre,J., Schlaefke,M.E., Trough,C.O.:
Effects on respiration and circulation of electrically
stimulating the ventral surface of the medulla oblangata,
Resp.Physiol. 10: 184-197, (1970).
- 44- Magoun,H.W., Beaton,L.E.: Respiratory responses from sti-
mulation of the medulla of the cat, Am.J.Physiol. 134:
186-191, (1941).
- 45- McCloskey,D.I., Torrone,R.W.: Autoregulation of blood
flow in carotid body, Resp.Physiol. 13: 23-35, (1971).
- 46- McDonald,D.M. and Mitchell,R.A.: Synaptic connections in
the rat carotid body, In: The Peripheral arterial chemo-
receptors. Edited by M.J.Purves. Cambridge University
Press, London: p.101, (1975).

- 47- 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).
- 48- 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).
- 49- 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).
- 50- 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).
- 51- Nishi,K.: The action of 5-Hydroxytryptamine on chemoreceptor discharges of the cat's carotid body, Br.J.Pharmac.55: 27-40, (1975).
- 52- Oberholzer,R.J.H.: Afferent fibers of cardiovascular and pulmonary origins and their intra bulbar connections, Thoku J.Exper.Med. 80: 288-314, (1963).
- 53- Oberholzer,R.J.H., Tofani,W.O.: The neural control of respiration, Handbook of Physiology Neurophysiology 2:

1111-1129, (1964).

- 54- Oruç,T.: Normo- ve lokal hipotermide kimoreseptörlerin hipoksiye duyarlıklarının çapraz dolaşım tekniği ile incelenmesi, Fizyoloji Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fak., Fizyoloji ve Biofizik Kürsüsü, (1978).
- 55- 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).
- 56- 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).
- 57- 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).
- 58- Paintal,A.S.: The conduction velocities of respiratory and cardiovascular afferent fibres in the vagus nerve,J.Physiol. 121: 341-349, (1953).
- 59- Paintal,A.S.: Mechanism of stimulation of type J Pulmonary receptors, J.Physiol. 203: 511-532, (1969).

- 60- Pappenheimer, J.R., Fencil, 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).
- 61- 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).
- 62- Pitts, R.F.: The differentiation of respiratory centers, Am.J.Physiol. 134: 192-201, (1941).
- 63- 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).
- 64- Sampson, S.R., Vidruk, E.H.: Properties of irritant receptors in canine lung, Resp.Physiol. 25: 9-22, (1975).
- 65- Sanders, J.S., Mark, A.L., Ferguson, D.W.: Importance of aortic baroreflex in regulation of sympathetic responses during hypotension Circulation 79: 83-92 (1989).
- 66- 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).
- 67- Schlaefke, M.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).
- 68- Sellick,H., Widdicombe,J.G.: The activity of lung irritant receptors during pneumothorax, hyperpnoea and pulmonary vascular congestion, J.Physiol. 203: 359-381, (1969).
- 69- St.John,W.M.: Influence of pulmonary inflations on discharge of pontile respiratory neurons, J.Appl.Physiol.63-6: 2231-2239, (1987).
- 70- St.John,W.M.: Differing responses to hypercapnia and hypoxia following pneumotaxic center ablation, Resp.Physiol. 23: 1-9, (1975).
- 71- 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).
- 72- Szlyk,P.C., Jennings,D.B.: Respiration in awake cats: sympathectomy and deafferentation of carotid bifurcations, J.Appl.Physiol. 62-3: 932-940, (1987).
- 73- 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).

- 74- Terzioğlu, M.: Possible mechanisms concerning the regulation of respiratory frequency and tidal volume, Forschung Praxis, Fortbildung 8 Jhrg Hefg 15: 477-480, (1967).
- 75- Terzioğlu, M.: Solunum santral kontrol mekanizmalarının fonksiyonel organizasyonu ve buna etkili faktörler, Solunum dergisi, cilt VII: 27-31, (1985).
- 76- Uvnas, B.: Central cardiovascular control, Handbook of Physiology, Neurophysiology II: 1131-1162, (1960).
- 77- Velicangil, S.: Biyoloji, Tıp ve Eczacılık Bilimlerinde İstatistik Metodları, Formül Matbaası, s.166-168, (1979).
- 78- 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).
- 79- Widdicombe, J.G.: The site of pulmonary stretch receptors in the cat, J.Physiol. 125: 336-351, (1954).
- 80- Widdicombe, J.G.: Respiratory reflexes, Handbook of Physiology Respiration Vol.I: 585-630, (1964).
- 81- Widdicombe, J.G.: Recent Advances In Physiology, Ed. by R. J.Linden Churchill Livingstone, 239-278, (1974).

82- 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 ile izleyerek, üstün bilimsel yeteneği, derin bilgi ve olumlu eleştirileriyle beni yönlendiren değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Meliha TERZİOĞLU'na minnet ve şükranlarımı arz ederim.

Çalışmalarım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanmamı sağlayan diğer hocalarım, çalışmalarımındaki değerli yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Gülderen ŞAHİN ve Sayın Dr. Ertan YURDAKOŞ'a ve bütün kürsü arkadaşlarıma teşekkür etmeyi görev sayarım.

Deneylerin hazırlanmasında büyük emeği geçen Başlaborant Nezahat ÖZEN'e ve Laborant İlhan BEHRAMOĞLU'na ve diğer Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1961 yılında Adapazarı'nda doğdum. İlk öğrenimimi Ankara İltekin ilkokulunda (1973), orta öğrenimimi Ankara Cebeci Ortaokulunda (1976) ve Ankara Kurtuluş Lisesinde (1979) tamamladım. Aynı yıl İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesine girerek 1985 yılında mezun oldum. İki yıl süre ile Nevşehir'de sağlık ocağı tabibi olarak görev yaptım. 1988 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında Uzmanlık Öğrencisi olarak görev aldım. Halen aynı görevde bulunmaktayım.

T. C.
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
Dokümantasyon Merkezi