

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı

KRONİK HİPOKSİK VENTİLATUVAR CEVAP OLUŞUMUNDA
ADENOSİN 2A RESEPTÖR AGONİST ve ANTAGONİST
UYGULAMASININ SIÇANLARDA İNCELENMESİ

Hazırlayan
Araylm TASTEMİROVA

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN

Yüksek Lisans Tezi

Mart 2022
KAYSERİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK HİPOKSİK VENTİLATUVAR CEVAP OLUŞUMUNDA
ADENOZİN 2A RESEPTÖR AGONİST ve ANTAGONİST
UYGULAMASININ SIÇANLARDA İNCELENMESİ
(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Araylın TASTEMİROVA

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN

Bu araştırma; 118S057 nolu TUBİTAK 3001 projesi tarafından
desteklenmiştir.

Mart 2022
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tez hipotezi oluşturulmasından yazımına kadar bütün safhalarda kullandığım bütün bilgileri akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde ettiğimi, bu çalışmayla elde edilmeyen tüm literatür bilgilerine ve yorumlara atıf göstererek kaynaklar listesinde belirttiğimi, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Adı-Soyadı: Araylın TASTEMİROVA

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK

“Kronik hipoksik ventilatuvar cevap oluşumunda Adenozin 2A reseptör agonist ve antagonist uygulamasının sıçanlarda incelenmesi” adlı Yüksek lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan**Araylın TASTEMİROVA****Danışman****Dr. Öğr. Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN****Prof. Dr. Nurcan DURSUN****Anabilim Dalı Başkanı**

Dr. Öğr. Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN danışmanlığında **Araylım TASTEMİROVA** tarafından hazırlanan “**Kronik hipoksik ventilatuvar cevap oluşumunda Adenozin 2A reseptör agonist ve antagonist uygulamasının sıçanlarda incelenmesi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Tıbbi Fizyoloji** Anabilim Dalı **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

.... / / 2022

JÜRİ:

İmza

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Kemal Erdem Başaran

Dr. Öğr. Üyesi Burak Tan

Üye : (

Dr. Öğr. Üyesi Ercan Babür

Üye :

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

.... / / 2022

Prof.Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Akademik hayatımdaki ilk yol göstericim, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bana her konuda yardımcı olan, beni özgür şekilde bilim yapmaya teşvik eden sayın danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Kemal Erdem Başaran'a;

Hayat arkadaşım, sevgili eşim Nursultan'a, canım kızım Nurayum ve oğlum İsa'ya;

Laboratuvarımda çalışmayı ve bilgi tartışmayı eğlenceli hale getiren sevgili ekip arkadaşlarım Büşra Tahtasakal, Kağan Kılıççalan, S. Berna Kırdök Tanşu, Hatice Tanırverdi ve Bengisu Arslantaş'a;

Doktora eğitimim ve eğitim dışında da desteklerini hep hissettiğim Tıbbi Fizyoloji Anabilimdalı Başkanı Prof. Dr. Nurcan Dursun' a ve Prof. Dr. Cem Süer Hoca' ma, Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi tüm değerli hocalarıma ve öğretim elemanı arkadaşlarıma;

Bu tezin gerçekleştirildiği Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Araştırma Merkezi Hipoksi Laboratuvarındaki tüm çalışanlara ve sevgili çalışma arkadaşlarıma;

Destekleriyle her zaman yanımda olduklarını hissettiren, bana yol gösteren ve her zaman başaracağıma inanan biricik sevgili aileme;

Ayrıca, doktora sürecim boyunca aldığım Yüksek Lisans Destek Bursu için Hoca Ahmet Yesevi Üniversitesi Mütevelli Heyet Başkanlığı'na,

En içten duygularla teşekkür ederim.

Araylın TASTEMİROVA

MART 2022, KAYSERİ

**KRONİK HİPOKSİK VENTİLATUVAR CEVAP OLUŞUMUNDA ADENOZİN
2A RESEPTÖR AGONİST VE ANTAGONİST UYGULAMASININ
SIÇANLARDA İNCELENMESİ**

Arailym TASTEMİROVA

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Mart 2022

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN

ÖZET

Kronik sürekli hipoksi boyunca hipoksik ventilatuar cevaptaki(HVR) artış medulla üzerinde ventilatuar nöroplastisite oluşumuna neden olur. Bu tez çalışmasında kronik hipoksiye maruz bırakılan sıçanlarda ventilatuar plastisite oluşumunu adenozin bağımlı sinyal yolağının baskılanması ile etkili bir kronik HVR için adenozin 2A reseptörünün ($A_{2A}R$) potansiyel sinyal mekanizmasında asıl rolü üstleneceği hipotez olarak sunulmuştur.

Çalışmamızda 4 ana grup ve alt grupları ile birlikte 8 grup(n=12) olmak üzere toplamda 96 adet, yetişkin erkek, 3 aylık *Sprague Dawley* cinsi sıçan kullanıldı. Kronik sürekli hipoksi grupları orta şiddetli hipoksi için %13(mCSH), şiddetli hipoksi için %10(sCSH) oksijen seviyelerinde normobarik oda içerisinde 7 gün boyunca bekletildi. $A_{2A}R$ agonisti(CSG21680) ve antagonisti(MSX-3) uygulamaları bu süreç içerisinde yapıldı. Hipoksi grupları için belirlenen ölçüm protokolü bütün vücut pletismografisi (WBP) kullanılarak, ventilasyon(V), solunum frekansı(f_R) ve tidal volüm(V_T) ölçümleri yapıldı. Ham veri üzerinden analiz edilen veriler sonrası gruplar arası ve hipoksik şiddete bağımlı değişimler için $p<0.05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

mCSH grubunun alt gruplarında kontrol(CON) ve dimetil sülfoksit(DMSO) ve CGS21680 ve MSX-3 grupları arasında; V' de hem hipoksida hem de normoksida CON ve DMSO gruplarına göre MSX-3 grubunda anlamlı azalış bulundu. f_R 'de DMSO grubuna göre CGS21680 ve MSX-3 gruplarında anlamlı artış bulundu. V_T 'de ise DMSO grubuna göre, CGS21680 ve MSX-3 gruplarında anlamlı azalış bulundu. sCSH grubunda, V' de, hipoksida CON, DMSO ve MSX-3 gruplarına göre, CGS21680 grubunda anlamlı artış bulundu. f_R 'de DMSO grubuna göre CGS21690 grubunda anlamlı artış ve CGS21680 grubuna göre MSX-3 grubunda anlamlı azalış bulundu.

Vt'de ise hipokside gruplar arası anlamlı bir farklılık bulunmadı ancak normokside DMSO ve CGS21680 grubuna göre, MSX-3 grubunda anlamlı artış bulundu.

Hipoksinin şiddetinin artması ile agonist grubunun hem kontrol hem de antagonist grubuna göre ventilasyondaki artışı hipoksi boyunca adenoazin salınımının artmasının yanında, etkin bir kronik HVR oluşumu için $A_{2A}R$ aktivasyonuna ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, bu tez çalışması, sürekli hipoksi bağımlı akciğer hastalıkları veya durumlarında etkin bir HVR için adenoazin bağımlı plastisite mekanizmalarının kullanılabilirliğinin gösterilmesine katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Adenoazin,; Kronik Hipoksik Ventilatuvar Cevap, Ventilatuvar Nöroplastisite

**INVESTIGATION OF ADENOZINE 2A RECEPTOR AGONIST AND
ANTAGONIST ADMINISTRATION IN THE FORMATION OF CHRONIC
HYPOXIC VENTILATORY RESPONSE IN RATS**

Ariylm TASTEMİROVA

Erciyes University, Institute Of Health Sciences

Department of Medical Physiology

Master Thesis, March 2022

Supervisor: Ass. Prof. Kemal Erdem BASARAN

ABSTRACT

The increase in hypoxic ventilatory response(HVR) during chronic sustained hypoxia gives rise to ventilatory neuroplasticity in the medulla. In this thesis, it is hypothesized that adenosine 2A receptor(A2AR) will play the main role in the potential signaling mechanism of an effective chronic HVR exposed to chronic sustained hypoxia in rats.

In our study, a total of 96 adult male, 3-month-old *Sprague Dawley* rats, 4 main groups and 8 subgroups(n=12) were used. Chronic sustained hypoxia groups were kept in a normobaric room for 7 days at oxygen levels of 13%(mCSH) for moderate hypoxia and 10%(sCSH) for severe hypoxia. A2AR agonist(CSG21680) and antagonist(MSX-3) administration were made during this process. Ventilation(V), respiratory frequency(fR) and tidal volume(V_T) measurements were made using whole body plethysmography(WBP), the measurement protocol determined for hypoxia groups. Results with p<0.05 were considered statistically significant for intergroup and hypoxic severity-dependent changes after the data analyzed on raw data.

In the subgroups of mCSH group, between control(CON) and dimethyl sulfoxide(DMSO) and CSG21680 and MSX-3 groups; There was a significant decrease in V in both hypoxia and normoxia in the MSX-3 group compared to the CON and DMSO groups. A significant increase in fR was found in the CSG21680 and MSX-3 groups compared to the DMSO group. There was a significant decrease in V_t in the CSG21680 and MSX-3 groups compared to the DMSO group. There was a significant increase in V in the sCSH group, in hypoxia, in the CSG21680 group compared to the CON, DMSO and MSX-3 groups. There was a significant increase in fR in the CSG21690 group compared to the DMSO group and a significant decrease in the MSX-

3 group compared to the CGS21680 group. In V_t , there was no significant difference between the groups in hypoxia, but a significant increase was found in the MSX-3 group compared to the DMSO and CGS21680 groups in normoxia.

With the increase in the severity of hypoxia, the increase in ventilation of the agonist group compared to both the control and antagonist groups showed that besides the increase in adenosine release during hypoxia, A2AR activation is needed for an effective chronic HVR. In conclusion, we think that this thesis study will contribute to the use of adenosine-dependent plasticity mechanisms for an effective HVR in persistent hypoxia-dependent lung diseases or conditions.

Key Words: Adenosine, , Chronic hypoxic ventilatory response, Ventilatory neuroplasticity

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER	x
KISALTMALAR ve SİMGELER	xiii
TABLolar LİSTESİ.....	xvi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xvii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Solunumun Kontrolü	4
2.2. Solunumun Nöral Merkezleri.....	5
2.2.1.Pons Solunum Grubu (PRG).....	11
2.2.1.1. Pnömotaksik merkez.....	12
2.2.1.2.Apnöstik merkez.....	13
2.2.2. Ventral Solunum Grubu (VRG).....	14
2.2.2.1. Bötzinger Kompleksi (BötC).....	15
2.2.2.2. Pre-Bötzinger Kompleksi (preBötC).....	16
2.2.2.3. Rostral VRG (rVRG).....	17
2.2.2.4. Kaudal VRG (cVRG).....	18
2.2.2.5. Retrotrapezoid Çekirdek (RTN).....	19

2.2.3. Dorsal Solunum Grubu (DRG).....	20
2.2.3.1. Nükleus traktus solitarius (NTS).....	21
2.3. Solunum Düzenlemesinin Kemoreseptör Mekanizmaları.....	22
2.3.1. Merkezi kemoreseptörler.....	24
2.3.2. Periferik kemoreseptörler.....	25
2.4. Frenik motor nöronlar.....	26
2.5. Solunumun Nöromodülasyonu.....	27
2.6. Solunum Sisteminde Plastisite.....	28
2.6.1. Q Yolağı.....	29
2.6.2. S Yolağı.....	30
2.6.2.1. Adenozin ve Adenozin reseptörleri.....	31
2.6.2.2. Adenozinin nöromodülatör etkisi.....	32
2.6.3. Q ve S yolağındaki çapraz cevap inhibisyonu.....	33
2.7. Kronik sürekli hipoksi-indüklü VAH oluşumu.....	34
2.7.1. Kronik Sürekli Hipoksi sırasında G-protein Reseptörü Aktivasyonu.....	35
3.YÖNTEMLER.....	36
3.1. Deney Gruplandırılması.....	37
3.2. İlaç Dozları.....	38
3.3. Deneklerin Normobarik Oda İçerisine Yerleştirilmesi ve Kafes Temizliği.....	39
3.4. Ventilasyon parametrelerinin fizyolojik ölçümleri.....	40
3.4.1. Solunum Parametreleri Ölçüm Protokolü.....	41
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	42
4.BULGULAR.....	43
4.1. Kronik Sürekli Hipoksi ve Ventilasyon Cevabı.....	44
4.1.1. Orta şiddetli kronik sürekli hipoksik ventilatuar cevap.....	45

4.1.2. Şiddetli kronik sürekli hipoksik ventilatuar cevap.....	46
4.1.3. Hipoksik şiddete bağımlı kronik sürekli hipoksik ventilatuarcevapların karşılaştırması.....	47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	48
6. KAYNAKLAR.....	49

EKLER

ÖZGEÇMİŞ



KISALTMALAR ve SİMGELER

µl	: Mikrolitre
5-HT	: Serotonin
A1R	: Adenosin 1 reseptörü
A2AR	: Adenosin 2A reseptörü
A3R	: Adenosin 3 reseptörü
AAH	: Akut aralıklı hipoksi
AbN	: Abdominal siniri
Ach	: Asetilkolin
ATP	: Adenozin trifosfat
aug-E	: Ekspiratuar nöronu güçlendiren
BDNF	: Beyinden türetilen nörotrofik faktör
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BötC	: Bötzinger kompleksi
CGS21680	: A2A adenosin reseptörü agonisti
CPG	: Merkezi model jeneratörü
CtB	: Kolera toksin altünite B
cVRG	: Kaudal Ventral solunum grubu
DAPI	: 4,6-diamidine-2'-phenylindole
DMSO	: Dimethyl sulfoxide
DRG	: Dorsal Solunum Grubu
dPAG	: Dorsal periaqueduktal gri
E-2 fazı	: Ekspirasyon 2 fazı
Epo	: Eritropoietin
erken-I	: Erken inspiratuar nöron
FIH	: HIF-1'i inhibe eden faktör
f_R	: Solunum frekansı
geç-E	: Geç ekspiratuar nöron

HIF-1	: Hipoksi ile indüklenen faktör-1
HVR	: Hipoksik ventilatuar cevabı
i.p	: İntraperitonel
i.pl	: İntrapleural
KF	: Kolliker-Fuse çekirdek
KSH	: Kronik sürekli hipoksi
mCSH	: Orta Şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi (Moderate Chronic Sustained Hypoxia)
mmHg	: Torr veya basınç birimi
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MSX-3	: Ester disodyum tuzu
NE	: Norepinefrin
NPBL	: Nukleus parabrakialis lateralis
NTS	: Nükleus traktus solitarius
P(e)	: Uyarıcı pompa hücreleri
P(i)	: Engelleyici pompa hücreleri
PBS	: Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi
pFRG	: Parafasiyal solunum grubu
pLTF	: Frenik uzun süreli fasilitasyon
pMF	: Frenik motor fasilitasyonu
PN	: Frenik sinir
post-I	: Post-inspiratuar nöron
pre-BötC	: pre-Bötzinger kompleksi
pre-I/I	: pre-inspiratuar/inspiratuar nöron
PRG	: Pontin solunum grubu
PSR	: Pulmoner gerilme reseptörleri
rampa-I	: Rampa-inspiratuar nöron
RTN	: Retrotrapezoid çekirdek
rVRG	: Rostral Ventral solunum grubu

sCSH	: Şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi (Severed Chronic Sustained Hypoxia)
V	: Ventilasyon
vLTF	: Ventilatuvar uzun süreli fasilitasyon
VRC	: Ventral solunum kolonu
V_T	: Tidal volüm
WBP	: Bütün vücut pletismografisi



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Orta şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi (mCSH) Grubu.....	30
Tablo 2.	Şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi (sCSH) Grubu.....	31



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1.	Solunum sisteminin fonksiyonel organizasyonunu gösteren kapalı döngü modeli.....	3
Şekil 2.	Beyin sapı ve servikal omuriliğin solunum nöron havuzları.....	5
Şekil-3.	Vücut sıvılarındaki PO_2 , PCO_2 ve pH değişikliklerine yanıt olarak ventilasyon ayarlamalarından sorumlu kemosensitif elementleri gösteren diyagram.....	12
Şekil-4.	Hipoksi Tetikli Plastisitenin Hücresel ve Sinaptik Mekanizmaları.....	19
Şekil 5.	Adenozin reseptörlerinin dört alt tipi ve bunların hücre içi sinyalleri.....	21
Şekil 6.	(A) Epizodik hipoksik maruziyetler sırasında ve sonrasında ventilasyondaki (V) değişimler. (B) Sürekli hipoksi boyunca ventilasyondaki (V) zaman bağımlı değişiklikler.....	24
Şekil 7.	Otomatik kalibrasyon ve gaz kontrol sistemli normobarikhipoksi modelleri oluşturulacak odalar.....	33
Şekil 8.	Ventilasyon ölçümlerinin yapılacağı bütün vücut pletis-mografisi (WBP) sistemi ve ventilasyon ölçümlerinin anlık kayıt görüntüsü.....	34
Şekil 9.	Ventiasyon Ölçüm Süresi.....	35
Şekil 10.	Orta şiddetli kronik sürekli hipoksi (mCSH) grubuna ait alt grupların WBP tekrarlayan ölçümleri.....	37
Şekil 11.	Şiddetli kronik sürekli hipoksi (sCSH) grubuna ait alt grupların WBP tekrarlayan ölçümleri.....	38
Şekil 12.	Kronik sürekli hipoksi gruplarının hipoksi şiddetine bağımlı WBP tekrarlayan ölçümlerinin karşılaştırması.....	39

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Normal solunum, beyin sapı solunum ağına bağlı olan geri besleme, ileri besleme ve uyarlanabilir kontrol stratejileri aracılığıyla arteriyel kan gazlarının homeostazını sürdürmek için sürekli olarak ayarlanmalıdır. Son zamanlarda yapılan ilerlemelere (özellikle in vitro preparatların geliştirilmesi sayesinde) rağmen, solunum ritmi/patterninin oluşumu ve modülasyonunun altında yatan kesin mekanizmalar (hücrel, sinaptik ve moleküler) hala büyük ölçüde bilinmemektedir.

Tez çalışmamın genel amacı; farklı hipoksik şiddetlerdeki kronik sürekli hipoksiye (KSH) maruz kalındıktan sonra solunumu kontrol eden reflekslerin nöral plastisitelerinin oluşturduğu hücrel ve moleküler sinyal mekanizmalarını karşılaştırmak ve oluşan farklı kronik hipoksik ventilatuar cevabın (CHVR) benzerlikleri ve farklılıklarını ortaya çıkarmaktır.

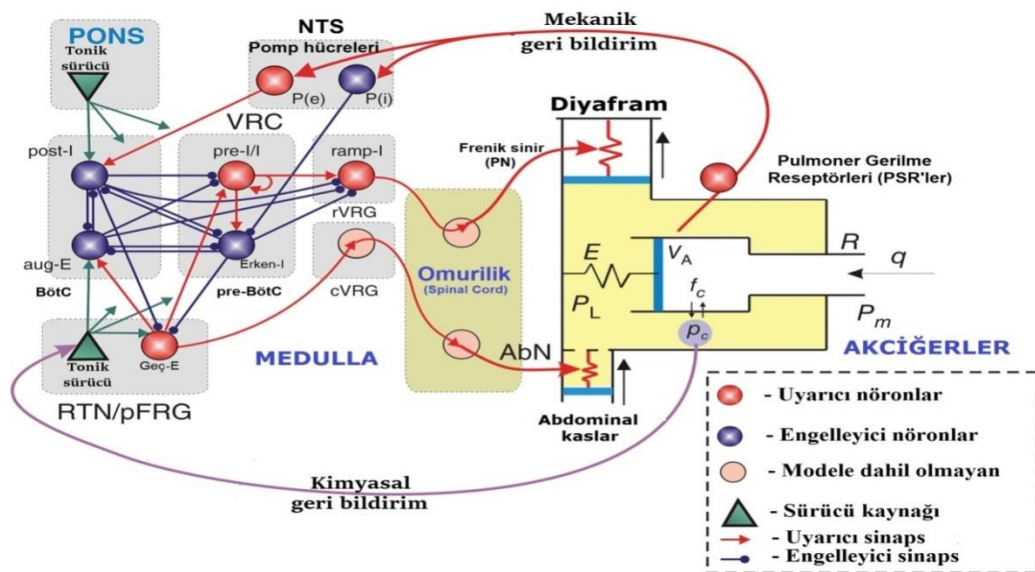
Bu deneyler daha önce anestezi altında, akut aralıklı hipoksi (AAH) ve KSH'ye maruz bırakılmış sıçanlarda, orta derecede ve şiddetli hipoksi seviyelerinde frenik sinir aktivitesinin cevabı ölçülerek, frenik uzun süreli fasilasyon (pLTF) oluşumunu göstermek için çalışılmıştır.

Bu araştırmada uygulanan hipoksi protokolleri ve deney modelleri, uyku apnesi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik dağ hastalığı (CMS) gibi bazı hastalıkları, solunan havadaki gaz fraksiyon değişimlerini taklit etmesi yönünden klinik anlamda da önem taşımaktadır. Ayrıca bazı nörolojik hastalıklarda (amyotrofik lateral skleroz; ALS, multiple skleroz; MS gibi) veya spinal kord yaralanması/zedelenmesinde görülen motor sinir fonksiyon kayıplarına neden olan sebeplerin araştırılmasına da katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Solunumun Kontrolü

Solunumun kontrolü, beyin sapındaki solunum merkezinin ritmik solunumu üretmesi ve düzenlemesini, ayrıca daha üst beyin merkezlerinden (beyin sapı) ve sistemik periferik reseptörlerden (örneğin, karotis cisimleri) gelen bilgilerle solunumun ayarlanmasını kapsamaktadır (Dylag AM, 2020; Mitchell GS, 2009). Solunum kontrolündeki amaç, metabolik gereksinimleri karşılayacak yeterli gaz değişimini sağlayarak kan gazlarını, özellikle arteriyel PO_2 'i düzenlemek, asit-baz dengesini sağlamak ve homeostazisi korumaktır (Skow RJ, 2015). Ayrıca her gaz arteriyel kanda kısmen çözünür ve her gazın kısmi basınçları ($PaCO_2$ ve PaO_2) solunumu düzenleyerek uygun seviyelerde tutulur (Fitzgerald RS, 1971). Solunumun düzenlenmesinde solunum kontrol merkezi, santral kemoreseptörler, periferik kemoreseptörler, pulmoner mekanoreseptörler, proprioseptörler ve diğer mekanizmalar rol oynamaktadır.

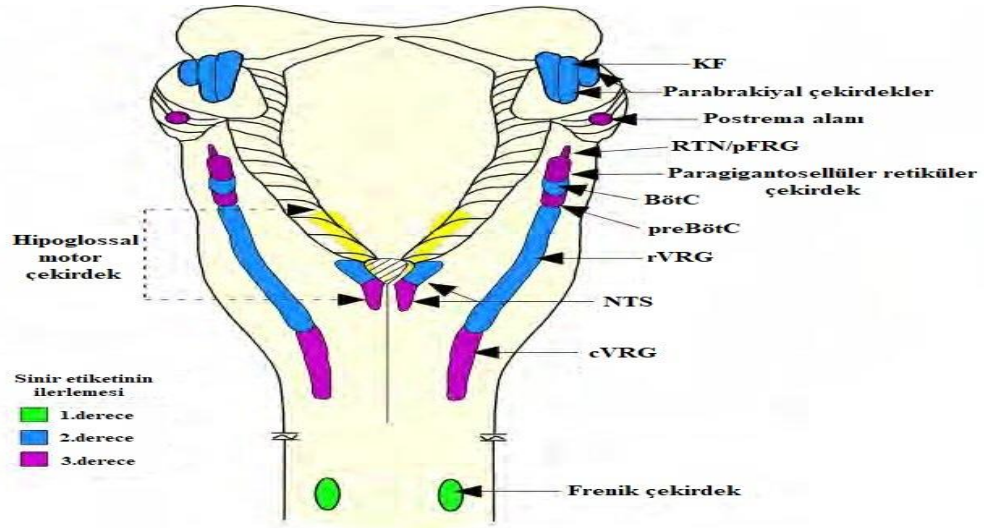


Şekil 1. Solunum sisteminin fonksiyonel organizasyonunu gösteren kapalı döngü modeli (Molkov YI, 2016).

Bu model, **(A)** mekanik ve **(B)** kimyasal olmak üzere iki tür geri besleme mekanizmasını içermektedir. **(A)** Mekanik geri besleme, akciğer şişmesine yanıt veren pulmoner gerilme reseptörlerinden gelen sinyallerle sağlanır. Mekanik geri besleme sinyali, inspirasyon sırasında fonksiyonel rezidüel kapasitenin üzerindeki akciğer hacminin fazlalığı ile tanımlanır ve akciğer hacmi fonksiyonel rezidüel kapasitenin altında olduğunda sıfır olarak kabul edilir. NTS'nin uyarıcı (P(e)) ve engelleyici (P(i)) pompa hücreleri aracılığıyla beyin sapı solunum merkezi model oluşturucusuna iletilen mekanik geri besleme sinyali, post-I nöronu uyarır ve erken-I nöronunu inhibe eder. Inspirasyon sırasında akciğer hacmi arttığından, mekanik geri bildirim inspiratuar fazın ileri düzeyde sonlandırılmasını destekler ve solunum sıklığını artırır. **(B)** Modeldeki kimyasal geri besleme yalnızca merkezi kemoresepsiyonu içerir. Bu sinyal, RTN/pFRG'deki geç-E nöronu dahil olmak üzere RTN'den solunum ağına tonik uyarıcı tahrikin CO₂'ye bağlı artışı yoluyla sağlanır. RTN sürücüsündeki bir artış, rVRG ramp-I nöronunun aktivitesini etkiler ve böylece maksimum akciğer hacmini artıran frenik motor çıkışı yükseltir. Küçük bir ölçüde RTN çıkışı, aynı zamanda solunum sıklığını da modüle eder.

2.2. Solunumun Nöral Merkezleri

Solunum merkezlerinin aktivitesi, çevredeki ve beyindeki çeşitli sensörlerden gelen geri bildirimlere yanıt olarak sürekli olarak değiştirilir. Solunum kaslarını innerve eden motor nöronlar, solunumun ritmik boşalımını sağlar. Bu boşalım, yine beyinden gelen sinirsel kaynaklı uyarılara bağlıdır. Ritmik boşalımlar, arteriyel PO₂, PCO₂ ve H⁺ konsantrasyonundaki değişikliklerle solunumun kimyasal ve kimyasal olmayan denetimini düzenler (Anaizi NH, 2014; Ikeda K, 2016). Solunum sistemi ve solunum modülasyonunu kontrol eden çekirdekler, medulla oblongata ve ponsa bilateral olarak yerleşen nöron topluluklarından oluşmuştur. Solunum ritminden üç ana beyin sapı solunum merkezleri: dorsal lateral ponsa pontin solunum grubu (PRG), medulla oblongatada, nükleus traktus solitarius'un ventrolateralinde lokalize olan dorsal solunum grubu (DRG) ve ventrolateral medullada yer alan ventral solunum grup (VRG) nöronları sorumludur (Şekil 2) (Bolton CF, 2004; Martini FH, 2001).



Şekil 2. Beyin sapı ve servikal omuriliğin solunum nöron havuzları.

Solunum nöronları: **(A)** lateral ve medial parabrakiyal alanlar, Kölliker-Fuse çekirdeği (KF) ve inter trigeminal bölgeler (I5) gibi birkaç alt gruptan oluşan pontin solunum grubunda (PRG); **(B)** dorsal solunum grubunda ve **(C)** retrotrapezoid çekirdek/parafasiyal solunum grubu kompleksi (RTN/pFRG), Bötzingen kompleksi (BötC), preBötzingen kompleksin (preBötC) yanı sıra rostral ve kaudal ventral solunum gruplarından (rVRG, cVRG) oluşan beyin sapı ventral yüzeyine yakın ventral solunum kolonunda (VRC) yer alır. Şekilde renkli olarak belirtilen alanlar, solunum ritminde yer alan bölgelerdir. Frenik sinire enjekte edilen bir viral izleyicinin (tracer) kullanılmasıyla, etiketli (renkli) bölgeler, etiketlemenin zaman içindeki ilerlemesini gösterir (Şekil 2) (Saboisky JP, 2008).

2.2.1. Pons Solunum Grubu (PRG)

Pontin solunum grubu (PRG), pnömotaksik merkez olarak ta bilinen, ponsun rostral üçte birinde bilateral olarak yer alan bir grup solunum nöronudur. Bu nöronal grupta, pnömotaksik ve apnöstik merkezlerinin, ekspiratuar aktivite gösteren nukleus parabrakialis medialis (NPBM), inspiratuar aktivite gösteren nukleus parabrakialis lateralis (NPBL) ve lateral olarak lokalize olan Kölliker-Fuse nukleusları bulunmaktadır (Şekil 2) (Zuperku EJ, 2015; Chamberlin N, 1994). PRG'nin birincil işlevinin, inspirasyondan ekspirasyona yumuşak bir geçiş sağlamak olduğu bilinmektedir (Neubauer JA, 2006). PRG, inspirasyonun sonlandırıldığı noktayı kontrol eder, dolayısıyla solunum derinliğini ve sıklığını belirleyen bir "kapalı" anahtar görevi görür

(Anaizi NH, 2014). Bununla birlikte, medullar nöronların ritmik boşalımları, pontaki nöronlar ve hava yolları ile akciğerlerdeki reseptörlerden vagus yoluyla gelen aferentler tarafından değişikliğe uğratılır. Bu da akciğer şişmesinin yeterliliğini izleyen pulmoner gerilme reseptörlerinden gelen vagal geri bildirimle birlikte PRG, bir nefesin sonlanma noktasını değiştirme işlevi görmektedir. Böylece, PRG'nin aktivasyonu hızlı sık solunuma yol açar ve PRG çıktısının azalması yavaş derin nefeslere yol açar (Neubauer JA, 2006).

2.2.1.1. Pnömotaksik merkez

Pnömotaksik merkez, üst ponsun ön kısmında yer alan ve pontin solunum grubu adı verilen bir nöron topluluğudur. “Pnömotaksik merkez” kavramı ilk olarak 1923 yılında Lumsden tarafından, ponsun transeksiyonundan sonra vagotomize edilmiş hayvanlarda bir öpneik solunum modelinin apnöstik bir modele dönüştürülmesini açıklamak için öne sürülmüştür (Lumsden T, 1923). Grubun kesin işlevi bilinmemekle birlikte, dorsal medullar nöronların aktivitesini inhibe ederek inspirasyonu sonlandırır ve apnöstik merkez üzerinde inhibe edici etki göstererek solunum hızının ve derinliğinin belirlenmesini kontrol eder (Mitchell RA, 1975; Poon CS, 2014). Pnömotaksik merkezin haraplanması durumunda, solunum yavaşlar ve soluk hacminde artış görülür (Gautier H, 1975).

2.2.1.2. Apnöstik merkez

Ponsun alt kısmında bulunan apnöstik merkez, uzun ve derin inspirasyonun meydana gelmesi için sinyaller gönderen nöronal hücre grubunu temsil eder. İnspiratuar nöronların kapanmasını önleyerek inspirasyon merkezi üzerinde uyarıcı bir etkiye sahiptir, böylece inspirasyonu uzatır. Genel olarak solunum yoğunluğunu kontrol eder ve maksimum inspirasyon derinliğinde pulmoner kasların gerilme reseptörleri tarafından veya pnömotaksik merkezden gelen sinyallerle inhibe edilir. Böylelikle, apnöstik merkez ve pnömotaksik merkez ritmik bir solunum döngüsü sağlamak üzere koordinasyon içinde işlev görürler (Neubauer JA, 2006).

2.2.2. Ventral Solunum Grubu (VRG)

Ventral respiratuar grup (VRG), nükleus ambiguous, nükleus retroambigualis, pre-Bötzing ve Bötzing komplekslerini içeren, beyin sapı solunum nöronlarının en

büyük hücre popülasyonunu temsil eder (Ellenberger HH, 1990a). Bu hücre grubu, diğer beyin sapı nöronlarına yansıyan veya solunum motor nöronlarına projeksiyonlarla premotor nöronlar olarak işlev gören hem ekspiratuar hem de inspiratuar nöronları içerir. Ekspiratuar ve inspiratuar nöronlar, VRG'nin ayrı bölgelerinde lokalizedir, ekspiratuar nöronlar kaudal ve rostral VRG'de, inspiratuar nöronlar ise VRG'nin ara bölgesinde bulunur (Horner RL, 2016) ve bu grubun anatomik yerleşimi Şekil 2'de gösterilmiştir.

2.2.2.1. Bötzinger Kompleksi (BötC)

Botzinger kompleksi (BotC), retrofasiyal çekirdeğin yakınında bir grup ekspiratuar nöronudur (Otake K, 1987; Kalia M, 1979). Burada yer alan hücre grupları, esas olarak ekspresyon nöronları (E-2 fazı sırasında aktif olan aug-E veya E-AUG nöronları) olmak üzere inspirasyon nöronlarını (post-I veya E-DEC nöronları) da kapsamaktadır (Lindsey BG, 2012; Richter DW, 1996, 2001; Smith JC, 2007, 2013; Rybak IA, 2008; Balis UJ, 1994). Ancak yapılan elektrofizyolojik ve histolojik çalışmalar, bu nöron grubunun doğada inhibitör olduğunu, medüller ve spinal solunum nöronlarına yaygın aksonal projeksiyonlara sahip olduğunu göstermiştir (Song G, 1995). BotC'nin elektriksel ve kimyasal stimülasyonu, güçlü bir inspirasyon inhibisyonu ile sonuçlanmıştır (Bongianni F, 1988). Kedide bu yapının tek taraflı fokal soğuk bloğu, ekspiratuar süresinin kısalmasına ve solunum hızının artmasına neden olmuştur (Budzinska K, 1985). Bu bulgular, BotC'nin solunum ritminin oluşumunda kritik öneme sahip olabileceğini (solunum ritminin oluşumu başlıklı bölümde anlatılacak) düşündürmektedir.

2.2.2.2. preBötzinger Kompleksi (preBötC)

preBötC, ventral solunum grubundaki bir internöronlar kümesidir. Medulla oblongatada bilateral olarak nükleus ambiguus ile lateral retiküler nükleus arasında yer alır. Buradaki nöronların ritmik olarak deşarj yaptıkları ve pace-maker özelliği taşıdığı gösterilmiştir (Morgado-Valle C, 2010). PreBötC'nin memelilerde solunum ritminin oluşması için gerekli olduğu kanıtlanmıştır (Smith J, 1991; Forster HV, 2006).

İnspiratuar nöronların kritik popülasyonları preBötC'de yoğunlaşmıştır ve esas olarak ritmojenik uyarıcı pre-I/I ve erken-I nöronları içerir (Molkov YI, 2016; Lindsey BG, 2012; Richter DW, 1996; Smith JC, 2007, 2013). Ventral solunum grubunun rostral

kısımında yer alan pre-Bötzinger kompleksi alanında patlama aktivitesine sahip ritim üreten nöronlar vardır. Pre-Bötzinger kompleksin "adacığı", ayrıca cerrahi prosedürlerinden ve inhibitör reseptörlerin bloke edilmesinden sonra ritmik olarak aktif kalırlar (Ghali MGZ, 2019). Bu alandaki sinaptik iletim süreçlerinin yok edilmesi veya bozulması, solunum aktivitesini tamamen durdurur. Bu bağlamda, solunum merkezinin ritmik aktivitesinin bu alandaki nöronların aktivitesine bağımlılığı sorunu (kalp pili ve hibrit hipotezler) sıklıkla tartışılmaktadır (Johnson SM, 2001; Rekling JC, 1998). Bununla birlikte, kalp pili nöronları, afferent etkilere karşı zayıf bir şekilde hassastır ve kendilerine gelen impulslardan bağımsız olarak genellikle bir ritim oluşturur (Cohen MI, 1979; Jodkowski J, 1994; Morrison SF, 1994; Wang W, 1993; St. John WM, 1998).

2.2.2.3. Rostral VRG (rVRG)

İnspiratuar nöronların çoğunluğunu ve post-inspiratuar nöronların daha az bir oranını içeren rostral VRG (rVRG) çekirdeği, genel olarak rostral nükleus ambigu's'un kaudal kenarında yer almaktadır (Ezure K, 1988; Zheng Y, 1991; Dobbins EG, 1994). rVRG, Kolliker-Fuse çekirdek (KF), RTN, postrema alanı ve NTS'den ipsilateral ve bilateral uzantılar ile VRG'deki tüm çekirdeklerden bilateral uzantılar almaktadır (Ellenberger HH, 1990a; Zheng Y, 1998). rVRG'de yer alan premotor inspiratuar nöronlar (ramp-I veya I-AUG) esas olarak inspiratuar düzenleme gösterir (Rybak IA, 2008; Balis UJ, 1994; Smith JC, 2007).

2.2.2.4. Kaudal VRG (cVRG)

VRG'nin en kaudal kısmı olan cVRG, kabaca retro-ambiguus çekirdeğine karşılık gelir (Ellenberger, HH, 1990a). Solunumla ilgili bu medüller bölgede, bulbospinal ekspiratuar nöronlar (premotor nöronlar), diğer ekspiratuar ve respiratuar olmayan nöron tipleri bulunmaktadır (Cinelli E, 2020; Ellenberger HH, 1990b; Iscoe S, 1998). cVRG'nin ekspiratuar nöronlarının çoğu, ana uyarıcı sürücü girdilerini daha rostral ve henüz tanımlanmamış bölgelerden alan bulbospinal nöronlardır (Bongianni F, 2005).

Spinal uzantılar öksürme refleksi gibi fonksiyonel davranışlar ile ilişkili ekspirasyona aracılık etmektedir (Poliacek I, 2007; Bongianni F, 1998, Shannon R, 2000). Buna karşılık, uyarıcı amino asit (excitatory amino acid veya EAA) reseptör agonistlerinin mikroenjeksiyonları yoluyla cVRG'de bulunan nöronların aktivasyonu, kedilerde,

sıçanlarda ve tavşanlarda inspiratuar aktivitenin geçici olarak engellenmesine neden olmuştur (Bongianni F, 1994; Bonham AC, 1989; Chitravanshi V, 1999; Bongianni F, 2005). Bu nedenle, kaudal solunum nöronları, solunum ritminin oluşturulması için gerekli olmasalar bile, güçlü bir şekilde aktive edildiğinde solunum modelini değiştirebilirler (Bongianni F, 1994).

2.2.2.5. Retrotrapezoid Çekirdek (RTN)

Retrotrapezoid çekirdek (RTN), facial motor çekirdeğinin altında yer alan hem dorsal hem de ventral solunum gruplarından geriye dönük olarak etiketlenebilen seyrek yüzeysel nöron grubudur (Smith JC, 1989; Dobbins EG, 1994). RTN, VRC'ye güçlü projeksiyonlarla yüksek CO₂ ve pH duyarlılığına sahip nöronlar içerir, böylelikle in vivo olarak CO₂'ye mükemmel bir şekilde yanıt verir. Özellikle, solunum sıklığını, inspiratuar ve ekspiratuar kasların kasılmasını artırarak kan asiditesi veya PCO₂ ile orantılı olarak solunumu sağlar (Guyenet PG, 2019). İlk araştırmacılar bu nöronların, kedinin ventral medüller yüzeyinin önceden tanımlanmış bir kemosenitif bölgesi ile kabaca çakıştığı için, kemosenör bir role sahip olabileceğini tahmin etmişlerdir (Moreira TS, 2020). RTN'nin solunumun kontrolünde önemini gösteren bir dizi çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Mulkey ve arkadaşlarının ilk olarak düşük CO₂ koşullarının, anestezi uygulanmış hayvanlarda frenik sinir aktivitesinin kaybıyla bağlantılı olarak RTN nöronlarının aktivitesini baskıladığını göstermiştir (Mulkey DK, 2004a; Takakura AC, 2006). Ayrıca, RTN'nin seçici lezyonları, solunum aktivitesini tetiklemek için gerekli olan CO₂ eşikliğini arttırmıştır (Souza GM, 2018; Takakura AC, 2008, 2014). Yine, Ondine laneti ile ilişkili bir Phox2b mutasyonunun ekspresyonu ile RTN nöronlarının genetik tükenmesi, hipoventilasyona ve HCVR'nin neredeyse baskılanmasına neden olmuştur (Amiel J, 2009; Dubreuil V, 2009). Nattie ve ekibi, RTN bölgesini yapay olarak asitleştirerek sıçanlarda ventilasyonda güvenilir, ancak mütevazı artışlar üretebildiler (Nattie E, 2002).

Gerçekten de, yetişkin sıçan ve kedide in vivo olarak RTN bölgesinin uyarılması, inhibisyonu veya asitlenmesi, solunum ağına CO₂ tarafından düzenlenen uyarıcı bir tahrik sağlayan nöronları içerdiği fikriyle tutarlı sonuçlar üretmiştir (Feldman JL, 2003).

2.2.3. Dorsal Solunum Grubu (DRG)

Dorsal solunum grubu (DRG), solunumun kontrolünde, inspirasyonu başlatan (inhalasyon) en temel role sahiptir. DRG, medulla oblongatanın dorsomedial bölgesinde bilateral olarak, NTS'de lokalize olan inspirasyon nöronlarından oluşur. Vagus ve glossofaringeal sinirler yoluyla periferik kemoreseptörlerden ve diğer reseptör tiplerinden girdi alır (Guyton ve Hall, 2013; 2011; Saladin K, 2011; Chaitow L, 2014). Esas olarak, DRG nöronları birkaç saniyede bir kendiliğinden (spontan olarak) ortaya çıkan bir aktivite döngüsü ile solunumun temel ritmini oluşturur. Nöronlar, diyafragmanın motor sinirlerine ve dış interkostal kaslara impulsları gönderir. Bu impulslar, inspiratuar kasları uyararak inspiratuar hareketler üretir ve temel solunum ritmin düzenler (Saether K, 1987).

2.2.3.1. Nükleus traktus solitarius (NTS)

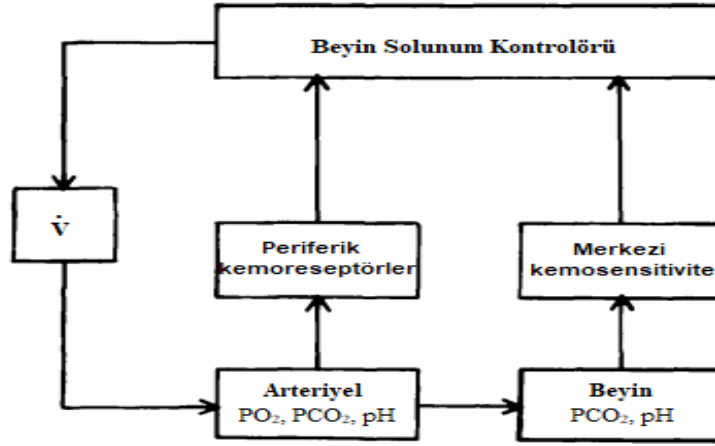
NTS bölgesi, dorsal medulla oblongata ve kaudal ponsta bulunur. NTS nöronları, morfoloji, elektrofizyoloji, aksiyon potansiyelleri, iyon kanalları ve nörotransmitterlerdeki değişiklikler dahil olmak üzere olgun formlarına ulaşmadan önce değişen spesifik özelliklere sahiptir (Putnam RW, 2005; Onai T, 1987). Kaudal NTS'nin esas olarak solunum fonksiyonunu modüle etmede rol oynadığı, buna karşın rostral NTS'nin esas olarak kardiyovasküler ve tat alma fonksiyonunu modüle etmede yer aldığı bilinmektedir (Coates EL, 1993; Nattie E, 2002; Lawrence AJ, 1996; Ambalavanar R, 1998). Spesifik olarak, NTS'de, rostral bölge fokal olarak asitlendiğinde ventilasyonda küçük bir artış olduğu ve NTS'nin kaudal bölgesi fokal olarak asitlendiğinde ise ventilasyonda büyük bir artış olduğu bulunmuştur (Nattie E, 2002). NTS nöronlarının merkezi kemosensitiviteye dahil olduğu ve akut hiperkapniye yanıt verdiği bilinmektedir (Dean JB, 1989, 1990). Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu yenidoğan sıçanlarda yapılmıştır, ancak yetişkin sıçanlarda ise sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalar, yalnızca NTS nöronlarının hiperkapniye ateşlenme hızı yanıtına bakmışlardır. Bu nedenle, neonatal sıçanlardan alınan NTS nöronlarının kemosensitif tepkisine ilişkin önceki çalışmaların yetişkin sıçanlardan alınan NTS nöronları ile ne kadar temsili olduğu açık değildir (Dean JB, 1989, 1990). Ek olarak, NTS nöronları, olgun yetişkin formlarına ulaşmadan önce hem glutamaterjik hem de GABAerjik akımlar dahil olmak üzere nörotransmitter akımlarında değişikliklere uğrar (Kawai Y, 2000). NTS nöronlarının, yerel devredeki aktivitenin bir göstergesi olarak

kabul edilen, gelişimin erken bir aşamasında hem spontan glutamaterjik hem de GABAerjik akımlar sergiledikleri bulunmuştur. Nöronlar farklılaşıp olgunlaştıkça, ya kendiliğinden uyarıcı ya da engelleyici akım sergilerler (Kawai Y, 2000). Glutamat, kronik hipoksi tarafından indüklenen plastisite ile ilişkilendirilmiştir. NMDA reseptörleri, MK-801'in (bir NMDA reseptör antagonisti) sistemik uygulaması ile bloke edildiğinde, kronik hipoksi sırasında HVR'nin elimine edildiği bulunmuştur (Reid SG, 2005). Kronik hipoksili yetişkin sıçanların NTS'sine MK-801 mikroenjekte edildiğinde, akut hipoksiye solunum yanıtında (HVR) bir azalma olmuştur, ancak hiperkapnik solunum yanıtı (HCVR) üzerinde hiçbir etki görülmemiştir. Bu nedenle, NTS'de NMDA reseptörü glutamatın hipoksiye solunum yanıtı için önemli olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, NTS'de rol oynayabilecek diğer nörotransmitter ve nöropeptitler, karotis cisimden salınanları içermektedir. Genel olarak karotis cismin glomus hücrelerinin, NTS nöronlarına çıktı gönderdiği bilinmektedir (Finley JC, 1992). Ayrıca, karotis sinüs sinirinin, NTS'deki iki tip nörona yansıdığı ve bu nöronların, ventilasyonu doğrudan veya dolaylı olarak modüle etmek için frenik motor sinire giden üç yoldan birini alabildiği düşünülmektedir (Finley JC, 1992). Bu yolların tümü nihayetinde omuriliğin servikal bölgesinde bulunan frenik motor sinire yansır. Frenik motor sinir daha sonra ventilasyonu modüle etmek için ana solunum kasına, diyaframa projeksiyon yapar (Dobbins EG, 1994). Bu nedenle, NTS nöronlarının değişimi, P maddesinin bağlanması içerebilen kronik hipoksiye adapte edilmiş hayvanlarda hem hipoksiye hem de hiperkapniye verilen solunum yanıtındaki değişikliklere aracılık edebilir. Glomus hücrelerinin hipoksiyi algıladığı ve karotis sinüs sinirini aktive ederek aksiyon potansiyellerinin afferent sinir boyunca gönderilmesine neden olduğu ve bu sinirin daha sonra kaudal NTS'de sonlandığı bilinmektedir (Finley JC, 1992). Ek olarak, NTS'deki adenosin 2A reseptörlerinin sempatik refleksleri azalttığı bildirilmektedir ancak solunum kontrolündeki rolleri belirlenmemiştir (Minic Z, 2015).

2.3. Solunum düzenlemesinin kemoreseptör mekanizmaları

Vücut sıvılarındaki oksijen, karbon dioksit ve hidrojen iyonlarının seviyelerindeki değişikliklere yanıt olarak solunum ve dolaşımın ayarlanmasına, periferik ve merkezi olarak yerleştirilmiş iki farklı kemoreseptif element aracılık eder (Şekil 3). Merkezi kemosensitif yapılar, bu reseptörleri besleyen parasempatik ve sempatik sinirlerdeki deşarjları değiştirerek periferik kemoreseptör yanıtlarını değiştirebilir ve bu tür

modifikasyonlar, hafif hipokside solunumsal yanıtsızlığa katkıda bulunan bir faktör olabilir (O'Regan RG, 1982; Guyenet PG, 2014).



Şekil 3. Vücut sıvılarındaki PO₂, PCO₂ ve pH değişikliklerine yanıt olarak ventilasyon ayarlamalarından sorumlu kemosensitif elementleri gösteren diyagram.

Şekilde gösterildiği gibi, solunumun kimyasal kontrolünün mevcut görünümü, farklı uyarın-tepki özelliklerine sahip iki ayrı kemosensitif alanın varlığını öngörmektedir (Şekil 3). Bununla birlikte, bu iki kemosensitif alan birbirinden bağımsız hareket etmez ve bu nedenle ayrı ayrı görülemez. Bu nedenle, merkezi kemosensitif yapıların nöral yollarla periferik kemosensitiviteyi değiştirebileceğine ve bunun tersi olduğuna dair kanıtlar vardır. V, ventilasyon (O'Regan RG, 1982).

2.3.1. Merkezi kemosensitivite

Solunum sisteminin kontrolü için özellikle önemli olan, medulla oblongata'nın ventral yüzeyinde, yüzeyinin altında bulunan merkezi veya medüller kemosensitivite merkezleridir.

Bu bölgedeki kemosensitif hücreler, solunum merkezinin çekirdeğine yönlendirilen impulsları artırır, PCO₂'deki bir artışa ve ayrıca kan ve beyin sıvılarındaki pH değiştiğinde yanıt verir, böylece akciğer ventilasyonunu değiştirir (Şekil 3) (Leusen IR, 1983; Loeschcke HH, 1973; Mitchell RA, 1970). Varsayılan merkezi kemosensitif nöronlar çoğunlukla yenidoğan sıçanlarda, nükleus traktus solitarius (NTS), ventrolateral medulla (VLM), retrotrapezoid çekirdek (RTN), medüller rafe, pre-Bötzingler bölge, beyin sapı ve locus coeruleus (LC) dahil olmak üzere çeşitli lokalize bölgelerde incelenmiştir (Dean JB, 1989; Conrad SC, 2008; Wellner-Kienitz MC, 1998; Mulkey DK, 2004a; Richerson GB, 1995; Solomon IC, 2000; Oyamada Y, 1998).

Bununla birlikte, sınırlı çalışmalarla olsa bile yetişkin sıçanlarda da araştırılmıştır (Dean JB, 1989, 1990; Mulkey DK, 2004b). Genel olarak, kemosensitif nöronların uyarılması, kanda veya beyin omurilik sıvısında değil, beyin hücre dışı sıvısında pH artışına neden olur. PCO_2 ve pH, merkezi kemoreseptörler için bağımsız uyaranlara atfedilebilir, ancak bu uyaranların moleküler etki mekanizmaları hala tam olarak anlaşılmamıştır (Eldridge FL, 1985). Genel olarak merkezi kemoreseptörlerin karbondioksit seviyesindeki değişimin kendisinden etkilenmediği, ancak buna eşlik eden pH'daki kaymalardan etkilendiği kabul edilir, çünkü kan-beyin bariyeri nedeniyle reseptörler tarafından kaydedilen hidrojen iyonlarının konsantrasyonu arteriyel pH'da değil arteriyel PCO_2 durumuna bağlıdır. PCO_2 'deki bir artış, CO_2 'nin beyindeki kan damarlarından beyin omurilik sıvısına difüzyonunu hızlandırır ve böylece hidrojen iyonlarını serbest bırakır. İnterstisyel pH'daki kayma, karbon dioksitin medüller kemoreseptörler üzerindeki etki mekanizmasında en büyük rolü oynar (Gourine AV, 2005a; Loeschcke HH, 1973). Arteriyel kandaki PCO_2 seviyesindeki bir artış, serebral damarların genişlemesine ve bunun sonucunda kan akışında bir artışa yol açar. Merkezi kemoreseptörler için iç gaz ortamındaki değişikliklere bir yanıtın ortaya çıkma süresi, periferik olanlardan daha uzundur. Bu, CO_2 'nin kandan reseptörlere difüze olması ihtiyacından kaynaklanmaktadır. Medüller kemoreseptörlerin, hiperkapni ve asidozda solunum merkezi üzerinde ana etkiye sahip olduğu, bu koşullar altında inspiratuar aktivitesini arttırdığı ve pulmoner ventilasyonu arttırdığı iddia edilebilir.

2.3.2. Periferik kemoreseptörler

Arteriyel kanın gaz bileşimindeki bir değişiklik, karotis cisimlerinde ve aort cisimlerinde bulunan periferik kemoreseptörlerin uyarılmasına yol açar (Nattie E, 2006a). Medüller kemoreseptörlerden farklı olarak, periferik kemoreseptörler düşük PaO_2 'ye karşı oldukça hassastır ve onlardan gelen uyarıların artması, pulmoner ventilasyonda refleks artışına neden olur (Şekil 3) (Somers VK, 1991; Nattie E, 2006b). Ayrıca, karotis cisimlerinin kemoreseptörlerinin rolü, hiperkapni, hipoksi ve pH değişikliklerine yanıt verdikleri için önemlidir. Ancak aort cisimlerinin ventilasyonun düzenlenmesine katkısı minimaldir. Ortak karotid arterin çatallanma alanındaki konumu nedeniyle, karotid cisimden kan akışı oldukça yoğundur ve reseptörler sadece PO_2 'deki azalmaya değil, aynı zamanda anemi ile azalan kandaki oksijen konsantrasyonuna da duyarlıdır (Santiago TV, 1975). Periferik kemoreseptörler, solunum merkezini sistemik

hipoksi hakkında bilgilendirerek vücudu sonuçlarından korur. Bunların çıkarılması veya denervasyonu, solunan gaz karışımında PO_2 'de bir azalma ile pulmoner ventilasyondan yanıt eksikliğine yol açar. Arteriyel kandaki normal oksijen seviyelerinde, karotis kemoreseptörlerinin küçük bir aktivitesi de kaydedilir, ancak istirahat halindeki sağlıklı insanlar için solunumun düzenlenmesine bu katkı önemsizdir (Comroe JH Jr, 1938; Donnelly DF, 1997). İşlevsel olarak, periferik kemoreseptörler, duyarlılığı arteriyel kandaki pH ve PCO_2 'deki değişikliklerden etkilenen hipoksi dedektörleri olarak kabul edilebilir ve sabit bir karbondioksit seviyesinde oksijen içeriğinde bir azalma, ventilasyonda hiperbolik bir artışa yol açar veya arteriyel kandaki pH seviyesi dedektörleri olarak duyarlılığı hipoksi ile artar (Duffin J, 2011). Ancak hipoksi, periferik kemoreseptörler nedeniyle ventilasyonda bir artışa neden olmasına rağmen, hidrojen iyonları bunlar üzerinde ana etkiye sahiptir. Çalışmalar, PCO_2 değeri periferik kemoreseptörlerin duyarlılık eşiğinin altında kalırsa, hipoksi sırasında ventilasyonda gözle görülür bir artışın meydana gelmediğini göstermektedir (Rapanos T, 1997). Aynı zamanda, hiperoksi, periferik kemoreseptörlerin pH seviyesine duyarlılığında önemli değişikliklere neden olmaz (Ainslie PN, 2009). Periferik kemoreseptörlerin hiperkapniye yanıt olarak ventilasyonu değiştirmedeki rolünün çok büyük olmamasına rağmen, içlerindeki reaksiyon hızı medüller olanlardan daha yüksektir, bu da $PaCO_2$ seviyesindeki keskin sapmalara daha etkili bir şekilde yanıt vermeyi mümkün kılar.

2.4. Frenik motor nöronlar

Frenik motor nöronlar, aksonları diyaframı innerve eden frenik sinirlere birleşen spinal röle hücreleridir. Bunlar, bulbar solunum merkezlerinden inspiratuar tahriki alan ve nöromüsküler diyafram nöromüsküler kavşaklarına (NMJ) ileten alt motor nöronlardır (Vandeweerde JM, 2018). Frenik afferent nöronların aktivasyonu, sempatik nöral çıkış ve arter kan basıncındaki artışlar, frenik motonöronların kısa gecikmeli inhibisyonu, ventilasyondaki artışlar ve interkostal motor çıkışındaki azalmalar dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik tepkileri tetikler (Offner B, 1992; Hussain SN, 1991; Gill PK, 1963; Marlot D, 1987; Revelette WR, 1988; De Troyer 1998). Frenik motor nöronlar, orta servikal omurga boyunca uzanan, her bir hemikord için bir tane olmak üzere iki motor sütun halinde yapılandırılmıştır. Frenik hücrelerin topografik dağılımı rastgele değildir. Diyaframın sternal kısmını innerve eden motor nöronlar, frenik motor havuzun kranial kısmında (C3) daha yoğun olarak dağılırken, krural kısmını innerve eden motor

nöronlar (C5) daha kaudal olarak yerleşiktir (Laskowski MB, 1987). Buna rağmen, bugüne kadar yapılan çalışmalar, frenik sinire yol açan servikal segmentlerle ilgili olarak türler arası değişkenlik gösterebileceği kanıtlanmıştır. Örneğin, kadavralarda yapılan bir çalışmada, orta servikal omurilikte çoklu frenik sinir kökçükleri paternlerini bulmuştur (Mendelsohn AH, 2011). Olguların %22'sinde frenik sinir C3, C4 ve C5 kökçüklerinden çıkmıştır (Mendelsohn AH, 2011). Sıçanlarda, frenik sinirin tipik olarak C3-C6'dan, köpeklerde ise C5-7'den çıktığı tarif edilmiştir (Goshgarian HG, 1981; Gottschall J, 1981; Brichant JF, 1997). Birden fazla araştırmacı, frenik patern oluşumunun altında yatan yerel mekanizmalara ışık tutmak amacıyla frenik motornöronları incelemiştir. Ghali ve ekibi, frenik patern oluşumunu şekillendirmede lokal intraspinal inhibitör mekanizmaların önemli bir rolünün varlığını göstermiştir (Ghali MGZ, 2018). Solunum motor nöronunun hayatta kalması, yeterli ventilasyonun ve hava yolu açıklığının sürdürülmesi, mekanik ventilasyona bağımlılığın ve solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi için kritik öneme sahiptir (Seven YB, 2019). Adenozin reseptörleri, nöroproteksiyonu teşvik etmek için terapötik müdahaleler için potansiyel hedefler olarak ortaya çıkmaktadır. Örneğin, adenosin 2A (A_{2A}) reseptör antagonizması, in vitro embriyonik motor nöronların eksitotoksik ölümünü yavaşlatır ve in vivo belirli zorluklar karşısında nöroprotektif ve anti-inflamatuvar etkiler ortaya çıkarır (Mojsilovic-Petrovic J, 2006; Melani A, 2006; Yu L, 2008; Orr AG, 2018). A_{2A} reseptörleri, bazı MSS nöron popülasyonlarında ölüme katkıda bulunabilse de, frenik motor nöron hücre ölümündeki rolleri bilinmemektedir.

2.5. Solunumun Nöromodülasyonu

Solunum kontrol sistemi, klasik nörotransmitterlerden ve nöromodülatörlerden etkilenir (Moss IR, 1986). Nöromodülasyon, belirli bir nöronun çeşitli nöron popülasyonlarını düzenlemek için bir veya daha fazla kimyasal kullandığı fizyolojik süreçtir. Nöromodülatör olarak bilinen nöroaktif maddeler, geniş, uzun süreli bir sinyal indükleyen ikinci bir haberci sinyalleşme kaskadı başlatmak için tipik olarak metabotropik, G-proteinine bağlı reseptörlere bağlanır. Bu modülasyon yüzlerce milisaniyeden birkaç dakikaya kadar sürebilir (Moreira TS, 2020). Nöromodülatörlerin, içsel ateşleme aktivitesini değiştirmek, sinaptik etkinliği değiştirmek, patlama aktivitesini arttırmak, voltaja bağlı akımları arttırmak veya azaltmak ve sinaptik bağlantının yeniden yapılandırılması gibi etkileri mevcuttur. Endojen olarak salınan

nöromodülatörler, solunum ağı üzerinde sürekli uyarıcı ve engelleyici etkiler sağlar (Doi A, 2008). Nöromodülasyon, tüm entegrasyon seviyelerinde meydana gelir. Aynı nöronal ağlar, hem yerel olarak (örn, pre-BötC gibi solunum ritmi üreten alanlar) hem de uzak çekirdeklerden (çevresindeki birçok alandan) salınan çoklu modülatörlerden girdiler alır. Bu çoklu alanlar, kısmen aynı nöronlar tarafından salınan birden fazla nöromodülatör içerir. Böylelikle solunum kontrolünün tüm parametreleri, çoklu nöromodülatörler tarafından kontrol edilir. Yine de aynı modülatör, kısmen aynı nöronlardaki farklı reseptörler üzerinde hareket ederek solunum aktivitesi üzerinde farklı etkiler de gösterebilir (Doi A, 2008). Asetilkolin (ACh), norepinefrin (NE), ATP, adenosin, P maddesi, serotonin (5-HT), cholecystokinin (CCK), leptin, oreksin ve histaminin gibi etkilerini doğrudan veya diğer nöroaktif maddeler aracılığıyla dolaylı olarak yaparak solunum aktivitesinin sıklığını, düzenliliğini ve genliğini etkileyebilen bir dizi nöromodülatör bilinmektedir (Ito HT, 2008; Moss IR, 1986). Bugüne kadar, bu nöromodülatör ile yapılan çalışmaların çoğu, kronik hipoksi tarafından indüklenen O₂'deki değişikliklere verilen yanıtlar üzerindeki etkisine odaklanmıştır.

2.6. Solunum Sisteminde Plastisite

Solunum plastisitesi, yapısal veya fonksiyonel değişiklikleri içerebilen, önceki deneyimlere dayalı kalıcı değişiklikler olarak tanımlanan solunum kontrol devresinin temel bir özelliğidir (Mitchell GS, 2003).

Solunum plastisitesi genellikle, karotis cisimleri, medulla içindeki entegrasyon, ritm üreten bölgeler ve solunum kaslarını innerve eden motor havuzları dahil olmak üzere solunum devresi içindeki herhangi bir noktada meydana gelebilmektedir (Mitchell GS, 2003). Solunum plastisitesi hipoksi, hiperkapni, egzersiz, yaralanma ve stres gibi çeşitli uyarılar ile indüklenebilir (Powell FL, 1998; Mitchell GS, 2003). Örneğin, hipoksiye kronik maruz kalma, solunum kontrol sistemindeki farklı bölgelerdeki çoklu hücresel sinaptik mekanizmaların bir sonucu olarak akut hipoksik solunum yanıtını değiştirir (Powell FL, 1998). Solunum plastisitesi genellikle nispeten yavaş başlangıç ve uyarının çıkarılmasından sonra geçici olarak devam edilmesiyle yeterli solunumu sürdürmek için kritik olduğu düşünülmektedir (Bavis RW, 2007; Fuller DD, 2017; Mitchell GS, 2003). Hipoksik bir uyarının, uyarı sona erdikten sonra solunumu değiştirme potansiyeli, hipoksiye solunum yanıtını etkileyen çeşitli faktörlere (olgunlaşma, tür farklılıkları,

maruziyet derecesi ve süresi, vb.) bağlı gibi görünmektedir (Powell FL, 1998; Eldridge FL, 1986). Bunun kanıtı olarak, plastisitenin en belirgin olduğu belirli gelişim dönemleri olabilir. Örneğin, erken doğum sonrası kronik aralıklı hipoksi, yetişkin sıçanlarda hipoksik solunum yanıtlarını ve uzun süreli frenik fasilitasyonu değiştirir (Reeves SR, 2006). Yüksekliğe bağlı hipoksiye kronik olarak maruz kalan sağlıklı bireyler, azalmış hiperkapnik ve hipoksik solunum tepkileri gösterirler (Weil JV, 1971). Akut şiddetli hipoksi ile karakterize rahatsızlıkları olan hastaların hipoksik uyarılara karşı künt solunum yanıtlarına sahip olabileceğini gösteren bazı kanıtlar mevcuttur (Osana S, 1999; Kikuchi Y, 1994; Hida W, 1999). Bununla birlikte, hastalıkla ilgili eksikliklerin önceden var olan bir doğal özelliği temsil edip etmediği veya nöral plastisitenin bir sonucu olarak ortaya çıkıp çıkmadığı açıklığa kavuşturulmamıştır. Solunum sinirlerinin plastisitesinin varlığı ve altında yatan potansiyel mekanizmalar hayvanlarda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Hayvan verileri, gelişmekte olan beyin hipoksisinde solunum ve solunum dışı sinir ağlarında uzun süreli nöroplastisiteyi (hem uyarıcı hem de engelleyici) indükleyebileceğini ortaya koymuştur (Gozal D, 2001). Solunum plastisitesinin en iyi çalışılmış modeli, akut aralıklı hipoksi (AAH) tarafından indüklenen frenik patlama genliğinde uzun süreli bir artışı olan frenik uzun süreli fasilitasyondur (pLTF). pLTF, servikal omurilikteki frenik motor nöronlarda veya çevresinde meydana gelmektedir (Baker-Herman TL, 2004; Dale EA, 2017; Devinney MJ, 2015). Ek olarak, solunum plastisitesi Q ve S yolağı olmak üzere en az iki farklı hücrel sinyal yolağı tarafından indüklenir (Dale-Nagle EA, 2010). Q yolağı serotoninine bağımlıdır ve orta düzeyde akut aralıklı hipoksi (PaO_2 35-45 mmHg) tarafından indüklenirken, S yolağı ise adenosin reseptörlerinin aktivasyonunu içerir ve şiddetli akut aralıklı hipoksi (PaO_2 25-35 mmHg) tarafından indüklenir (Nichols NL, 2012). Q ve S yolağı plastisitesinin hücrel mekanizmaları farklıdır, ancak frenik motor çıktısının kalıcı fasilitasyonunu benzer şekilde uyandırır (Turner S, 2018). Bununla birlikte, akut aralıklı hipoksiden sonra uzun süreli frenik motor çıkışına yol açan mekanizmaların, frenik motor nöronlardaki glutamat reseptörlerinin fosforilasyonunu içerdiği düşünülmektedir (Turner S, 2018). Bu hipotezi desteklemek için birçok rapor, bir NMDA reseptör antagonisinin, orta düzeyde akut aralıklı hipoksiden sonra pLTF gelişimini önlediğini göstermiştir (McGuire M, 2005, 2008). Diğer benzeri çalışma sonucu, S yolağının aralıklı adenosin reseptör agonisti ile uyarılmasından sonra NMDA reseptör antagonizmi, pLTF gelişimini inhibe ettiği, bu da Q ve S yolağı ile uyarılmış

plastisitenin, NMDA reseptörlerinin plastisitesin ortaya çıkarmak için birleştiğini düşündürmektedir (Golder FJ, 2009). Solunum plastisitesinin oluşumunda S yolağı tarafından indüklenen kronik sürekli hipoksinin altında yatan karmaşık moleküler mekanizmaların olası rolünü araştıran çalışmalar hala yetersizdir.

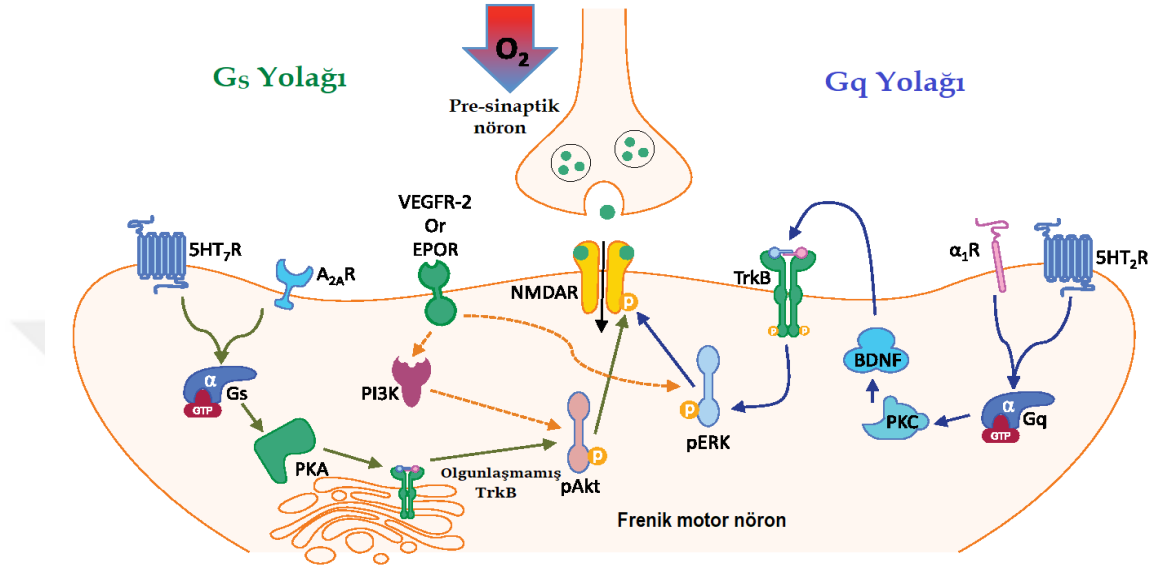
2.6.1. Q Yolağı

pMF'ye giden "Q yolağına" metabotropik serotonin 2 reseptörünün (5-HT₂) aktivasyonu aracılık eder. Adını 5-HT₂ reseptörleri ile ilişkili Gq proteinlerinden alır. Epizodik serotonin salınımı ve 5-HT₂ aktivasyonunun, AAH olmadan pMF'yi ortaya çıkarmak için gerekli ve yeterli olduğu gösterilmiştir. Aslında, serotonin ile indüklenen pMF'nin model duyarlılığı, AAH ile indüklenen pMF'ye çok benzer (MacFarlane PM, 2009). Bu nedenle, AAH ile indüklenen LTF'nin ağırlıklı olarak Q yolağı tarafından yönlendirildiği kabul görülmektedir (Bockaert J, 2006). Q yolağının mevcut çalışma modeli, tekrarlayan, orta derecede hipoksinin, frenik motor çekirdeğinde serotonin salınımını tetiklemesi ve buna bağlı olarak 5-HT₂ reseptörlerini aktive etmesi ve Gq sinyal kaskadlarını tetiklemesidir (Baker-Herman TL, 2002). Q yolağı ile ilgili pMF sinyal kaskadı, hücre dışı sinyalle düzenlenen mitojenle aktive olan protein (ERK-MAP) kinaz aktivitesini, beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) yeni bir sentezini, yüksek afiniteli reseptörünün (TrkB) aktivasyonunu ve aşağı akış protein kinaz C-teta (PKCθ) aktivasyonunu içerir (Şekil 4) (Wilkerson JER, 2009; Baker-Herman TL, 2004). PKCθ ve pMF arasındaki bağlantı hala belirsizdir, ancak spinal NMDA reseptörlerinin bir blokajı pMF'yi etkili bir şekilde ortadan kaldırdığı için motor nöronlar üzerindeki glutamat reseptörlerinin fosforilasyonunu içerdiği tahmin edilmektedir (McGuire M, 2008; Turner S, 2018).

2.6.2. S Yolağı

S yolağı, Q yolağı tarafından tetiklenen daha hafif AAH'nin aksine şiddetli AAH (PaO₂ 25-35mmHg) tarafından tetiklenir (Nichols NL, 2012). Şiddetli AAH, Gs-proteinine bağlı reseptörler tarafından başlatılan 5-HT₂ reseptörlerinden bağımsız bir yolağı aktive eder (Dale-Nagle EA, 2010). S yolağı, 5HT₇ veya adenosin 2A (A_{2A}) reseptörleri tarafından başlatılır (Hoffman MS, 2011; Nichols NL, 2012). Bu reseptörler tarafından başlatılan Gs sinyalleşme kaskadı, cAMP tarafından aktive edilen değişim proteini (EPAC) yoluyla cAMP sinyalini, AKT aktivasyonu, mTOR sinyali ve olgunlaşmamış

TrkB izoformunun yeni sentezini içermektedir (Fields DP, 2015, 2017; Golder FJ, 2008; Dougherty BJ, 2015; Hoffman MS, 2013). Q yolağında olduğu gibi, S yolağı ile NMDA reseptörleri arasındaki kesin ilişki henüz belirlenmemiştir (Turner S, 2018).



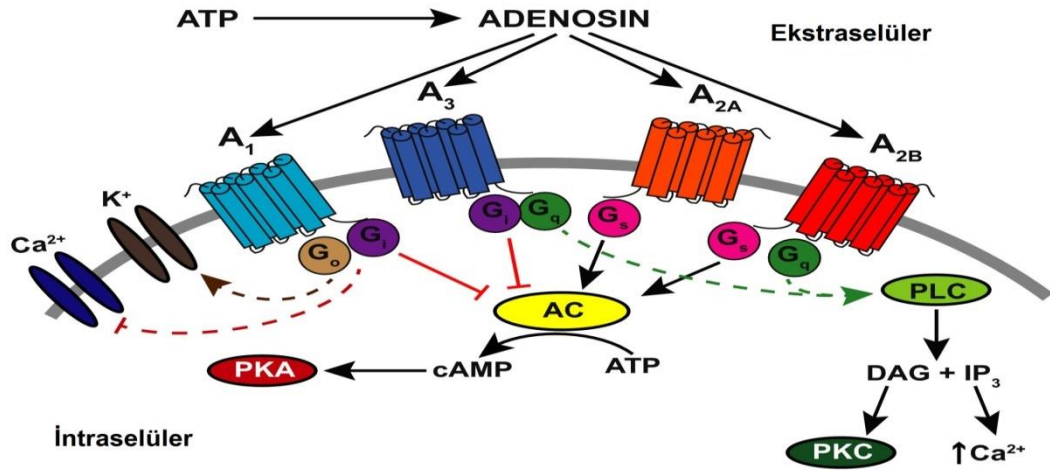
Şekil 4. Hipoksi Tetikli Plastisitenin Hücresel ve Sinaptik Mekanizmaları (Pamenter ME, 2013).

2.6.2.1. Adenozin ve Adenozin Reseptörleri

Adenozin, birçok biyokimyasal süreçte önemli bir rol oynayan purin nükleositidir. Hücre içi metabolik işlevlerine ek olarak, adenosin, plazma zarı yerleşimli adenosin reseptörler ailesini aktive eden bir sinyal molekülüdür. Adenozin, sinir uçlarından düzenli bir salıverme ile veziküllerde depolanmadığı için daha çok bir nöromodülatör olarak kabul edilir. Ayrıca, adenozin seviyeleri hem fizyolojik hem de hipoksi, iskemi ve yaralanma gibi patofizyolojik olaylar sırasında solunumu bir dizi enzimatik adımla sıkı bir şekilde düzenlediği bilinmektedir (Fredholm BB, 1997). Fizyolojik olarak, hücre içi adenozin, ya 5V-nükleotidaz enzimi tarafından adenozin monofosfatın (AMP) defosforilasyonu ile ya da alternatif olarak S-adenosil homosisteinin (SAH) hidrolizi ile üretilir (Zimmermann H, 2000; Deussen A, 1989). Akut hipoksida sitozolik AMP/ATP oranındaki artış, sitozolik ve hücre dışı 5'-nükleotidazları uyarak adenosin seviyelerini yükseltir (Headrick JP, 1990; Itoh R, 1986; Koos BJ, 1997; Lasley RD, 1999) ve yükseltilmiş adenosin seviyeleri, ATP tükenmesini veya artmış ATP dönüşümünü yansıtır gibi görünmektedir (Parkinson FE, 2004). Adenozin üretiminin

yolaklarının nöronlar ve astrositler arasında farklılık gösterdiği de bildirilmiştir. Genel olarak, nöronlar kendi başına adenosin üretirken, astrositler hücre dışı adenin nükleotitlerini adenosine dönüştürür (Parkinson FE, 2004). Spesifik çift yönlü taşıyıcılar (örn, dengeleyici nükleosit taşıyıcı veya ENT), hücre içi ve hücre dışı adenosin konsantrasyonlarını benzer seviyelerde tutar. Bazal koşullar sırasında, adenosin seviyeleri 30-300 nM'dir, ancak bu oran ATP sentezi ile ATP yıkımı arasında bir dengesizliğe neden olan uyarınları takiben yükselebilir. Böylece iskemi veya hipoksi sırasındaki seviyeler 100 kat artabilir (Fredholm BB, 1997; Winn HR, 1981a, 1981b). Genel olarak, adenosin oksijen tüketimini azaltır ve nöroprotektif etkilere sahiptir (ArslanG, 1997). Benzer şekilde, adenosinin hipoksik nöronal hücrelerin in vitro modellerinde de nöroprotektif etkiler göstermiştir (Böcklinger K, 2004; Heftberger V, 2005; Tomaselli B, 2005; Tomaselli B, 2008; zur Nedden S, 2008).

İnsanlarda A_1R , $A_{2A}R$, $A_{2B}R$ ve A_3R dahil olmak üzere, her bir reseptörün farklı farmakolojik özellikler, hücre ve doku dağılımı ve ikincil efektör sinyali sergilediği dört adenosin reseptörü (AR) alt tipi tanımlanmıştır. Bunlar, metabotropik adenosin reseptör ailesi veya P1 purinoseptörleri olarak da bilinmektedir (Fredholm BB, 2001; Varma MR, 2002, Fredholm BB, 2005a). A_1 ve A_3 reseptörleri, G proteinlerinin G_i ailesine bağlanır ve böylece K^+ kanallarını uyarır, geçici voltaja-bağlı Ca^{2+} kanallarını azaltır ve cAMP oluşumunu engeller; A_{2A} reseptörleri G_s ailesinin üyeleriyle eşleşirken, A_{2B} reseptörleri ise G_s , G_q ve G_{12} dahil olmak üzere birçok G proteiniyle etkileşime girer (Şekil 5) (Boison D, 2009). Ek olarak, A_1 , A_{2A} ve A_3 reseptörleri adenosine yüksek afinite gösterirken, A_{2A} adenosin bağlanması için düşük afiniteye sahiptir (Ciruela F, 2010; Kazemi MH, 2017).



Şekil 5. Adenozin reseptörlerinin dört alt tipi ve bunların hücre içi sinyalleri (Van Calker D, 2019).

A_1 reseptörünün uyarımı, genellikle nöronal aktiviteyi bastırır ve tüm klasik nörotransmitterlerin (glutamat, asetilkolin ve serotonin) salınımını verimli bir şekilde kontrol eder, bu da A_1 R'lerin özellikle beyindeki uyarıcı sinir terminallerinde sinaptik nöromodülatör bir rol üstlendiği fikrine yol açar (Dunwiddie TV, 2001; Cunha RA, 2005; Fredholm BB, 2005a; 2005b; Wei CJ, 2010). A_{2A} R'lar, uyarıcı G proteinleriyle birleştikleri, cAMP oluşumunu arttırdıkları ve P-tipi kalsiyum kanalları yoluyla nörotransmitter salınımını arttırdığı kanıtlanmıştır (Gessi S, 2011; Cunha RA, 2001). Adenozin A_{2A} reseptörleri, A_1 reseptörleri ve diğer nörotransmitterler veya nöromodülatörler ile etkileşime girerek dolaylı olarak olduğu kadar doğrudan nöronal aktiviteyi de etkileyebilmektedir (Sebastiao A, 1996; 2009).

A_{2A} reseptörleri, asetilkolin, GABA ve dopamin dahil olmak üzere çeşitli nörotransmitterlerin salınımını modüle eder. A_{2A} reseptörlerinin uyarılmasının, dopamin D2 reseptörlerinin afinitesini azalttığı (Koos BJ, 2011) ve Src ve Sos aracılı mekanizmalar yoluyla PKA'ya bağımlı ve PKA'dan bağımsız yollar ile Ras/RAF-1/MEK/MAPK sinyalleşmesini aktive ettiği bildirilmiştir (Schulte G, 2003). Hipoksik koşulların A_1 R ve A_{2A} R'ı yukarı regüle ettiği gösterilmiştir (Kobayashi S, 1999; Lai DM, 2005; Podhraski V, 2005). A_3 reseptörleri, G_i/G_q 'ya bağlanarak çeşitli hücre içi sinyal yollarında ve fizyolojik işlevlerde yer alan G proteinine bağlı reseptörlerdir (Gao ZG, 2008). Beyindeki A_3 R seviyeleri düşüktür, ancak koyunlarda ve insanlarda kemirgenlere göre daha yüksektir (Salvatore CA, 2000). Genel olarak, A_1 R, A_{2A} R ve

A₃R'nin birleşik aktivitesi, glutamaterjik sinaptik aktiviteyi sıkı bir şekilde düzenler, AMPA reseptör aktivitesini modüle eder ve MSS ile bağlantılı birçok hastalık durumunu da etkilemektedir (Di Angelantonio S, 2015; Fredholm BB, 2005b).

2.6.2.2. Adenozinin nöromodülatör etkisi

Solunumun merkezi modülatörlerinden biri, eylemi özellikle doğum sırasında önemli olan adenosindir (Runold M, 1986; Irestedt L, 1989; Herlenius E, 1997). Adenozinin solunumdaki rolü hakkındaki kanıtlar, genellikle adenosinin solunumu azalttığı ve hipoksik solunum yanıtını körelttiği gösterilen hipoksik solunum tepkisi bağlamında gösterilen birkaç grup araştırmasından gelmektedir (Eldridge FL, 1984; Funk GD, 2008, 2013; Yamamoto M, 1994). VRC, inhibitör A₁ reseptörlerinin yüksek düzeyde ekspresyonunu içerir, bu nedenle adenosinin modülatör bir etkiye sahip gibi görünmektedir (Bissonnette JM, 1991b; Wang JL, 2005). Yakın zamanda bildirildiği gibi, beyin sapı adenosin A₁ reseptörlerinin uyarılması, yenidoğan rostral ventrolateral medulla oblongata (RVL)'daki inspiratuar nöronların aktivitesini baskılamakta ve ayrıca solunum frekansını azaltmaktadır (Herlenius E, 1997). Ekibin diğer bir perinatal gelişim çalışması, solunumun beyin sapında bulunan inhibitör A₁ reseptörleri aracılığıyla adenozin tarafından modüle edildiğini göstermiştir (Herlenius E, 2002). Ayrıca, A₁ reseptörlerinin ksantin türevleri ile bloke edilmesi, yeni doğan memelilerde hipoksiye bağlı solunum depresyonunu ortadan kaldırır veya azaltır (Runold M, 1989; Neylon M, 1991; Kawai A, 1995).

Adenozinin hücre dışı seviyelerinin hızla artışının hipoksi sırasında fetal, yenidoğan ve yetişkin memelilerde solunumun baskılanmasında yer aldığı öne sürülmüştür (Lagercrantz H, 1984; Bissonnette JM, 1991a; Herlenius E, 1997). Benzer şekilde, hipoksi sırasında ATP'nin parçalanması (yani PO₂'de azalma) ve buna eşlik eden beyindeki adenosin seviyelerindeki artış, hem erken doğmuş insan bebeklerinde hem de erken doğmuş hayvan modellerinde sıklıkla görülen düzensiz solunum veya apneye katkıda bulunabilir (Winn HR, 1981a; Hedner T, 1984; Lagercrantz H, 1992). İnsan yenidoğanda, apne hipoksi tarafından tetiklenebilirken (Rigatto H, 1972; Miller MJ, 1992), adenosin antagonisti 1,3-dimetilksantin (teofilin) sıçanlarda, tavşanlarda ve domuz yavrularında hipoksi kaynaklı solunum depresyonunu bloke eder (Runold M, 1989; Neylon M, 1991; Moss IR, 1986; Lopes JM, 1994). Bu nedenle, teofilinin

neonatal apne üzerindeki terapötik etkisinin, adenosin reseptörleri üzerindeki antagonistik etkisinden kaynaklandığı öne sürülmüştür (Lagercrantz H, 1984; Hedner J, 1985; Darnall RJ, 1985). Adenozin, sinir sistemi boyunca hipokampal nöronlarda uyarıcı post-sinaptik akımları inhibe etmek veya kavşak öncesi motonöronlarda nörotransmitter salınımını azaltmak gibi çoklu role sahiptir (Brundage JM, 1997; Katchman AN, 1993; Mynlieff M, 1994). Adenozin, merkezi nöronlar üzerindeki inhibitör etkisine ek olarak, vücut ısını ve oksijen tüketimini de azaltır, bu da dolaylı olarak solunumu azaltabilir (Lagercrantz H, 1986). Bu nedenle, adenosinin vücut metabolizmasını azaltarak veya merkezi solunum kontrol mekanizmaları üzerinde doğrudan bir etki yaparak solunumu ne ölçüde etkilediği henüz net değildir. Adenozinin, spinal seviyede frenik motonöronlara sinaptik iletimin modülasyonu yoluyla inspiratuar derinliğin depresyonuna dahil olduğu yakın zamanda gösterilmiştir (Dong XW, 1995). Ancak, adenosinin yenidoğanda solunum hızı üzerindeki olası etkileri belirlenmemiştir. Bununla birlikte, merkezi adenosinerjik solunum depresyonunun altında yatan mekanizmalar ve yenidoğanda inspiratuar nöronlar dışındaki solunumla ilgili nöronların olası katılımı aydınlatılamamıştır.

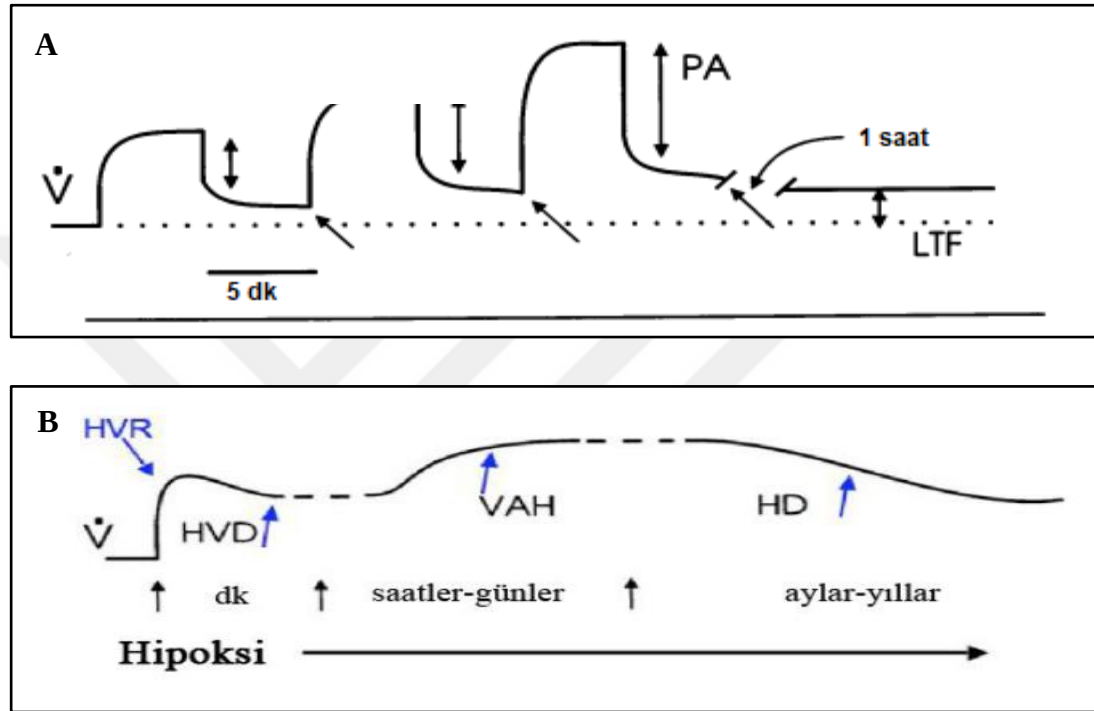
2.6.3. Q ve S yolağındaki çapraz cevap inhibisyonu

Hipoksi sırasında frenik motor nöronların çevresinde hem serotonin hem de ATP/adenozin salındığından, AAH'yi (yani pLTF) takiben A_{2A} veya 5-HT₇ reseptörlerinin frenik motor fasiliteasyonuna (pMF) katkıda bulunduğu bildirilmiştir.

Bununla birlikte, A_{2A} veya 5-HT₇ reseptörleri için seçici antagonistler servikal omuriliğe uygulandığında, AAH ile indüklenen pLTF, tahmin edildiği gibi azalmak yerine büyük ölçüde artar. Bu şaşırtıcı bulgular, S ve Q yollarının her ikisinin de AAH sırasında başlatıldığını, ancak karmaşık şekillerde etkileşime girdiğini göstermektedir. Bu yolların, bazı G-protein sinyal kaskadlarının bir özelliği olan "çapraz cevap inhibisyonu" sergilediği düşünülmektedir (Devinney MJ, 2013; Perim RR, 2018). Zamana bağlı hipoksiye maruz kalma sonucunda, Q yolağı, S yolağı ve diğer sinyal mekanizmaları olmak üzere çoklu hücresel yollar aktive olmaktadır (Şekil 5). Hayvan modellerinde yapılan mevcut çalışmalar LTF mekanizması üzerinde yeterince çalışılmıştır, ancak VAH oluşumunun altında yatan hücresel ve sinaptik mekanizmaları henüz açıklığa kavuşturulmamıştır.

2.7. Kronik sürekli hipoksi-indüklü ventilatuar aklimatizasyon (VAH) oluşumu

Farklı hipoksi modelleri, ventilasyonun nöral kontrolünde farklı plastisite biçimlerini uyandırır. Örneğin, akut aralıklı hipoksi, ventilasyonun uzun süreli fasilitasyonuna (LTF) neden olurken, kronik sürekli hipoksi, hipoksiye ventilatuar aklimatizasyona (VAH) neden olmaktadır (Şekil 6) (Moya EA, 2018).



Şekil 6. A) Epizodik hipoksik maruziyetler sırasında ve sonrasında ventilasyondaki ($\dot{V}$) değişimler. Epizodik hipoksi maruziyeti sonrasında süreçte güçlendirmeyi (PA) ve uzun süreli fasilitasyonu (LTF) içerir. **B) Sürekli hipoksi boyunca ventilasyondaki ($\dot{V}$) zaman bağımlı değişiklikler.** Hipoksiye maruz kalınmasının ilk anlarında ventilasyon artar (akut HVR). Hipoksiyi takiben birkaç dakika içerisinde ventilasyonda düşme gerçekleşir (hipoksik solunumsal düşüş; HVD). Ventilasyondaki ikinci bir artma (VAH) hipoksik koşullarda saatlerce veya günlerce kalınmasıyla oluşur. Hipoksik koşullarda aylarca veya yıllarca kalınmasıyla hipoksik azalış (HD) oluşur. (Mavi oklar; HVR'yi göstermektedir) (Powell, 1998'den modifiye edilmiştir).

Kronik sürekli hipoksiye maruz kalma, hem normoksik koşullara geri döndüğünde devam edebilen bir artışa hem de akut hipoksik ventilatuar yanıtında (HVR) bir artışa neden olur. İnsanlar ve diğer memelilerde gözlenen, hipoksiye uzun süre maruz kalma sırasında ventilasyonda zamana bağlı meydana gelen bu artış, hipoksiye ventilatuar aklimatizasyon (VAH) olarak bilinmektedir (Basaran KE, 2016; Pamenter ME, 2016;

Powell FL, 1998; Powell FL, 2000a, 2000b). Yapılan literatür araştırmalarına göre, hem karotis cisim kemoreseptörlerindeki hem de medüller solunum kontrol merkezlerindeki fonksiyonel nöralplastisite, VAH oluşumunu destekleyen ana mekanizma olarak önerilmiştir (Pamenter ME, 2016; Basaran KE, 2016; Smith CA, 1986; Dwinell MR, 1999). VAH'ın mekanizmaları bilinmemekle birlikte, VAH sırasında artan solunum dürtüsünün, karotis cisminin hipoksiye karşı artan duyarlılığı ile ilişkili olduğunu gösteren artan kanıtlar vardır (Vizek M, 1987; Engwall MJA, 1990). Karotis cisim kemoreseptör duyarlılığının, kronik sürekli hipoksiye maruz kalmanın erken aşamalarında meydana geldiği, merkezi mekanizmaların kazanımındaki değişikliklerin daha uzun maruz kalma süreleri gerektirdiği ileri sürülmektedir (Bisgard GE, 2000; Wilkinson KA, 2010). Yüksek irtifalarda gözlemlendiği gibi, kronik sürekli hipoksiye VAH'ın tamamlanması hayvan türlerine bağlı olarak saatler ile günler arasında değişir ve kardiyo-respiratuar fonksiyonları kontrol eden mekanizmalarda önemli değişikliklere yol açar (Forster HV, 1971; Powell FL, 1998; Rostrup M, 1998; Dempsey JA, 1982). Belirli bir arteriyel PO_2 (PaO_2) için artan karotis cisim afferent aktivitesi, 8 saat ile 2 hafta süreyle sürekli hipoksiye maruz kalan sıçanlarda, kedilerde ve keçilerde deneysel olarak gözlemlenmiştir (Barnard P, 1987; Chen J, 2002; Nielsen AM, 1988).

Ek olarak, keçilerde, karotis cisim kemoreseptör afferent aktivitesi 6 saatlik kronik sürekli hipoksiden sonra artarken (**Şekil 7**), kedilerde bu adaptasyonun 48 saatlik maruziyetten sonra meydana geldiği rapor edilmiştir (Powell FL, 1998; Vizek M, 1987). Bununla birlikte, Moreas ve ekibinin yakın tarihli bir çalışmasında, 24 saatlik kronik sürekli hipoksiye maruz kalan sıçanların solunum düzenlerinde kalıcı değişiklikler sergilediğini göstererek, bu duyuşal plastisite, kronik hipoksiye erken maruz kalma sırasında VAH'ı açıklayabileceğini öne sürmüştür (Moraes DJ, 2014). Diğer bir çalışmada ise, 24 saatlik kronik sürekli hipoksinin parafasiyal solunum grubunun (pFRG) ekspiratuar nöronlarının uzun süreli aktivasyonuna neden olduğunu tanımlamıştır (Moraes DJ, 2014). Medullanın ventral yüzeyinde ve fasiyal nükleusun ventralinde yer alan pFRG, aktif ekspiratuar modelin oluşturulması için esastır (Janczewski WA, 2006). pFRG'nin nöronları, yüksek solunum tahriki koşullarında ventral solunum kolonunun bülbospinal motor öncesi ekspiratuar nöronlarına uyarıcı girdiler sağlar ve abdominal aktivitede ekspiratuar patlamaları oluşturur (Silva JN, 2016). Periferik kemoreseptörler uyarıldığında pFRG nöronları aktive olur, bu da 24

saatlik kronik sürekli hipoksinin karotis cisim kemoreseptörlerinin afferent aktivitesini arttırabileceğini ve daha sonra dinlenme koşulları altında pFRG nöronlarının uyarılmasına katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Moraes DJ, 2012). Moya ve ekibi, kronik hipoksi maruziyeti sırasında G_s veya G_q sinyallerini bloke edilmesinin VAH'ı önemli ölçüde azalttığını bulmuştur. Bununla birlikte, VAH oluşturulduktan sonra, G_q blokajı ventilasyonu etkilemezken, G_s blokajı VAH'ı artırdığını kanıtlamıştır (Moya EA, 2018). Başaran ve ekibinin insanlarda kronik hipoksi sırasında ibuprofen uygulanarak HVR'deki artışı önemli ölçüde bloke ettiğini gösteren çalışması, hayvan modellerinde VAH için açıklanan bir sinyal mekanizmasının insanlarda da meydana geldiğine dair ilk deneysel kanıtı sağlar.

2.7.1. Kronik sürekli hipoksi sırasında G-protein Reseptörü Aktivasyonu

Hipoksinin bir başka durumu olan kronik sürekli hipoksi (KSH) boyunca oluşan ventilasyonun hipoksiye aklimatizasyonu (VAH) sırasında da HVR artar (Pamenter ME, 2016). Bu konu hakkında yapılan ilk çalışmalarda, VAH altında yatan hücresel mekanizmanın sadece vLTF mekanizmasına bağlı olarak tanımlanabileceği düşünülmüştür (Aaron EA, 1993). Fakat vLTF oluşum mekanizmasının, VAH oluşumunu tamamen açıklamak için yeterli olmadığı düşünülmektedir (McCrimmon DR, 1995). Örneğin, serotoninin bütün vücutta azaltılmasının ardından VAH oluşumu görülürken, vLTF oluşumunun yok olduğu görülmektedir (Kinkead R, 2001; McGuire M, 2004). vLTF ve VAH oluşumu arasındaki potansiyel etkileşimler henüz üzerinde çok çalışılmamış bir konudur. VAH, haftalarca veya aylarca KSH'ye maruz kalınmasıyla oluşan, ventilasyonun zamana bağlı bir artışı olarak ifade edilmektedir (Pamenter ME, 2016). VAH oluşumunu göstermek için verilen en klasik örnek, yüksek irtifaya ventilasyonun aklimatizasyon mekanizmasıdır ve bu olayın fizyolojik anlamlılığı dokulara oksijen taşınmasındaki artışla ifade edilmektedir. Karotid organ oksijen duyarlılığının, VAH oluşumuna yol açan bir mekanizması olduğu genel anlamda kabul edilmekte fakat bu olayın gerçekleşmesi için gereken reseptör aktivasyonuna bağlı plastisite oluşumu hakkında henüz bir hücresel/moleküler sinyal yolağı tanımlanmamıştır (Vardhan A, 1993; Dwinell MR, 1999; Peng YJ, 2004; Wilkinson KA, 2011). Yukarıda da anlatıldığı gibi, VAH oluşumunu açıklamak için LTF oluşumuna neden olan serotonerjik mekanizmalar araştırmacılar tarafından yeterli sayılmamaktadır. Ek olarak vLTF oluşumunun, aklimatizasyon boyunca sürekliliği veya

yokluğu üzerinde bugüne kadar yeterli sayıda çalışma da yapılmamıştır. VAH, HVR'nin afferent kolunun oksijen duyarlılığındaki önemli değişikliklerle karakterize edilmektedir (Hempleman SC, 1995). Bu konu hakkındaki araştırmaların ortak görüşü göz önünde bulundurulursa, vLTF ve VAH oluşum yollarının, glutamaterjik nörotransmisyonunda ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinde plastisiteye yol açtığı fakat farklı mekanizmalara sahip olduğu düşünülmektedir. Bunun altında yatan sebebin ise 5-HT_{2A} reseptörü antagonist uygulamasının, VAH oluşumunu bloke etmemesi ve aynı şartlar altında 50 dakika boyunca aralıklı ve sürekli hipoksiye maruz kalınmasının, LTF oluşumuna neden olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Baker TL, 2000). Bu deneyler daha önce anestezi altında akut aralıklı hipoksiye (AAH) ve akut sürekli hipoksiye (ASH) maruz kalan sıçanlarda, orta derecede ve şiddetli hipoksi seviyelerinde frenik sinir (p) aktivitesinin cevabı ölçülerek, pLTF oluşumunu göstermek için çalışılmıştır (Nichols NL, 2012; Satriotomo I, 2012). Buna karşın, pLTF veya vLTF oluşumu için orta şiddetteki hipokside aktive olan serotonin bağımlı yolak haricindeki diğer basamakları ve şiddetli hipoksi durumunda aktive olan adenosin yolağının ise hiçbir basamağı KSH durumunda oluşan VAH mekanizması için çalışılmamıştır (Nichols NL, 2012; Satriotomo I, 2012; Wilkinson KA, 2011).

Literatürdeki bulgulara göre, VAH oluşumu için merkezi sinir sisteminde (MSS) plastisite oluşumu gerekir, fakat bu olay sadece kemoreseptörlerde plastisite veya kemoreseptör uyarıların zamana bağlı değişiklikleriyle açıklanamaz. Sonuç olarak, bu çalışma ile plastisite oluşumundaki nörotransmitter mekanizmalarının (Nichols NL, 2012; Devinney MJ, 2013; Pamentor ME, 2016) VAH oluşumunun korunmasında birbirleriyle olan bağlantısını araştırılacaktır. Bu çalışma ile VAH oluşumunun adenosin bağımlı ventilatuar plastisite oluşumunda reseptörler arası hücresel sinyaller arasındaki etkileşimlerle açıklanabileceği hipotezini test edeceğiz. Bu çalışmanın sınırlaması, adenosin veya A_{2A}R aktivasyonunun etkisinin in vivo olarak nöronal plastisite için fizyolojik olarak anlamlı olup olmadığından emin olamayacağımızdır. Bunun nedeni, bu potansiyel plastisite oluşum yolağı üzerinde yer alan reseptörlerin (nöronlar ve glia hücreleri üzerindeki A_{2A}R etkilerinin kesinliği) sayısı, miktarı ve O₂, sitokinler gibi maddelerin kontrol edilebilen fizyolojik seviyelerde olmamasıdır. Bunun yanında çalışma sonuçlarımızı adenosin agonist veya antagonistleri gibi merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde inhibitör/eksibitor olarak kullanılan ilaçların benzer çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırma yaparak adenosin agonistlerinin kronik sürekli hipoksi ilişkili

hastalıklarda ventilatuar plastisiteyi arttırmak/kuvvetlendirmek için bir strateji olabileceğini düşünüyoruz.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tezin deneysel alışmaları Betöl Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK) Araştırma Laboratuvarı Hipoksi Biriminde gerçekleştirilmiştir. Bu alışma için kullanılacak dokularda; her bir grup (toplamda 2 grup; her grup 4 alt grup içermektedir) için 48 adet olmak üzere toplamda 96 adet, yetişkin erkek, 2-3 aylık Sprague Dawley cinsi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar Erciyes Üniversitesi Hakan etinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (EÜ-DEKAM) üretilmiş olup, 12 saat ışık 12 saat karanlık bir saat döngüsü içerisinde standart sıçan kafeslerinde (her kafeste 4 adet), standart oda sıcaklığında, musluk suyu ve standart sıçan yemi ile kısıtlama yapılmaksızın beslenmiştir. Denekler üzerindeki testler ve ilaç enjeksiyonları gündüz yapılmış olup bütün vücut pletismografisi (WBP) ile ventilasyon (V) ve ventilasyon bileşenleri olan solunum frekansı (f_R) ve tidal volüm (V_T) ölçümleri sırasında besin ve su verilmemiştir. WBP ölçümü başlangıcında ve sonunda ağırlığı ölçölen sıçanlar, inhalasyon yoluyla %100 O₂ içerisinde %5 izofloran bulunan anestezi odasına konularak anestezi altına alınmış ve ölüm kardiyak ventriköler insizyon yoluyla açık göğüs anevrizması ile doğrulanmıştır.

3.1. Deney Grupları:

Tablo 1. Orta şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi (mCSH) Grubu:

Durum:	Orta şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi (mCSH)			
	mCSH_CON	mCSH_DMSO	mCSH_AG	mCSH_ANT
Tedavi	tedavi yok	40% DMSO	CGS21680	MSX-3
O ₂ yüzdesi	13%	13%	13%	13%
Tedavi günleri	Yok	7 gün boyunca	7 gün boyunca	7 gün boyunca
WBP ölçümü	7. gün sonu	7. gün sonu	7. gün sonu	7. gün sonu
N _{Grup_Toplam}	12	12	12	12
	48			

Orta şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi grubu 4 alt gruba ayrılmıştır. Denekler için uygulanan ilaç, maruz kalacağı O₂ yüzdesi, ilaç günleri ve WBP ölçüm günleri yukarıdaki tabloda özetlenmiş ve aşağıda kısa açıklamaları yapılmıştır. Her alt grubun WBP ölçümü 7.gün sonunda “Hipoksik WBP Ölçüm Protokolü”ne göre yapılmıştır.

Orta şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi Kontrol (mCSH_CON): Normobarik oda içerisinde 7 gün boyunca %13 O₂’e maruz bırakılan sıçanlara (n=12) herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamıştır.

Orta şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi Kontrol (mCSH_DMSO): Normobarik oda içerisinde 7 gün boyunca %13 O₂’e maruz bırakılacak sıçanlar 2 gruba (n=12/2) ayrılıp, her gün CGS21680 dozu (n=6) ile MSX-3 (n=6) dozu eşdeğerinde %40 DMSO yapılmıştır.

Orta şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi Kontrol (mCSH_AG): Normobarik oda içerisinde 7 gün boyunca %13 O₂’e maruz bırakılan sıçanlara (n=12) her gün CGS21680 enjeksiyonu yapılmıştır.

Orta şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi Kontrol (mCSH_ANT): Normobarik oda içerisinde 7 gün boyunca %13 O₂'e maruz bırakılan sıçanlara (n=12) her gün MSX-3 enjeksiyonu yapılmıştır.

Tablo 2. Şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi (sCSH) Grubu

Durum:	Şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi (sCSH)			
	sCSH_CON	sCSH_DMSO	sCSH_AG	sCSH_ANT
Tedavi	tedavi yok	%40 DMSO	CGS21680	MSX-3
O₂ yüzdesi	10%	10%	10%	10%
Tedavi günleri	Yok	7 gün boyunca	7 gün boyunca	7 gün boyunca
WBP ölçümü	7. gün sonu	7. gün sonu	7. gün sonu	7. gün sonu
N_{Grup_Toplam}	12	12	12	12
	48			

Şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi grubu 4 alt gruba ayrılmıştır. Denekler için uygulanan ilaç, maruz kaldığı O₂ yüzdesi, ilaç günleri ve WBP ölçüm günleri yukarıdaki tabloda özetlenmiş ve aşağıda kısa açıklamaları yapılmıştır. Her alt grubun WBP ölçümü 7.gün sonunda “Hipoksik WBP Ölçüm Protokolü”ne göre yapılmıştır.

Şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi Kontrol (sCSH_CON): Normobarik oda içerisinde 7 gün boyunca %10 O₂'e maruz bırakılmış sıçanlara (n=12) herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamıştır.

Şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi Kontrol (sCSH_DMSO): Normobarik oda içerisinde 7 gün boyunca %10 O₂'e maruz bırakılan sıçanlar 2 gruba (n=12/2) ayrılıp, her gün CGS21680 dozu (n=6) ile MSX-3 (n=6) dozu eşdeğerinde %40 DMSO yapılmıştır.

Şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi Kontrol (sCSH_AG): Normobarik oda içerisinde 7 gün boyunca %10 O₂'e maruz bırakılan sıçanlara (n=12) her gün CGS21680 enjeksiyonu yapılmıştır.

Şiddetli Kronik Sürekli Hipoksi Kontrol (sCSH_ANT): Normobarik oda içerisinde 7 gün boyunca %10 O₂'e maruz bırakılan sıçanlara (n=12) her gün MSX-3 enjeksiyonu yapılmıştır.

3.2. İlaç Dozları:

Oluşturulan deney gruplarında belirtilen günlerde yapılan enjeksiyon dozları aşağıda açıklanmıştır.

A2AR agonisti: CGS 21680. 50µM dimethyl- sulfoxide (DMSO; SigmaAldrich, St. Louis, MO, USA) içerisinde çözünmüş intraperitoneal (i.p.) 100 µg.kg⁻¹ dozunda enjeksiyon yapılmıştır (Golder FJ, 2008).

A2AR antagonisti: Ester disodium salt; MSX-3 (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) 50µM DMSO içerisinde çözünmüş intraperitoneal (i.p.) 0.65 µg.kg⁻¹ dozu 7 gün boyunca enjeksiyon yapılmıştır (Golder FJ, 2008).

Dimetil sülfoksit (DMSO): Serum fizyolojik ile seyreltilmiş %40'lık DMSO kullanılmıştır.

3.3. Deneklerin Normobarik Oda İçerisine Yerleştirilmesi ve Kafes Temizliği

Deney grupları için kullanılmış her gruptan 12 sıçan birer gün aralıklarla ikişer ikişer otomatik kalibrasyon ve gaz kontrol sistemli normobarik odalar (Şekil 7) (BioSpherix, NY, USA) içerisine kendi kafesleri ile konulmuştur. Normobarik oda içerisine konulan gruplar 7 gün boyunca deniz seviyesine göre sham (normoksik) için %21, orta şiddetli hipoksi için %13 ve şiddetli hipoksi için %10 O₂ inspirasyonuna maruz bırakılarak normoksik ve sürekli hipoksik şartların taklit edileceği normobarik oda içerisinde bekletilmiştir. Denekler, bulunduğu kafeslerin temiz kafesler ile değiştirilmesi, deney için uygun olmayan deneklerin gruplardan çıkarılması ve ilaç uygulamalarının yapılması için günlük yaklaşık 10 dakika normobarik odadan çıkarılmıştır.

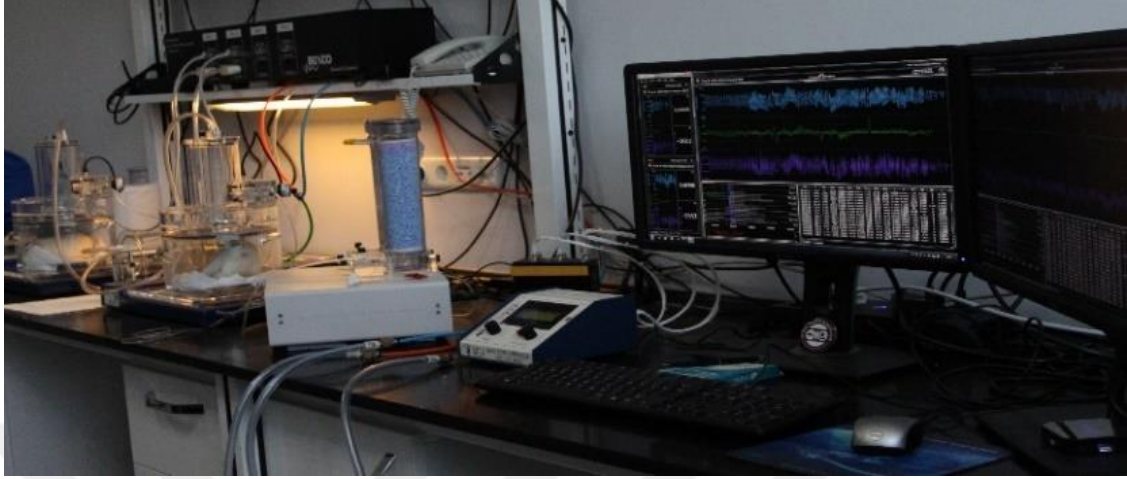


Şekil 7. Otomatik kalibrasyon ve gaz kontrol sistemli normobarik hipoksi modelleri oluşturulacak odalar (BioSpherix, NY, USA). 1) Küçük boyutlu oda (tek standart kafes için); 2) Orta boyutlu oda (iki standart kafes için); 3) Gaz değişimi için kullanılan otomatik kalibrasyon ve gaz kontrol sistemi cihazı.

3.4. Ventilasyon Parametrelerinin Fizyolojik Ölçümleri

Hipoksi modelleri oluşturulduktan sonra ventilasyonun hipoksiye cevabını ölçmek için barometrik bütün vücut pletismografi (WBP) kullanılmıştır. Sıçanları WBP odalarına koymadan önce bir basınç kalibrasyon sinyali Drorbaugh ve Fenn denkleminde kullanılan; pletismograf içinin sıcaklığı, sıçan vücut sıcaklığı, çevresel ve normobarik oda içi basıncı ve de sıçan vücut ağırlığı parametreleri her nefes alımı ve verimi için dakikadaki ventilasyon ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$), frekans (nefes/dak) ve tidal volüm ($\text{ml}/100\text{g}$) hesaplanması için kullanılmıştır. Normoksi ve/veya hipoksi koşullarında bulunan sıçanlar bütün vücut pletismograf odalarına (model PLY3213; Buxco Electronics, Wilmington, NC) konulacak ve ardından normobarik odalara giden basınçlı havanın 3 L/dk'lık eğilimli bir akış göstermesi sağlanarak inspire edilen havanın gaz kompozisyonunun kontrol edilmesi, O_2 ve CO_2 miktarlarının değiştirilmesi ve CO_2 birikimini önlemesi için kütle akış kontrolörü (MFC-4 Sable Systems, Inc. Las Vegas, NV) kullanılmıştır. Fizyolojik ölçümlere başlanmadan önce sıçanların 30 dk boyunca aklimatizasyonu sağlanmıştır (Wilkinson KA, 2011). Dizayn edilen zaman periyodları içerisinde solunum parametreleri sürekli olarak ölçülürken sıçanların uyanık veya sakin olduğu zaman durumları analiz için kullanılmıştır. Verilerin kabul edilebilirliği için gözler açık, vücut hareketinin olmadığı ve bilgisayar ekranında normal bir solunum modelinin sürekli izlendiği alanlar göz önünde bulundurulmuştur. Sıçanların uyuduğu

veya uyku halinde olduğu gözlemlendiyse veri optimizasyonunun sağlanması amacıyla bu veriler kullanılmamıştır.

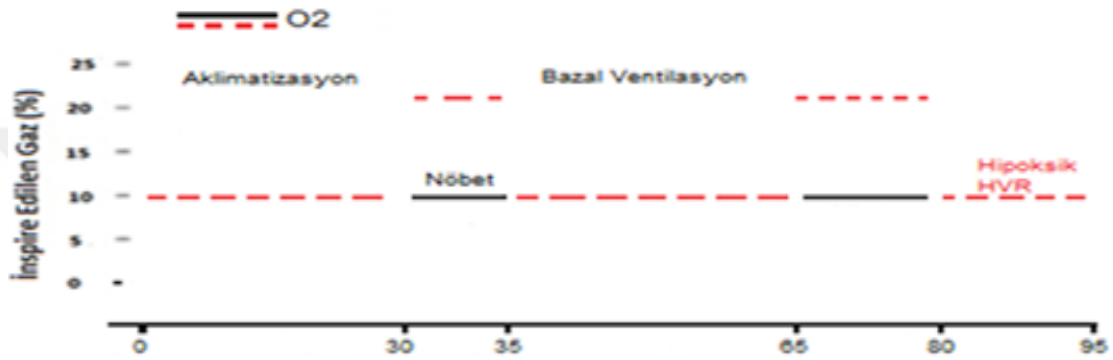


Şekil 8. Ventilasyon ölçümlerinin yapılacağı bütün vücut pletismografisi (WBP) sistemi ve ventilasyon ölçümlerinin anlık kayıt görüntüsü (Buxco Respiratory Products/DSI).

3.4.1. Solunum Parametreleri Ölçüm Protokolü

7 gün boyunca normobarik hipoksik oda içerisinde tutulan deneklerin bazal ventilasyonları değiştiği için protokolde yer alan WBP ölçüm öncesi aklimatizasyon süresince normobarik oda içerisinde hangi oksijen seviyesinde bulundu ise aynı oksijen yüzdesine maruz bırakıldı. Kronik sürekli hipoksi modeli uygulanan (Şekil 6, kırmızı kesikli çizgi), solunum parametreleri ve metabolizma ölçümü yapılan denekler, ölçüm yapılacağı gün pletismografi odası içerisinde ilk 30 dk boyunca %10 veya %13 O₂ seviyesinde aklimatize olmalarına izin verildi. Aklimatizasyon işleminden sonra 5 dk boyunca normoksi koşullardaki (FIO₂=0.21 ve FICO₂=0.03 (N₂ ile balans)) gaz fraksiyonlarına maruz bırakılarak uyandırma (normoksik nöbet) işlemi yapıldı. Uyandırma işleminden sonra 30 dk boyunca hipoksik koşullardaki (FIO₂=0.10 veya 0.13, FICO₂=0.03 (N₂ ile balans)) gaz fraksiyonunda, hipoksik bazal ventilasyon ölçümü yapıldı. Hipoksik koşullardaki bazal ventilasyon ölçümünden sonra reoksijenizasyon tekrar sağlanarak 15 dk boyunca (FIO₂=0.21 ve FICO₂=0.03 (N₂ ile balans)) normoksik koşullarda ventilasyon ölçümü yapıldı. Kronik sürekli hipoksi modelinde hipoksik HVR oluşumunu görmek için tekrar hipoksik koşullar (FIO₂=0.10 veya 0.13, FICO₂=0.03 (N₂ ile balans)) sağlanarak 15 dk boyunca hipoksik gaz fraksiyonlarında ventilasyon ölçümü yapıldı.

Uzun süre hipoksiye maruz kalmış ve HVR’de normoksiye göre artma olan denekler üzerinde hipoksik kemosensitive etkisini görmek ve HVR’deki değişimin gerçekten hipoksiye bağlı olduğunu göstermek için pozitif ölçüm kontrolü için 15 dk boyunca hiperkapnik koşullar ($FIO_2=0.21$ ve $FICO_2=0.07$ (N_2 ile balans)) altında (Şekil 6, mavi kesikli çizgi) hiperkapnik ventilatuar cevap (HCVR) ölçümü yapılarak toplamda 110. dakikada ölçüm sonlandırıldı (Wilkinson vd., 2010, Wilkinson vd., 2011; Moya ve Powell, 2018).



Şekil 9. Ventilasyon ölçüm süresi (dakika) ve inspire edilen oksijen yüzdeleri (%) (Moya ve Powell, 2018).

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Bütün istatistikler ham veriler üzerinden değerlendirilmiş olup, grup ortalamaları $\pm$ SEM (ortalamanın standart hatası) şeklinde sunuldu. Ventilasyon verileri Bonferroni’nin test sonrası 2-yönlü ANOVA yöntemiyle analiz edildi (Wilkinson KA, 2010). Testlerden elde edilen sonuçlara göre, p değerinin 0.05’ten küçük olduğu veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analiz testleri ve grafikler GraphPadPrism 9.3.1.471 (GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

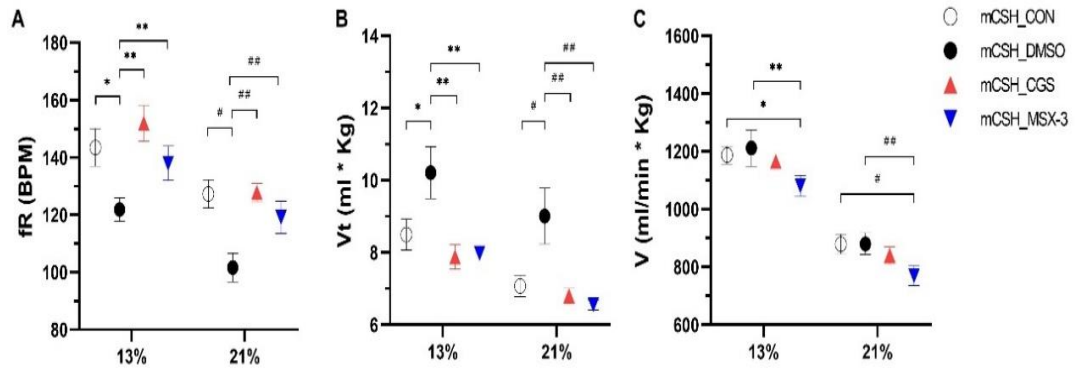
4. BULGULAR

4.1. Kronik Sürekli Hipoksive Ventilasyon Cevabı

4.1.1. Orta şiddetli kronik sürekli hipoksik ventilatuar cevap

WBP ölçümü öncesinde 7 gün boyunca kronik sürekli hipoksik ortamda (13% veya 10% O₂) A_{2A}R agonist ve antagonisti uygulanan deneklerin 8. Günlerinde hipoksik HVR üzerine etkisini iki farklı kronik sürekli hipoksi seviyesinde gösterdik. WBP ölçüm protokolüne uygun olarak orta şiddetli kronik sürekli hipoksi (mCSH) grubu 13% O₂ ve şiddetli kronik sürekli hipoksi (sCSH) grubu 10% O₂ seviyelerine maruz bırakıldı. Bu iki ana grubun alt gruplarının (CON, DMSO, CGS ve MSX-3) hem grup içi (Şekil 10 ve Şekil 11) hem de hipoksi seviyesine göre gruplar arası karşılaştırmalarının (Şekil 12) ventilasyon (V) ve ventilasyon bileşenleri olan solunum frekansı (f_R) ve tidal volüm (V_t) parametrelerindeki değişimleri WBP ölçümü ile gösterildi.

mCSH grubunun alt gruplarının karşılaştırmasında orta şiddetli kronik sürekli hipoksiye maruz kalan deneklerin hipoksik HVR ve HVR öncesi normoksi (pre-HVR) için farklılıklarının gösterilmesi için ventilasyon ve ventilasyon bileşenlerinin değişimleri Şekil 10'de gösterildi. Buna göre (A) f_R'da hem hipoksida hem de normoksida CON grubuna göre DMSO grubunda anlamlı azalış bulundu. DMSO grubuna göre CGS ve MSX-3 gruplarında anlamlı artış bulundu. (B) V_t'de hem hipoksida hem de normoksida CON grubuna göre DMSO grubunda anlamlı artış, DMSO grubuna göre CGS ve MSX-3 gruplarında anlamlı azalış bulundu. (C) V'de hem hipoksida hem de normoksida CON ve DMSO gruplarına göre MSX-3 grubunda anlamlı azalış bulundu.

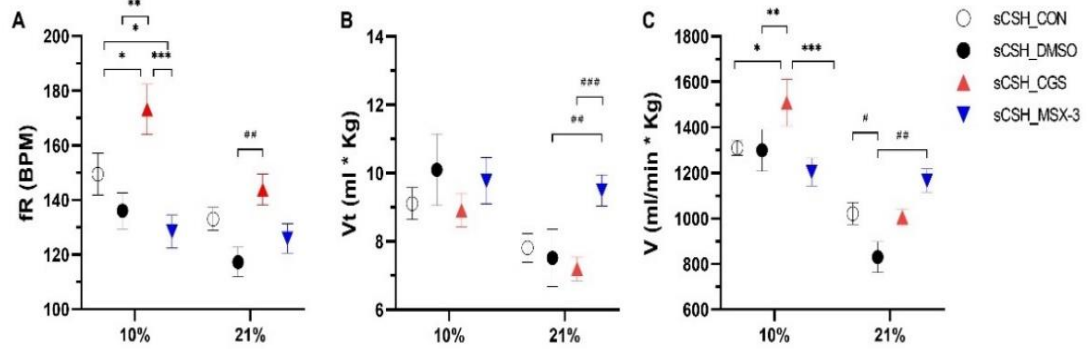


Şekil 10. Orta şiddetli kronik sürekli hipoksi (mCSH) grubuna ait alt grupların WBP tekrarlayan ölçümleri. (A) Solunum frekansı (fR) orta şiddetli hipoksida (13% O₂) ve normoksida CON grubuna göre DMSO grubunda anlamlı azalış, DMSO grubuna göre CGS ve MSX-3 grubunda anlamlı artış vardır. (B) Tidal Volüm (Vt) orta şiddetli hipoksida (13% O₂) ve normoksida CON grubuna göre DMSO grubunda anlamlı artış, DMSO grubuna göre CGS ve MSX-3 grubunda anlamlı azalış vardır. (C) Ventilasyon (V) orta şiddetli hipoksida (13% O₂) ve normoksida CON grubu ve DMSO grubuna göre MSX-3 grubunda anlamlı azalış vardır. p<0.05, Ordinary Two Way Anova testi sonrası Bonferroni's multiple comparisons testi. (Kontrol; CON (N=10), Dimetil sülfoksit; DMSO (N=8), A_{2A}R agonisti CGS21680; CGS (N=9), A_{2A}R antagonisti MSX-3; MSX-3 (N=10)).

4.1.2. Şiddetli kronik sürekli hipoksik ventilatuar cevap

sCSH grubunun alt gruplarının karşılaştırmasında orta şiddetli kronik sürekli hipoksiye maruz kalan deneklerin hipoksik HVR ve HVR öncesi normoksi (post-HVR) için farklılıklarının gösterilmesi için ventilasyon ve ventilasyon bileşenlerinin değişimleri Şekil 11'da gösterildi. Buna göre (A) f_R'da hipoksida CON grubuna göre CGS grubunda anlamlı artış, MSX-3 grubunda anlamlı azalış bulundu. DMSO grubuna göre, CGS grubunda anlamlı artış bulundu. CGS grubuna göre MSX-3 grubunda anlamlı azalış bulundu. Normoksida DMSO grubuna göre CGS grubunda anlamlı artış bulundu. (B) Vt'de hipoksida gruplar arası anlamlı bir farklılık bulunmadı. Normoksida DMSO grubuna ve CGS grubuna göre MSX-3 grubunda anlamlı artış bulundu (C) V'de hipoksida CON, DMSO ve MSX-3 gruplarına göre CGS grubunda anlamlı artış bulundu.

Normokside CON ve MSX-3 gruplarına göre DMSO grubunda anlamlı azalış bulundu.

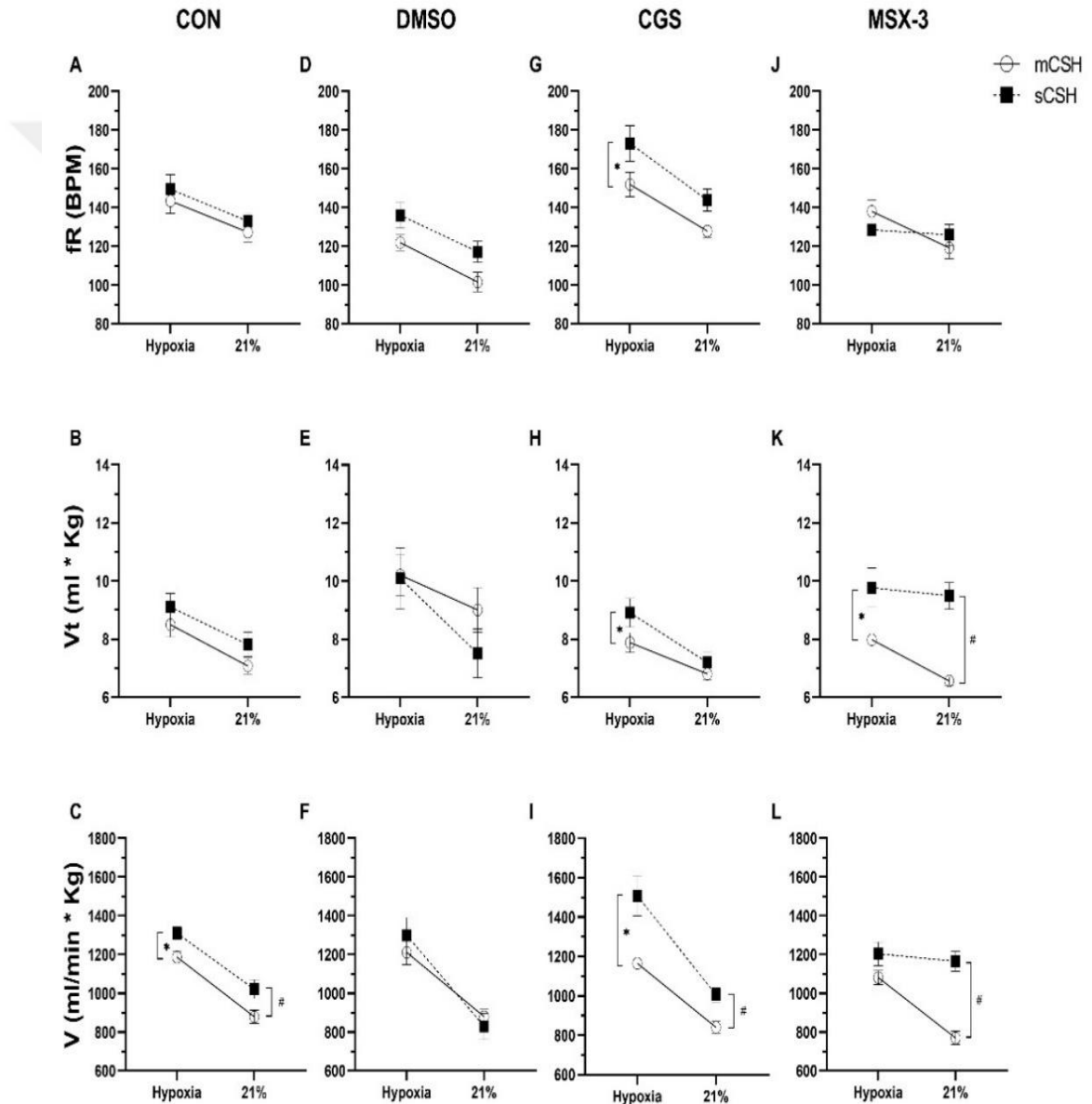


Şekil 11. Şiddetli kronik sürekli hipoksi (sCSH) grubuna ait alt grupların WBP tekrarlayan ölçümleri. (A) Solunum frekansı (f_R) şiddetli hipoksizde (10% O₂) CON grubuna ve DMSO gruplarına göre CGS grubunda ve CGS grubunda MSX-3 grubuna göre anlamlı artış vardır. Normokside DMSO grubuna göre CGS grubunda anlamlı artış vardır. (B) Tidal Volüm (V_t) şiddetli hipoksizde (10% O₂) gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Normokside DMSO grubuna göre MSX-3 grubunda anlamlı artış, MSX-3 grubuna göre CGS grubunda anlamlı azalış vardır. (C) Ventilasyon (V) şiddetli hipoksizde (10% O₂) CON ve DMSO gruplarına göre CGS grubunda ve CGS grubunda MSX-3 grubuna göre anlamlı artış vardır. Normokside CON grubuna göre DMSO grubunda anlamlı azalış ve DMSO grubuna göre MSX-3 grubunda anlamlı artış vardır. $p < 0.05$, Ordinary Two Way Anova testi sonrası Bonferroni's multiple comparisons testi. (Kontrol; CON (N=9), Dimetil sülfoksit; DMSO (N=9), A_{2A}R agonisti CGS21680; CGS (N=8), A_{2A}R antagonisti MSX-3; MSX-3 (N=9)).

4.1.3. Hipoksik şiddete bağımlı kronik sürekli hipoksik ventilatuar cevapların karşılaştırması

Farklı hipoksi seviyelerinde kronik sürekli hipoksiye maruz kalan deneklerde agonist/antagonist uygulamasıyla reseptör aktivasyonu veya blokajının hipoksik uyarının şiddetine bağımlı olarak ventilasyon ve ventilasyon bileşenleri üzerindeki değişimlerin gruplar arası karşılaştırmaları Şekil 12'de gösterildi. Orta şiddetli ve şiddetli kronik sürekli hipoksi karşılaştırmasında f_R 'da (Şekil 12 (A-D-G-J)) CGS grubunda mCSH grubuna göre sCSH grubunda anlamlı artış bulundu. Diğer gruplar arasında hipoksizde ve hipoksi öncesi normokside anlamlı bir farklılık bulunmadı. Orta şiddetli ve şiddetli kronik sürekli hipoksi karşılaştırmasında V_t 'de (Şekil 12 (B-E-H-K))

CGS ve MSX-3 gruplarında mCSH grubuna göre sCSH grubunda anlamlı artış bulundu. Diğer gruplar arasında hipoksizde anlamlı bir farklılık bulunmadı. Hipoksi öncesi normoksizde MSX-3 grubunda mCSH grubuna göre sCSH grubunda anlamlı artış bulundu. Orta şiddetli ve şiddetli hipoksi karşılaştırmasında V'de (Şekil 12 (C-F-I-L)) CON ve CGS gruplarında mASH grubuna göre sASH grubunda anlamlı artış bulundu. Hipoksi öncesi normoksizde CON, CGS ve MSX-3 gruplarında mCSH grubuna göre sCSH grubunda anlamlı artış bulundu.



Şekil 12. Kronik sürekli hipoksi gruplarının hipoksi şiddetine bağımlı WBP tekrarlayan ölçümlerinin karşılaştırması.

(A-D-G-J) Solunum frekansı (f_R) hipokside (hypoxia) sadece CGS grubunda sCSH'de, mCSH'ye göre anlamlı artış vardır. Diğer gruplar arasında hipoksinin şiddetine bağlı ve normokside anlamlı bir farklılık bulunmadı. (B-E-H-K) Tidal Volüm (V_t) hipokside (hypoxia) CGS ve MSX-3 grubunda sCSH'de mCSH'ye göre anlamlı artış vardır. Normokside sadece MSX-3 grubunda sCSH' de, mCSH'ye göre anlamlı artış vardır. (C-F-I-L) Ventilasyon (V) hipokside (hypoxia) CON ve CGS grubunda sCSH'de, mCSH'ye göre anlamlı artış vardır. Normokside DMSO grubu hariç tüm gruplarda sCSH'de, mCSH'ye göre anlamlı artış vardır. (Kontrol; CON, Dimetil sülfoksit; DMSO, $A_{2A}R$ agonisti CGS21680; CGS, $A_{2A}R$ antagonisti MSX-3; MSX-3. mCSH; orta şiddetli (13% O_2) kronik hipoksi, sCSH; şiddetli (10% O_2) kronik hipoksi, Hypoxia; hipoksi şiddeti (13% veya 10% O_2)).

5.TARTIŖMA VE SONUÇ

Solunumun kontrolünün fizyolojik temelini, medulla üzerinde solunum ritminin oluŖması ve bu ritmi dzenleyen reflekslerin nörobiyolojisi oluŖturur. Bu nöral kontrol ađ sisteminin temel özelliklerinden birisi olan plastisite, solunumun motor kontrolünün adaptasyonunun uzun süre kalıcı veya devamlı olmasını sağlayan bir mekanizmadır. Hücresel ve sinaptik özelliklerdeki uzun dönemli fonksiyonel ve morfolojik deđiŖiklikler solunum plastisitesinin temelini oluŖturmaktadır. Hipoksi tarafından indüklenen solunumsal plastisite; hipoksiye ne sıklıkla (aralıklarla veya sürekli), hangi Ŗiddette (O_2 yüzdesi) ve ne kadar süre ile (zamana bağlı) maruz kalındığına bağlı olarak ventilasyonun bu durumlara verdiği cevaplar yönünden farklılıklar içermektedir. Aralıklı veya sürekli hipoksiye maruz kalınması solunumun kontrol sistemi içerisinde farklı mekanizmalarla tanımlanmaya çalıŖılan plastisite oluŖumuna neden olmaktadır. Aralıklı hipoksi, belirli süredeki dilimlerle, düşük arteriyel O_2 seviyesi ve daha sonara bunu reoksijenizasyonun takibi ile serotonin salınmasını indükleyerek veya hipoksik uyarının Ŗiddetlenmesi ve/veya süresinin uzamasıyla bağlantılı olarak adenosin birikimi ile yenilenen hücresel kaskadlarla LTF oluŖuma neden olmaktadır. Nöroplastisite oluŖumuna aracılık eden faktörler çoğunlukla hücresel kaskadların veya sinaptik mekanizmaların farklı zaman aralıklarında aktive olmasından kaynaklanır. Hipoksiye maruz kalınma *modeline* ve hipoksik uyarının Ŗiddetine göre uyarıyı baŖlatan güç (serotonin veya adenosin reseptör aktivasyonu) burada kilit faktör olarak karŖımıza çıkmaktadır. Aralıklı hipoksiden farklı olarak sürekli hipoksi ise reoksijenizasyonun uzun süre sağlanamaması nedeniyle ventilasyonun VAH oluŖumuna neden olmaktadır. Hipoksinin Ŗiddetinin artması veya sürekliliği MSS'inde nöronlardan ve/veya glia hücrelerinden ATP/adenosin salınımını arttırdığı bilinmektedir.

Bu durumda sürekli hipoksiye maruz kalınması potansiyel olarak nöronlardan ve glia hücrelerinden daha çok ATP/adenosin salınımını arttıracaktır. Böylece orta Ŗiddetli ($Pa_{O_2}=45-55$ mmHg) hipoksi boyunca plastisite oluŖumunda neden olan serotonin

bağımlı yolağın yerine hipoksinin şiddetinin ($Pa_{O_2}=25-30$ mmHg) veya sürekliliğinin artması plastisiteye neden olan reseptörler arasındaki çapraz cevap inhibisyonu ile adenosin bağımlı plastisite mekanizmasının aktivasyonuna neden olmaktadır. Ventilasyonun aralıklarla kesilmesinden farklı olarak süreklilik kazanması veya kısaca hipoksinin sürekliliği solunumun kontrolünde, ventilasyonda farklı etkilere neden olmaktadır.

Adenosin salınımına bağımlı olarak oluştuğunu düşündüğümüz VAH mekanizmasını sadece LTF için önerilen moleküler sinyal yolları ile açıklamak yetersiz kalacaktır. MSS üzerinde hipoksinin sürekliliğine bağlı inflamasyon oluşumuna neden olan sinyaller de bu konuya dahil edilmelidir. Hipoksiye bağlı inflamasyon oluşumu ATP'nin yıkılmasıyla sinaptik boşlukta aşırı miktarda adenosin birikiminin glial hücre aktivasyonuna neden olup HIF1- α ekspresyonunu arttırdığı hipotezi literatürde açık bir şekilde ifade edilmiştir. Bu bilgiler ışığında bu tez çalışmasında *“kronik hipoksiye maruz bırakılan sıçanlarda ventilatuar plastisite oluşumu adenosin bağımlı sinyal yolağının baskılanması ile etkili bir kronik HVR oluşumu için $A_{2A}R$ 'nin potansiyel sinyal mekanizmasında asıl rolü üstleneceği”* hipotez olarak sunulmuştur. VAH altında yatan hücresel mekanizmanın sadece LTF mekanizmasına bağımlı olarak tanımlanabileceği düşünülmüştür (Aaron ve Powell, 1993) fakat VAH oluşumunu açıklamak için, LTF oluşumuna neden olan serotonerjik mekanizma araştırmacılar tarafından yeterli bulunmamaktadır. Bunun yanında LTF oluşumunun, aklimatizasyon boyunca sürekliliği veya yokluğu üzerinde bugüne kadar yeterli sayıda çalışma da yapılmamıştır. Yukarıda tartıştığımız çalışmalar göz önünde bulundurulursa, LTF ve VAH oluşumunun yollarının, glutamaterjik nörotransmisyon ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinde plastisiteye yol açtığı fakat farklı mekanizmalara sahip olduğu düşünülmektedir. Literatürdeki bulgulara göre, VAH oluşumu için merkezi sinir sisteminde (MSS) plastisite oluşumu gerekir, fakat bu olay sadece kemoreseptörlerde plastisite veya kemoreseptör uyaranların zamana bağlı değişiklikleriyle açıklanamaz.

Hipoksiye maruz kalma sırasında ATP üretimi tehlikeye girdiğinden, genel olarak pürinerjik sinyalleme ve diğer nöral yapıların yanı sıra hipoksiye karşı savunma yanıtından sorumlu olan nöronal adenosinerjik ağın olası rolünü tartışmaya çalışmak ilginçtir. Bu mekanizmaları ve bunların etkileşimlerini anlamak, farklı solunum bozukluklarından veya diğer ilgili patolojilerden muzdarip hastalar için tedavileri

iyileştirmenin bir yolu olarak hipoksiye bağlı plastisiteyi optimize etmemizi sağlayabilir (Barnett WH, 2016; Guyenet PG, 2014; Molkov YI, 2014; Pouyssegur J, 2016; Quintero M, 2016; Ribeiro JA, 2002).

Adenozinin sentezi AMP/ATP hücresel oranıyla ve açıkçası hücrelerin enerji metabolizmasıyla ilgilidir. Ek olarak, merkezi sinir sisteminde (MSS), nöronal aktivitedeki bir artış, daha yüksek bir enerji harcamasına ihtiyaç duyar ve bu nedenle, hücre dışı adenozin seviyeleri değiştirilir. Adenozinerjik sistem, MSS'de, adenozini farklı adenozin reseptörlerinden birine bağlama görevi görür. Genellikle, artan yüksek hücre dışı adenozin seviyeleri, nöronal aktivitede bir azalmaya neden olur. Hücreler aktivitelerini azalttığı için enerji ihtiyacı da azalır. Bu nükleozid genellikle reseptöre bağımlı mekanizmalar yoluyla hareket eder ve reseptörden bağımsız mekanizmalar da kullanabilir. Her koşulda, karmaşık ve geniş etki yelpazesi, adenozinin dokularda artan enerji gereksinimi alanlarında hücre hasarına karşı savunmada ve ayrıca patolojik bir durumdan normal/fizyolojik durumu kurtarmada önemli bir role sahip olabileceğini ima eder (Ribeiro JA, 2002; Black AM, 2008; Borea PA, 2016; Gomes CV, 2011). Adenozin, sinir sisteminin aktivitesini hücresel düzeyde hem transmitter salınımını inhibe ederek veya kolaylaştırarak presinaptik olarak hem de nöronları hiperpolarize ederek veya depolarize ederek, ayrıca sinaptik olmayan etkiler uygulayarak (yani glial hücreler üzerinde) sinaptik olarak modüle eder. Genellikle adenozinerjik sinyallemenin nöroprotektif bir rol sağladığı varsayılır. Çalışmamızda, A_{2A}R agonisti ve antagonisti olan CGS21680 ve MSX-3'nin uygun dozlarda kullanılan deneklere enjeksiyonu sonrasında kronik sürekli hipoksi boyunca oluşan plastisite için öngörülen sinyal mekanizmasındaki A_{2A}R'ü bağımlı yolak ile kısmen açıklanmaya çalışıldı.

Lopes ve ekibi yaptığı çalışmalarında, ibotenik asit ile indüklenen lezyonu olan uyanık sıçanlarda hipoksik koşullarda (%7 O₂) tidal hacminde, ventilasyonda ve solunum frekansında bir artış buldular ve bunu dorsal periaqueduktal gri (dPAG) nöron gruplarının düzenleyici etkisine bağladılar (Lopes ve ark., 2014). Başka bir çalışmada, günlük AAH'nin, sıçanlarda tidal hacmi üzerinde artırıcı bir etkiye sahip olduğunu ve normoksi sırasında da tidal hacminde bir artışa neden olduğunu öne sürmüşlerdir (Navarrete-Opazo ve ark., 2017). Aynı araştırmacılar, tidal hacmindeki ve solunumdaki bir artışa Adenozin 2A (A_{2A}) antagonistinin neden olduğunu bildirmiştir (Navarrete-Opazo ve ark., 2015; 2017). Bizim çalışmamızda ise kronik sürekli hipoksik (13% veya

10% O₂) ve normoksi (%21 O₂) ortamda A_{2A}R agonist ve antagonisti uygulanan deneklerin hipoksik HVR üzerine etkisini iki farklı kronik sürekli hipoksi seviyesinde gösterdik.

Orta şiddetli olarak isimlendirdiğimiz kronik sürekli hipoksi grubunun alt gruplarında kontrol ve çalışma grupları arasında; ventilasyonda hem hipoksida hem de normoksida CON ve DMSO gruplarına göre MSX-3 grubunda anlamlı azalış bulunduğu, ventilasyon bileşenleri olan solunum frekansında DMSO grubuna göre CGS ve MSX-3 gruplarında anlamlı artış bulunduğu ve tidal volümünde ise DMSO grubuna göre CGS ve MSX-3 gruplarında anlamlı azalış bulunduğu görüldü. Adenozin 2A reseptör blokajının hem hipoksi hem de normoksida ventilasyonu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaltması, adenozin reseptör aktivasyonunun hem hipoksida hem de hipoksi sonrası normoksiye dönüldüğü zaman gerekli olduğunu göstermektedir.

Hipoksinin şiddeti artırılarak %13'den %10 O₂ seviyesine inilen grupta ventilasyon parametresinde, hipoksida CON, DMSO ve MSX-3 gruplarına göre CGS grubunda anlamlı artış bulunduğu; ventilasyon bileşenleri olan solunum frekansında DMSO grubuna göre CGS grubunda anlamlı artış ve CGS grubuna göre MSX-3 grubunda anlamlı azalış bulunduğu ve tidal volümünde ise hipoksida gruplar arası anlamlı bir farklılık bulunmadığı, ancak normoksida DMSO ve CGS grubuna göre MSX-3 grubunda anlamlı artış bulunduğu görüldü. Hipoksinin şiddetinin artması ile adenozin reseptör agonisti olan CGS grubunun hem kontrol hem de antagonist grubu olan MSX-3'e göre ventilasyondaki artışı hipoksi boyunca adenozin salınımının artmasının yanında kullanımına ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

Hipoksinin MSS içerisinde nöronlardan ve/veya glia hücrelerinden adenozin trifosfat (ATP) ve/veya adenozin salınımını indüklediği yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Phillis ve ark., 1993, Wallman-Johansson ve Fredholm, 1994; Gourine AV, 2005a; Martin ve ark., 2007). Medulla üzerinde bulunan solunumun kontrol bölgelerinde hipoksiye bağlı ATP hidrolizindeki artışlar, ventilasyon üzerinde ATP'nin uyarıcı etkisini düşürerek ventilasyonun sekonder depresyonuna neden olabilmektedir (Gourine ve ark., 2005b). Bu tez çalışması ile benzer olarak, hipoksi ile ekstraselüler ATP'nin arttığını bildiren bir başka çalışmada, ATP'nin ekto-nükleotidazlarla adenozine dönüştüğü ve ekstraselüler adenozin konsantrasyonunu arttırdığı rapor edilmiştir

(Parkinson ve ark., 2004). Bu sonuçlara göre, şiddetli hipoksiye maruz kalınması potansiyel olarak nöronlardan ve/veya glia hücrelerinden daha çok ATP/adenozin salınımını arttıracak hipotezi ile plastisite oluşumunda serotonin-bağımlı Q yolağı yerine, adenozeine bağımlı S yolağının aktive olduğu düşünülmektedir. Ventilasyonun hipoksiye verdiği cevap için bu iki G-protein mekanizmasının fizyolojik önemi, farklı şiddette ve sürede hipoksiye maruz kalınmasının farklı yollar üzerinden plastisite oluşumunu indüklemesidir. Daha şiddetli hipoksi dilimlerinin tercihen S yolağını indüklediği ve buna karşın orta şiddetli hipoksi dilimlerinin Q yolağını indüklediği gösterilmiştir (MacFarlane ve ark., 2009; Vinit ve ark., 2010; Nichols vd., 2012). Q ve S yolları aralıklı hipoksi ile aynı anda başlatılabilir fakat birbirlerine sınırlamaları nedeniyle vLTF oluşumu ve kuvvetlenmesi sadece bir yolak tarafından sağlanmaktadır (Devinney ve ark., 2013). Bu etkileşim solunum dışında diğer sistemler içerisinde tanımlanmış çapraz cevap inhibisyon mekanizmaları (Şekil 4) (Baker ve ark., 2001; Devinney ve ark., 2013) üzerinden birbirlerine müdahale eden Gs ve Gq proteinlerine özgüdür (Roy ve ark., 2006). Bu iki reseptör arasındaki aktivasyon dengesi hangi yolun baskın olduğunu ve hangi yolağın plastisite ifadesinin büyüklüğünü belirleyen bir "fren" görevi göreceğini belirleyecektir. Q ve S yolları arasındaki denge ve/veya çapraz cevap etkileşimlerinin kuvveti, farklı motor nöron veya solunum merkezleri üzerindeki nöron popülasyonları arasında farklılık gösterebilir. Bu tür nöron heterojenliği, sistemdeki farklı nöron havuzlarına (motor veya duysal nöronlar) farklı özellikler kazandırabilir. A_{2A}R aktivasyonu, sürekli hipoksi sırasında hücre dışı adenzin miktarı arttığı plastisite oluşumunu güçlendirilmesine katkıda bulunmaktadır (Hoffman ve ark., 2011).

Hipoksik periyotların şiddeti ve süresi göz önünde bulundurularak, oluşum mekanizması açıklanmak istenen ventilasyonun kronik sürekli hipoksidede oluşan plastisite mekanizmaları arasındaki etkileşimin A_{2A} reseptör aktivasyonu ile bağlantılı olduğu, bu tez çalışmasının hipotezini doğrulamıştır.

Hipoksi modelleri, gerek sağlıklı bireylerde gerekse çeşitli hastalıklarda, hipoksinin etkilerinin incelenmesi bakımından önemlidir. Ancak, hipoksinin etkileri ve hipoksi mekanizmasında yer alan sinyal yolları, seçilen hipoksi modeline ve uygulanan protokole göre farklılıklar sergilemektedir. Bu tez çalışmasının bir sonraki basamağında adenzin birikimine bağlı glial hücre aktivasyonunun VAH için kritik bir sinyal olduğu

ve bu sinyalin NTS'de glial aktivasyonu iletildiğini test etmek olacaktır. Yukarıda da anlatıldığı üzere inflamasyon, VAH için nöral plastisite oluşumunda başka bir sinyal yolu olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, inflamasyon ve sitokin ekspresyonu ile ilişkili olarak NTS'de glial aktivasyonunun bloke edilmesi kronik sürekli hipoksi boyunca ventilatuar aklimatizasyonu (VAH) bloke etmektedir (Stokes ve ark., 2017). Ayrıca bu plastisite, karotid organ kemoreseptörlerinin MSS'indeki ilk sinaps yeri olan NTS'de glutamaterjik nörotransmisyon mekanizmasına da sahiptir. Akciğer hastalıklarında oksijenizasyonun iyileştirilmesi için kronik sürekli hipoksi ile oluşan plastisite mekanizmasını anlamak önemlidir. Ancak hala bu plastisitenin, kronik akciğer hastalıklarına sahip hastalarda meydana gelip gelmediği ya da bu plastisite oluşum durumları arasındaki bireysel farklılıkların, hastalığın sürecindeki değişiklikleri açıklayıp açıklayamayacağına karar verecek kadar iyi bilinmemektedir.

Sonuç olarak, bu tez çalışması, hipoksi ve inflamasyonun kombine edildiği ortak klinik senaryolarda, örneğin KOAH'ın şiddetlenmesinde veya yoğun bakım ünitelerinde özellikle son bir yıldır şiddetli COVID-19 viral enfeksiyon geçirenlerin tedavisi boyunca ve sonrasında, sepsisten veya akut respiratuar distres sendromuna (ARDS) kadar geniş bir klinik yelpazede tedavide kullanılan mekanik ventilasyonun sonlandırılmasından sonra ortaya çıkabilecek solunum yetmezliği gibi sorunlara açıklık getireceği için de klinik anlamda önem arz etmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Aaron EA, Powell FL. Effect of chronic hypoxia on hypoxic ventilatory response in awake rats. *J Appl Physiol.* 1993; 74(4):1635–1640.
- Arslan G, Kontny E, Fredholm BB. Down-regulation of adenosine A2A receptors upon NGF-induced differentiation of PC12 cells. *Neuropharmacology*, 1997; 36(9), 1319–1326.
- Anaizi NH. Lung Function In Health And Disease: Basic Concepts of Respiratory Physiology and Pathophysiology. Book Chapter: Control of Breathing. 2014; Pp. 197-214 (18): 16-32.
- Ambalavanar R, Ludlow CL, Wenthold RJ, Tanaka Y, Damirjian M, Petralia RS. Glutamate receptor subunits in the nucleus of the tractus solitarius and other regions of the medulla oblongata in the cat. *J. Comp. Neurol.* 1998; 402: 75-92.
- Amiel J, Dubreuil V, Ramanantsoa N, Fortin G, Gallego J, Brunet JF, et al. PHOX2B in respiratory control: Lessons from congenital central hypoventilation syndrome and its mouse models. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2009; 168(1-2), 125–132.
- Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2009; 296(5), R1473–R1495.
- Bavis RW, Powell FL, Bradford A, Hsia CCW, Peltonen JE, Soliz J, Wilkinson KA. Respiratory plasticity in response to changes in oxygen supply and demand. *Integrative and Comparative Biology*, 2007; 47(4): 532–551.

- Basaran KE, Villongco M, Ho B, Ellis E, Zarndt R, Antonova J, Powell FL. Ibuprofen Blunts Ventilatory Acclimatization to Sustained Hypoxia in Humans. *PLOS ONE*, 2016; 11(1), e0146087.
- Baker-Herman TL, Fuller DD, Bavis RW, Zabka AG, Golder FJ, Doperalski NJ, et al. BDNF is necessary and sufficient for spinal respiratory plasticity following intermittent hypoxia. *Nat. Neurosci.* 2004; 7, 48–55.
- Baker-Herman TL, Mitchell GS. Phrenic Long-Term Facilitation Requires Spinal Serotonin Receptor Activation and Protein Synthesis. *The Journal of Neuroscience*, 2002; 22(14): 6239–6246.
- Baker TL, Mitchell GS. Episodic but not continuous hypoxia elicits long-term facilitation of phrenic motor output in rats. *J Physiol* 2000; 529: 215–219.
- Barnard P, Andronikou S, Pokorski M, Smatresk N, Mokashi A, Lahiri S. Time-dependent effect of hypoxia on carotid body chemosensory function. *J Appl Physiol.* 1987; 63: 685–691.
- Barnett WH, Abdala AP, Paton JF, Rybak IA, Zoccal DB, Molkov YI. Chemoreception and neuroplasticity in respiratory circuits. *Exp Neurol.* 2016; 4886(16): 30156-X. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.05.036
- Balis UJ, Morris KF, Koleski J, Lindsey BG. Simulations of a ventrolateral medullary neural network for respiratory rhythmogenesis inferred from spike train cross-correlation. *Biol Cybern* 1994; 70:311–327.
- Black AM, Pandya S, Clark D, Armstrong EA, Yager JY. Effect of caffeine and morphine on the developing pre-mature brain. *Brain Res.* 2008;1219:136–142. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.04.066
- Bockaert J, Claeysen S, Becamel C, Dumuis A, Marin P. Neuronal 5-HT metabotropic receptors: fine-tuning of their structure, signaling, and roles in synaptic modulation. *Cell and Tissue Research.* 2006; 326:553-572.

- Bolton CF, Chen R, Wigdiks EFM, Zifko UA. Anatomy and physiology of the nervous system, control of respiration. In: *Neurology of Breathing*. United States of America, 2004;219-35.
- Boison D, Stewart KA. Therapeutic epilepsy research: From pharmacological rationale to focal adenosine augmentation. *Biochemical Pharmacology*, 2009; 78(12):1428–1437.
- Bongianni F, Fontana G, Pantaleo T. Effects of electrical and chemical stimulation of the Botzinger complex on respiratory activity in the cat, *Brain Res*. 1988; 445: 254-261.
- Bongianni F, Corda M, Fontana GA, Pantaleo T. Chemical activation of caudal medullary expiratory neurones alters the pattern of breathing in the cat. *The Journal of Physiology*, 1994; 474(3): 497–507.
- Bongianni F, Mutolo D, Fontana GA, Pantaleo T. Discharge patterns of Bötzing complex neurons during cough in the cat. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1998; 274(4): R1015–R1024.
- Bongianni F, Mutolo D, Nardone F, Pantaleo T. Ionotropic glutamate receptors mediate excitatory drive to caudal medullary expiratory neurons in the rabbit. *Brain Research*, 2005; 1056(2), 145–157.
- Bonham AC, Jeske I. Cardiorespiratory effects of DL-homocysteic acid in caudal ventrolateral medulla. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1989; 256(3): H688–H696.
- Borea PA, Gessi S, Merighi S, Varani K. Adenosine as a multi-signalling guardian angel in human diseases: when, where and how does it exert its protective effects? *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37(6):419–434. DOI: 10.1016/j.tips.2016.02.006
- Brundage JM, Dunwiddie TV. Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system. *Adv Pharmacol. Review*. 1997; 39(3):353-391.

- Brichant JF, De Troyer A. On the intercostal muscle compensation for diaphragmatic paralysis in the dog. *J Physiol.* 1997; 500: 245–253.
- Budzinska K, von Euler C, Kao FF, Pantaleo T, Yamato Y. Effects of graded focal cold block in rostral area of the medulla, *Acta Physiol. Scand.* 1985; 124: 239-340.
- Bisgard GE. Carotid body mechanisms in acclimatization to hypoxia. *Respir. Physiol.* 2000; 121: 237–246.
- Bissonnette JM, Hohimer AR, Knopp SJ. The effect of centrally administered adenosine on fetal breathing movements. *Respir Physiol.* 1991a; 84(2):273-85.
- Bissonnette JM, Reddington M. Autoradiographic localization of adenosine A1 receptors in brainstem of fetal sheep. *Dev Brain Res.* 1991b; 61: 111–115.
- Böcklinger K, Tomaselli B, Heftberger V, Podhraski V, Bandtlow C, Baier-Bitterlich G. Purine nucleosides support the neurite outgrowth of primary rat cerebellar granule cells after hypoxia. *Eur J Cell Biol.* 2004; Mar; 83(2):51-54.
- Chamberlin N, Saper C. Topographic organization of respiratory responses to glutamate microstimulation of the parabrachial nucleus in the rat. *The Journal of Neuroscience*, 1994; 14(11), 6500–6510.
- Chaitow L, Bradley D, Gilbert C. The structure and function of breathing. *Recognizing and Treating Breathing Disorders*, 2014; 23–43.
- Chen J, He L, Dinger B, Stensaas L, Fidone S. Role of endothelin and endothelin A-type receptor in adaptation of the carotid body to chronic hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002; 282: L1314–L1323.
- Comroe JH Jr, Schmidt CF. The part played by reflexes from the carotid body in the chemical regulation of respiration in the dog. *Am. J. Physiol.* 1938; 121: 75–97.
- Coates EL, Li A, Nattie EE. Widespread sites of brainstem ventilatory chemoreceptors. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75: 5-14.

- Conrad SC, Nichols NL, Ritucci NA, Dean, JB, Putnam RW. Development of chemosensitivity in neurons from the nucleus tractus solitarius (NTS) of neonatal rats. *Resp. Physiol. Neurobiol.* 2008.
- Cohen MI. Neurogenesis of respiratory rhythm in the mammal. *Physiol. Rev.* 1979; 59: 1105-1173.
- Cunha RA. Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors. *Neurochem Int.* 2001; 38: 107-125.
- Cunha RA. Neuroprotection by adenosine in the brain: from A(1) receptor activation to A (2A) receptor blockade. *Purinergic Signal.* 2005; 1:111–34.
- Ciruela F, Albergaria C, Soriano A, Cuffi L, Carbonell L, Sánchez S, et al. Adenosine receptors interacting proteins (ARIPs): behind the biology of adenosine signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes.* 2010; 1798(1):9-20.
- Cinelli E, Iovino L, Bongianini F, Pantaleo T, Mutolo D. Essential Role of the cVRG in the Generation of Both the Expiratory and Inspiratory Components of the Cough Reflex. *Review Physiol Res.* 2020 Mar 27;69 (Suppl 1):S19-S27.
- Chitravanshi V, Sapru H. Phrenic nerve responses to chemical stimulation of the subregions of ventral medullary respiratory neuronal group in the rat. *Brain Research,* 1999; 821(2): 443–460.
- Dale N, Pearson T, Frenguelli BG. Direct measurement of adenosine release during hypoxia in the CA1 region of the rat hippocampal slice. *J Physiol.* 2000; 526: 143–155.
- Dale EA, Fields DP, Devinney MJ, Mitchell GS. Phrenic motor neuron TrkB expression is necessary for acute intermittent hypoxia-induced phrenic long-term facilitation. *Exp. Neurol.* 2017; 287: 130–136.
- Dale-Nagle EA, Hoffman MS, MacFarlane PM, Mitchell GS. Multiple pathways to long-lasting phrenic motor facilitation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 669: 225–30.

- Darnall RJ. Aminophylline reduces hypoxic ventilatory depression: possible role of adenosine. *Pediatr Res*. 1985; 19: 706–710.
- Donnelly DF. Are oxygen-dependent K⁺ channels essential for carotid body chemotransduction? *Respiration Physiology*, 1997; 110(2-3): 211–218.
- Dougherty BJ, Fields DP, Mitchell GS. Mammalian target of rapamycin is required for phrenic long-term facilitation following severe but not moderate acute intermittent hypoxia. *Journal of Neurophysiology*. 2015; 114:1784-1791.
- Dobbins EG, Feldman JL. Brainstem network controlling the descending drive to phrenic motoneurons in the rat. *J Comp Neurol*. 1994; Sep 1; 347(1):64-86.
- Dubreuil V, Thoby-Brisson M, Rallu M, Persson K, Pattyn A, Birchmeier C, Goridis C. Defective Respiratory Rhythmogenesis and Loss of Central Chemosensitivity in Phox2b Mutants Targeting Retrotrapezoid Nucleus Neurons. *Journal of Neuroscience*, 2009; 29(47): 14836–14846.
- Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 2001; 24:31-55.
- Duffin J. Measuring the respiratory chemoreflexes in humans. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2011; 177(2): 71–79.
- Doi A, Ramirez JM. Neuromodulation and the orchestration of the respiratory rhythm. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2008; 164(1-2): 96–104.
- Dong XW, Feldman JL. Modulation of inspiratory drive to phrenic motoneurons by presynaptic adenosine A1 receptors. *J Neurosci*. 1995; 15: 3458–3467.
- Dempsey JA, Forster HV. Mediation of ventilatory adaptations. *Physiol. Rev*. 1982; 62: 262–346.
- Dempsey JA, Smith CA. Pathophysiology of human ventilatory control. *Eur Respir J*. 2014; 44(2):495–512. DOI: 10.1183/09031936.00048514

- Devinney MJ, Huxtable AG, Nichols NL, Mitchell GS. Hypoxia-induced phrenic long-term facilitation: emergent properties. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2013; 1279(1): 143–153.
- Devinney MJ, Fields DP, Huxtable AG, Peterson TJ, Dale EA, Mitchell GS. Phrenic Long-Term Facilitation Requires PKC θ Activity within Phrenic Motor Neurons. *J. Neurosci.* 2015; 35: 8107–8117.
- De Troyer AD. The canine phrenic-to-intercostal reflex. *J Physiol.* 1998; 508: 919–927.
- Deussen A. Contribution of S-adenosylhomocysteine to cardiac adenosine formation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 1989; 21(8): 773–782.
- Dean JB, Lawing WL, Millhorn DE. CO₂ decreases membrane conductance and depolarizes neurons in the nucleus tractus solitarii. *Exp. Brain. Res.* 1989; 76: 656-666.
- Dean JB, Bayliss DA, Erickson JT, Lawing WL, Millhorn DE. Depolarization and stimulation of neurons in nucleus tractus solitarii by carbon dioxide does not require chemical synaptic input. *Neuroscience*. 1990; 36: 207-216.
- Dylag AM, Martin RJ. Control of Breathing. Updates on Neonatal Chronic Lung Disease, 2020; 195–206.
- Di Angelantonio S, Bertollini C, Piccinin S, Rosito M, Trettel F, Pagani F, et al. Basal adenosine modulates the functional properties of AMPA receptors in mouse hippocampal neurons through the activation of A1R A2AR and A3R. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9:409-420.
- Dwinell MR, Powell FL. Chronic hypoxia enhances the phrenic nerve response to arterial chemoreceptor stimulation in anesthetized rats. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 817–823.
- Eldridge FL, Kiley JP, Millhorn DE. Respiratory effects of carbon dioxide-induced changes of medullary extracellular fluid pH in cats. *J Physiol.* 1984; 355: 177–189.

- Eldridge FL, Kiley JP, Millhorn DE. Mechanisms of respiratory response to isoproterenol in glomectomized cats. *Journal of Applied Physiology*, 1985; 58(1): 83–88.
- Eldridge FL, Millhorn DE. Oscillation, gating and memory in the respiratory control system. In N. S. Cherniack and J.G. Widdicombe, editors. *The respiratory system*. American Physiological Society, Bethesda: MD. 1986; 4: 93- 114.
- Ellenberger HH, Feldman JL. Subnuclear organization of the lateral tegmental field of the rat. I: Nucleus ambiguus and ventral respiratory group. *J Comp Neurol* 1990a; 294:(2): 202-211.
- Ellenberger HH, Feldman JL, Zhan WZ. Subnuclear organization of the lateral tegmental field of the rat. II: Catecholamine neurons and ventral respiratory group. *J Comp Neurol* 1990b; 294:(2): 212-222.
- Engwall MJA, Bisgard GE. Ventilatory responses to chemoreceptor stimulation after hypoxic acclimatization in awake goats. *J. Appl. Physiol.* 1990; 69, 1236–1243.
- Ezure K, M. Manabe, H. Yamada, Distribution of medullary respiratory neurons in the rat, *Brain Res.* 455 1988; 262–270.
- Forster HV, Dempsey JA, Birnbaum ML, Reddan WG, Thoden J, Grover RF, Rankin J. Effect of chronic exposure to hypoxia on ventilatory response to CO₂ and hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 1971; 31(4): 586–592.
- Forster HV. The parafacial respiratory group (pFRG)/pre-Botzinger complex (preBotC) is the primary site of respiratory rhythm generation in the mammal. *Journal of Applied Physiology*, 2006; 100(6): 2103–2108.
- Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci. Review.* 2003; 26:239-66.
- Fuller DD, Mitchell GS. Respiratory neuroplasticity – Overview, significance and future directions. *Exp. Neurol.* 2017; 287: 144–152.

- Funk GD, Huxtable AG, Lorier AR. ATP in central respiratory control: A three-part signaling system. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008; 164: 131–142.
- Funk GD. Neuromodulation: Purinergic signaling in respiratory control. *Compr Physiol*. 2013; 3: 331–363.
- Fredholm BB. Adenosine and neuroprotection. *Int Rev Neurobiol*. 1997; 40:259-80.
- Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev*. 2001; 53:527–552.
- Fredholm BB, Chen JF, Cunha RA, Svenningsson P, Vaugeois JM. Adenosine and brain function. *Int Rev Neurobiol*. 2005a; 63(3):191-270.
- Fredholm BB, Chen JF, Masino SA, Vaugeois JM. Actions of adenosine at its receptors in the CNS: insights from knockouts and drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005b; 45(3):385-412.
- Frenguelli BG, Llaudet E, Dale N. High-resolution real-time recording with microelectrode biosensors reveals novel aspects of adenosine release during hypoxia in rat hippocampal slices. *J Neurochem*. 2003; 86: 1506–1515.
- Fields DP, Mitchell GS. Spinal metaplasticity in respiratory motor control. *Frontiers in Neural Circuits* 2015; 9.
- Fields DP, Mitchell GS. Divergent cAMP signaling differentially regulates serotonin-induced spinal motor plasticity. *Neuropharmacology*. 2017; 113:82-88.
- Fitzgerald RS, Parks DC. Effect of hypoxia on carotid chemoreceptor response to carbon dioxide in cats. *Respir Physiol*. 1971; 12: 218–229.
- Finley JC, Katz DM. Central organization of carotid body afferent projections to the brainstem of the rat. *Brain Res*. 1992a; 572: 108-116.
- Gautier H, Bertrand F. Respiratory effects of pneumotaxic center lesions and subsequent vagotomy in chronic cats. *Respiration Physiology*, 1975; 23(1):71–85.

- Gao ZG, Ye K, Göblyös A, IJzerman AP, Jacobson KA. Flexible modulation of agonist efficacy at the human A₃ adenosine receptor by the imidazoquinoline allosteric enhancer LUF6000. *BMC Pharmacology*, 2008; 8(1): 20-25.
- Gaytán SP, Pasaro R. Connections of the rostral ventral respiratory neuronal cell group: an anterograde and retrograde tracing study in the rat. *Brain Res Bull*. 1998; 47(6):625–642. DOI: 10.1016/S0361-9230(98)00125-7
- Ghali MGZ. Phrenic motoneurons: output elements of a highly organized intraspinal network. *Journal of Neurophysiology*, 2018; 119(3): 1057–1070.
- Ghali MGZ. Respiratory rhythm generation and pattern formation: oscillators and network mechanisms. *Journal of Integrative Neuroscience, Review*. 2019; 18(4): 481-517
- Gourine AV, Llaudet E, Dale N, Spyer KM. ATP is a mediator of chemosensory transduction in the central nervous system. *Nature*, 436(7047), 2005b; 108–111. doi:10.1038/nature03690
- Gourine AV. On the peripheral and central chemoreception and control of breathing: an emerging role of ATP. *The Journal of Physiology*, 2005a; 568(3): 715–724.
- Goshgarian HG, Rafols JA. The phrenic nucleus of the albino rat: a correlative HRP and Golgi study. *J Comp Neurol*. 1981; 201: 441–456.
- Gottschall J. The diaphragm of the rat and its innervation. Muscle fiber composition; perikarya and axons of efferent and afferent neurons. *Anat Embryol (Berl)*. 1981; 161: 405–417.
- Gozal D, Gaultier C. Evolving concepts of the maturation of central pathways underlying the hypoxic ventilatory response. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(2):325-9.
- Golder FJ, Ranganathan L, Satriotomo I, et al. Spinal adenosine A_{2a} receptor activation elicits long-lasting phrenic motor facilitation. *J. Neurosci*. 2008; 28: 2033–2042.

- Golder FJ. Spinal NMDA receptor activation is necessary for de novo, but not the maintenance of, A2a receptor-mediated phrenic motor facilitation. *J. Appl. Physiol.* 2009; 107:217–223.
- Gomes CV, Kaster MP, Tomé AR, Agostinho PM, Cunha RA. Adenosine receptors and brain diseases: neuroprotection and neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1808(5):1380–1399. DOI: 10.1016/j.bbame.2010.12.001
- Gessi S, Merighi S, Varani K, Borea PA. Adenosine receptors in health and disease. *Adv Pharmacol.* 2011; 61:41-75.
- Guyenet PG. Regulation of Breathing and Autonomic Outflows by Chemoreceptors. *Comprehensive Physiology*, 2014; 1511–1562.
- Guyenet PG, Stornetta RL, Souza GM, Abbott SBG, Shi Y, Bayliss DA. The Retrotrapezoid Nucleus: Central Chemoreceptor and Regulator of Breathing Automaticity. *Trends in Neurosciences.* 2019.
- Gill PK, Kuno M. Excitatory and inhibitory actions on phrenic motoneurons. *J Physiol.* 1963; 168: 274–289.
- Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology 12th edition. New York, NY: W.B. Saunders. 2013; 12: 14-18.
- Horner RL, Malhotra A. Control of Breathing and Upper Airways During Sleep. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*, 2016; 1511–1526.e1.
- Hoffman MS, Mitchell GS. Spinal 5-HT₇ receptor activation induces long-lasting phrenic motor facilitation. *Journal of Physiology-London.* 2011; 589:1397-1407.
- Hoffman MS, Mitchell GS. Spinal 5-HT₇ Receptors and Protein Kinase A Constrain Intermittent Hypoxia-Induced Phrenic Long-Term Facilitation. *Neuroscience.* 2013; 250:632-643.
- Hussain SN, Chatillon A, Comtois A, Roussos C, Magder S. Chemical activation of thin-fiber phrenic afferents. 2. Cardiovascular responses. *J Appl Physiol* 1991; 70: 77–86.

- Headrick JP, Willis RJ. Adenosine formation and energy metabolism: a ³¹P-NMR study in isolated rat heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1990; 258(3):H617–H624.
- Hempleman SC. Sodium and potassium currents in neonatal rat carotid body cells following in vivo chronic hypoxia. *Brain Res* 1995; 699:42–50.
- Heftberger V, Tomaselli B, Podhraski V, Baier-Bitterlich G. Purine nucleoside mediated protection of primary cerebellar granule cells after hypoxic insult. In *Focus on Neurochemistry Research*, (Nova Science Publ.) 2005; IX:229–47.
- Herlenius E, Lagercrantz H, Yamamoto Y. Adenosine modulates inspiratory neurons and the respiratory pattern in the brainstem of neonatal rats. *Pediatr Res*. 1997; 42(1):46-53.
- Herlenius E, Adén U, Lie Qi Tang, Lagercrantz H. Perinatal respiratory control and its modulation by adenosine and caffeine in the rat. *Pediatr Res*. 2002; 51: 4–12.
- Hedner T, Hedner J, Jonason J, Wessberg P. Effects of theophylline on adenosine-induced respiratory depression in the preterm rabbit. *Eur J Respir Dis*. 1984; 65: 153–156.
- Hedner J, Hedner T, Wessberg P, Jonason J, Mueller RA. Central respiratory effects of adenosine analogues, theophylline and enprofylline. In: Andersson, KE, Persson CGA (eds) *Anti-Asthma Xanthines and Adenosine*. Excerpta Medica, Copenhagen, 1985; 467–471.
- Hida W. Role of ventilatory drive in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 1999; 5(6):339-343.
- Ikeda K, Kawakami K, Onimaru H, Okada Y, Yokota S, Koshiya N, Koizumi H. The respiratory control mechanisms in the brainstem and spinal cord: integrative views of the neuroanatomy and neurophysiology. *The Journal of Physiological Sciences*, 2016; 67(1): 45–62.

- Itoh R, Oka J, Ozasa H. Regulation of rat heart cytosol 5'-nucleotidase by adenylate energy charge. *Biochemical Journal*, 1986; 235(3): 847–851.
- Ito HT, Schuman EM. Frequency-dependent signal transmission and modulation by neuromodulators. *Front Neurosci*. 2008; 2: 138–144.
- Iscoe S. Control of abdominal muscles. *Prog Neurobiol* 1998; 56: 433-506.
- Irestedt L, Dahlin I, Hertzberg T, Sollevi A, Lagercrantz H. Adenosine concentration in umbilical cord blood of newborn infants after vaginal delivery and cesarean section. *Pediatr Res*. 1989 Aug; 26(2):106-108.
- Janczewski WA, Feldman JL. Distinct rhythm generators for inspiration and expiration in the juvenile rat. *J. Physiol*. 2006; 570: 407–420.
- Johnson SM, Koshiya N, Smith J. Isolation of the kernel for respiratory rhythm generation in a novel preparation: the pre-Butzinger complex island. *J. Neurophysiol*. 2001; 85: 1772.
- Jodkowski J, Coles S, Dick TE. A 'pneumotaxic centre' in rats. *Neurosci. Lett*. 1994; 172: 67-72.
- Kalia M, Feldman JL, Cohen MI. Afferent projections to the inspiratory neuronal region of the ventrolateral nucleus of the tractus solitarius in the cat. *Brain Res* 1979;171:(1): 135-141.
- Kawai Y, Senba E. Postnatal differentiation of local networks in the nucleus of the tractus solitarius. *Neuroscience*. 2000; 100: 109-114.
- Kawai A, Okada Y, Mückenhoff K, Scheid P. Theophylline and hypoxic ventilatory response in the rat isolated brainstem-spinal cord. *Respir Physiol*. 1995; Apr; 100(1):25-32.
- Kazemi MH, Raoofi Mohseni S, Hojjat-Farsangi M, Anvari E, Ghalamfarsa G, Mohammadi H, Jadidi-Niaragh F. Adenosine and adenosine receptors in the immunopathogenesis and treatment of cancer. *Journal of Cellular Physiology*, 2017; 233(3): 2032–2057.

- Katchman AN, Hershkowitz N. Adenosine antagonists prevent hypoxia-induced depression of excitatory but not inhibitory synaptic currents. *Neurosci Lett.* 1993; 159: 123–126.
- Koos BJ, Kruger L, Murray TF. Source of extracellular brain adenosine during hypoxia in fetal sheep. First published on the World Wide Web on 4 November 1997. *Brain Research*, 1997; 778(2), 439–442.
- Koos BJ. Adenosine A_{2a} receptors and O₂ sensing in development. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2011; 301(3): R601–R622.
- Kobayashi S, Millhorn DE. Stimulation of expression for the adenosine A_{2A} receptor gene by hypoxia in PC12 cells. A potential role in cell protection. *J Biol Chem.* 1999 Jul 16; 274(29):20358-65.
- Kinkead R, Bach KB, Johnson SM, Hodgeman BA, Mitchell GS. Plasticity in respiratory motor control: intermittent hypoxia and hypercapnia activate opposing serotonergic and noradrenergic modulatory systems. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 2001; 130(2), 207–218.
- Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, Takishima T. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med.* 1994; 330(19):1329-34.
- Lawrence AJ, Jarrot B. Neurochemical modulation of cardiovascular control in the nucleus tractus solitarius. *Prog. Neurobiol.* 1996; 48: 21-53.
- Lasley RD, Hegge JO, Noble MA, Mentzer RM. Evidence that cytosolic and ecto 5'-nucleotidases contribute equally to increased interstitial adenosine concentration during porcine myocardial ischemia. *Basic Research in Cardiology*, 1999; 94(3): 199–207.

- Laskowski MB, Sanes JR. Topographic mapping of motor pools onto skeletal muscles. *J Neurosci*. 1987; 7 (1): 252-260.
- Lai DM, Tu YK, Liu IM, Cheng JT. Increase of adenosine A1 receptor gene expression in cerebral ischemia of Wistar rats. *Neurosci Lett*. 2005 Oct 21; 387(2):59-61.
- Lagercrantz H, Yamamoto Y, Fredholm BB, Prabhakar NR, Euler C. Adenosine analogues depress ventilation in rabbit neonates. *Pediatr Res*. 1984; 18: 387–390.
- Lagercrantz H, Runold M, Yamamoto Y, Fredholm BB. Adenosine: a putative mediator of the hypoxic ventilatory response of the neonate. In: Euler H, Lagercrantz H (eds) *Neurobiology of the Control of Breathing*. Raven Press, New York, 1986; 133–139.
- Lagercrantz H. What does the preterm infant breathe for? Controversies on apnea of prematurity. *Acta Paediatr*. 1992; 81: 733–736.
- Loeschcke HH. Respiratory chemosensitivity in the medulla oblongata. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. Review. 1973; 33(1):97-112.
- Lopes JM, Davis GM, Mullahoo K, Aranda JV. Role of adenosine in the hypoxic ventilatory response of the newborn piglet. *Pediatr Pulmonol*. 1994; 17: 50–55.
- Lopes LT, Biancardi V, Vieira EB, Leite-Panissi C, Bicego KC, Gargaglioni LH. Participation of the dorsal periaqueductal grey matter in the hypoxic ventilatory response in unanaesthetized rats. *Acta Physiol (Oxf)* 2014; 211(3): 528-537.
- Leusen IR, Weyne J. Central neurons environment and the control system of breathing and circulation. Berlin. Book, 1983; 1-12.
- Lee SD, Nakano H, Farkas GA. Adenosinergic modulation of ventilation in obese zucker rats. *Obes Res*. 2005;13(3):545–555. DOI: 10.1038/oby.2005.58
- Lumsden T. Observations on the respiratory centres in the cat. *J Physiol (Lond)*. 1923; 57: 153–160.

- Lindsey BG, Rybak IA, Smith JC. Computational models and emergent properties of respiratory neural networks. *Compr Physiol* 2012; 2:1619–1670.
- Marlot D, Macron JM, Duron B. Inhibitory and excitatory effects on respiration by phrenic nerve afferent stimulation in cats. *Respir Physiol*. 1987; 69: 321–333.
- Martini FH. The Respiratory System In: Martini FH, ed. *Fundamentals of Anatomy & Physiology*, 5th edition New Jersey, Prentice. Hall 2001; 23:797-844.
- Martín ED, Fernández M, Perea G, Pascual O, Haydon PG, Araque A, Ceña V. Adenosine released by astrocytes contributes to hypoxia-induced modulation of synaptic transmission. *Glia*. 2007; 55: 36–45.
- MacFarlane PM, Satriotomo I, Windelborn JA, et al. NADPH oxidase activity is necessary for acute intermittent hypoxia-induced phrenic long-term facilitation. *The Journal of Physiology*, 2009; 587(9): 1931–1942.
- McCrimmon DR, Dekin MS, Mitchell GS. Glutamate, GABA and serotonin in ventilatory control. In: *Regulation of Breathing*, edited by Dempsey JA and Pack AI Jr. New York: Dekker, 1995; 151–218.
- McGuire M, Zhang Y, White DP, Ling L. Serotonin receptor subtypes required for ventilatory long-term facilitation and its enhancement after chronic intermittent hypoxia in awake rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: 334–341.
- McGuire M, Zhang Y, White DP, Ling L. Phrenic long-term facilitation requires NMDA receptors in the phrenic motonucleus in rats. *J. Physiol*. 2005; 567: 599–611.
- McGuire M, Liu C, Cao Y, Ling L. Formation and maintenance of ventilatory long-term facilitation require NMDA but not non-NMDA receptors in awake rats. *J. Appl. Physiol*. 2008; 105: 942–50.
- Morrison SF, Cravo SL, Wilfehrt HM. Pontine lesions produce apneusis in the rat. *Brain Res*. 1994; 652: 83-86.

- Molkov YI, Rubin JE, Rybak IA, Smith JC. Computational models of the neural control of breathing. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 2016; 9(2): e1371.
- Molkov YI, Zoccal DB, Baekey DM, Abdala AP, Machado BH, Dick TE, et al. Physiological and pathophysiological interactions between the respiratory central pattern generator and the sympathetic nervous system. *Prog Brain Res*. 2014;212:1–23. DOI: 10.1016/B978-0-444-63488-7.00001-X
- Moreira TS, Sobrinho CR, Falquetto B, Oliveira LM, Lima JD, Mulkey DK, Takakura AC. The retrotrapezoid nucleus and the neuromodulation of breathing. *Journal of Neurophysiology*. 2020.
- Moraes DJ, Dias MB, Cavalcanti-Kwiatkoski R, Machado BH, Zoccal DB. Contribution of the retrotrapezoid nucleus/parafacial respiratory region to the expiratory-sympathetic coupling in response to peripheral chemoreflex in rats. *Journal of Neurophysiology*, 2012; 108(3): 882–890.
- Moraes DJ, Bonagamba LG, Costa KM, Costa-Silva JH, Zoccal DB, Machado BH. Short-term sustained hypoxia induces changes in the coupling of sympathetic and respiratory activities in rats. *J. Physiol*. 2014; 592: 2013–2033.
- Morgado-Valle C, Baca SM, Feldman JL. Glycinergic Pacemaker Neurons in PreBotzinger Complex of Neonatal Mouse. *Journal of Neuroscience*, 2010; 30(10), 3634–3639.
- Moss IR, Denavit-Saubié M, Eldridge FL, Gillis RA, Herkenham M, Lahiri S. Neuromodulators and transmitters in respiratory control. *Fed Proc*. 1986; Jun;45(7):2133-47.
- Moya EA, Powell FL. Serotonin and Adenosine G-protein Coupled Receptor Signaling for Ventilatory Acclimatization to Sustained Hypoxia. *Frontiers in Physiology*, 2018; 9.

- Mojsilovic-Petrovic J, Jeong GB, Crocker A, Arneja A, David S, Russell DS, et al. Protecting motor neurons from toxic insult by antagonism of adenosine A2a and Trk receptors. *J Neurosci*. 2006; 26:9250-9263.
- Mulkey DK, Stornetta RL, Weston MC, Simmons JR, Parker A, Bayliss DA, Guyenet PG. Respiratory control by ventral surface chemoreceptor neurons in rats. *Nat. Neurosci*. 2004a; 7: 1360-1369.
- Mulkey DK, Henderson III RA, Ritucci NA, Putnam RW, Dean JB. Oxidative stress decreases pHi and Na⁺/H⁺ exchange and increases excitability of solitary complex neurons from rat brain slices. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2004b; 286: C940-951.
- Mendelsohn AH, Deconde A, Lambert HW, Dodson SC, Daney BT, Stark ME, et al. Cervical variations of the phrenic nerve. *Laryngoscope*. 2011; 121: 1920–1923.
- Melani A, Gianfriddo M, Vannucchi MG, Cipriani S, Baraldi PG, Giovannini MG, Pedata F. The selective A2A receptor antagonist SCH 58261 protects from neurological deficit, brain damage and activation of p38 MAPK in rat focal cerebral ischemia. *Brain Res*. 2006; 1073 -1074:470-480.
- Minic Z, O’Leary DS, Scislo TJ. NTS adenosine A2a receptors inhibit the cardiopulmonary chemoreflex control of regional sympathetic outputs via a GABAergic mechanism. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2015; 309(1), H185–H197.
- Miller MJ, Martin RJ. Pathophysiology of apnea of prematurity. In: Polin, RF (ed) *Fetal and Neonatal Physiology*. WB Saunders, Philadelphia, 1992; pp 872–885.
- Mitchell RA. Respiration. *Annual Review of Physiology*, 1970; 32(1), 415–438.
- Mitchell RA, Berger AJ. Neural regulation of respiration. *Am Rev Respir Dis*. 1975 Feb; 111(2):206-24.

- Mitchell GS, Johnson SM. Invited Review: Neuroplasticity in respiratory motor control. *J. Appl. Physiol.* 2003; 94, 358–374.
- Mitchell GS, Baker-Herman TL, McCrimmon DR, Feldman JL. Respiration. *Encyclopedia of Neuroscience*, 2009; 121–130.
- Mynlieff M, Beam KG. Adenosine acting at an A1 receptor decreases N-type calcium current in mouse motoneurons. *J Neurosci.* 1994; 14: 3628–3634.
- Nattie E. The retrotrapezoid nucleus and the ‘drive’ to breathe. *J. Physiol.* 2006a; 572:311.
- Nattie E. Why do we have both peripheral and central chemoreceptors? *J. Appl. Physiol.* 2006b; 100: 9-10.
- Nattie E, Li A. CO₂ dialysis in nucleus tractus solitarius region of rat increases ventilation in sleep and wakefulness. *J Appl Physiol.* 2002; 92:2119-2130.
- Navarrete-Opazo A, Vinit S, Dougherty BJ, Mitchell GS. Daily acute intermittent hypoxia elicits functional recovery of diaphragm and inspiratory intercostal muscle activity after acute cervical spinal injury. *Exp Neurol* 2015; 266: 1-10.
- Navarrete-Opazo A, Dougherty BJ, Mitchell GS. Enhanced recovery of breathing capacity from combined adenosine 2A receptor inhibition and daily acute intermittent hypoxia after chronic cervical spinal injury. *Exp Neurol* 2017; 287:(2): 93-101.
- Neubauer JA. Neurophysiology/Neuroanatomy. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, 2006; 145–149.
- Neylon M, Marshall JM. The role of adenosine in the respiratory and cardiovascular response to systemic hypoxia in the rat. *J Physiol.* 1991; 440: 529–545.
- Nielsen AM, Bisgard GE, Vidruk EH. Carotid chemoreceptor activity during acute and sustained hypoxia in goats. *J Appl Physiol.* 1988; 65: 1796–1802.

- Nichols NL, Dale EA, Mitchell GS. Severe acute intermittent hypoxia elicits phrenic long-term facilitation by a novel adenosine-dependent mechanism. *Journal of Applied Physiology*, 2012; 112(10): 1678–1688.
- O'Regan RG, S Majcherczyk S. Role of peripheral chemoreceptors and central chemosensitivity in the regulation of respiration and circulation. *Review J Exp Biol*. 1982 Oct; 100:23-40.
- Otake K, Sasaki H, Mannen H, Ezure K. Morphology of expiratory neurons of the Bötzinger complex: an HRP study in the cat. *J. Compo Neural*. 1987; 258. 565-579.
- Orr AG, Lo I, Schumacher H, Ho K, Gill M, Guo W, et al. Istradefylline reduces memory deficits in aging mice with amyloid pathology. *Neurobiol Dis*. 2018; 110:29 -36.
- Osanai S, Akiba Y, Fujiuchi S, Nakano H, Matsumoto H, Ohsaki Y, Kikuchi K. Depression of peripheral chemosensitivity by a dopaminergic mechanism in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1999; 13(2):418-23.
- Onai T, Takayama K, Miura M. Projections to areas of the nucleus tractus solitarii related to circulatory and respiratory responses in cats. *J Auton Nerv Syst* 1987; 18:(2): 163-175.
- Oyamada Y, Ballantyne D, Mückenhoff K, Scheid P. Respiration-modulated membrane potential and chemosensitivity of locus coeruleus neurones in the in vitro brainstem-spinal cord of the neonatal rat. *J. Physiol*. 1998; 513.2: 381-398.
- Offner B, Dembowsky K, Czachurski J. Characteristics of sympathetic reflexes evoked by electrical stimulation of phrenic nerve afferents. *J Auton Nerv Syst*. 1992; 41: 103–111.
- Pamenter ME, Powell FL. Signaling mechanisms of long-term facilitation of breathing with intermittent hypoxia. *F1000Prime Rep*. 2013; Jul 1;5:23.

- Pamenter ME, Powell FL. Time domains of the hypoxic ventilatory response and their molecular basis. *Compr. Physiol.* 2016; 6: 1345–1385.
- Parkinson FE, Xiong W. Stimulus- and cell-type-specific release of purines in cultured rat forebrain astrocytes and neurons. *J Neurochem.* 2004; 88:1305-1312.
- Powell F, Milsom W, Mitchell G. Time domains of the hypoxic ventilatory response. *Respir. Physiol.* 1998; 112: 123–134.
- Powell FL, Dwinell MR, Aaron EA. Measuring ventilatory acclimatization to hypoxia: comparative aspects. *Respir Physiol.* 2000a; 122: 271–284.
- Powell FL, Huey KA, Dwinell MR. Central nervous system mechanisms of ventilatory acclimatization to hypoxia. *Respir. Physiol.* 2000b; 121: 223–236.
- Poon CS, Song, G. Bidirectional Plasticity of Pontine Pneumotaxic Postinspiratory Drive. *The Central Nervous System Control of Respiration*, 2014; 235–254.
- Poliacek I, Corrie LW, Wang C, Rose MJ, Bolser DC. Microinjection of DLH into the region of the caudal ventral respiratory column in the cat: evidence for an endogenous cough-suppressant mechanism. *J Appl Physiol* 2007; 102:(3): 1014-1021.
- Podhraski V, Tomaselli B, Baier-Bitterlich G. Adenosine receptor expression in PC12-cells during normoxic and hypoxic conditions. *J. Neurochem. Suppl.* 2005; 2:210–266.
- Pouyssegur J, López-Barneo J. Hypoxia in health and disease. *Mol Aspects Med.* 2016;47–48:1–2. DOI: 10.1016/j.mam.2016.02.001
- Putnam RW, Conrad SC, Gdovin MJ, Erlichman JS, Leiter JC. Neonatal maturation of the hypercapnic ventilatory response and central neural CO₂ chemosensitivity. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2005; 149: 165-179.
- Peng YJ, Prabhakar NR. Effect of two paradigms of chronic intermittent hypoxia on carotid body sensory activity. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1236-1242.

- Perim RR, Fields DP, Mitchell GS. Cross-talk inhibition between 5-HT_{2B} and 5-HT₇ receptors in phrenic motor facilitation via NADPH oxidase and PKA. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2018; 314(5), R709–R715.
- Phillis JW, O'Regan MH, Perkins LM. Adenosine 5'-triphosphate release from the normoxic and hypoxic in vivo rat cerebral cortex. *Neurosci Lett*. 1993; 151: 94–96.
- Quintero M, Olea E, Conde SV, Obeso A, Gallego-Martin T, Gonzalez C, et al. Age protects from harmful effects produced by chronic intermittent hypoxia. *J Physiol*. 2016; 594(6):1773–1790. DOI: 10.1113/JP270878
- Rostrup M. Catecholamines, hypoxia and high altitude. *Acta Physiol Scand*. 1998; Mar; 162(3):389-99.
- Roy B, Riley C, Sinha R. Emotion regulation moderates the association between chronic stress and cardiovascular disease risk in humans: a cross-sectional study. *Stress*, 2018; 1–8.
- Rekling JC, Feldman JL. PreBotzinger complex and pacemaker neurons: hypothesized site and kernel for respiratory rhythm generation. *Annu Rev Physiol*. 1998; 60:385-405.
- Reeves SR, Mitchell GS, Gozal D. Early postnatal chronic intermittent hypoxia modifies hypoxic respiratory responses and long-term phrenic facilitation in adult rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006; 290(6):R1664-71.
- Revelette WR, Jewell LA, Frazier DT. Effect of diaphragm small-fiber afferent stimulation on ventilation in dogs. *J Appl Physiol* (1985). 1988; 65: 2097–2106.
- Reid SG, Powell FL. Effects of chronic hypoxia on MK-801-induced changes in the acute hypoxic ventilatory response. *J. Appl. Physiol*. 2005; 99: 2108-2114.
- Runold M, Lagercrantz H, Fredholm BB. Ventilatory effect of an adenosine analogue in unanesthetized rabbits during development. *J April Physiol*. 1986; 61: 255–259.

- Runold M, Lagercrantz H, Prabhakar NR, Fredholm BB. Role of adenosine in hypoxic ventilatory depression. *J Appl Physiol*. 1989; 67: 541–546.
- Rybak IA, O'Connor R, Ross A, Shevtsova NA, Nuding SC, Segers LS, et al. Reconfiguration of the pontomedullary respiratory network: a computational modeling study with coordinated in vivo experiments. *J Neurophysiol* 2008, 100:1770–1799.
- Richerson GB. Response of CO₂ of neurons in the rostral ventral medulla in vitro. *J. Neurophysiol*. 1995; 73: 933-944.
- Richter DW. Neural regulation of respiration: rhythmogenesis and afferent control. In: Greger R, Windhorst U, eds. *Comprehensive Human Physiology*, vol. 2. Berlin: Springer-Verlag; 1996; 2079–2095.
- Richter DW, Spyer KM. Studying rhythmogenesis of breathing: comparison of in vivo and in vitro models. *Trends Neurosci* 2001;24:464–472.
- Rigatto H, Brady JP, Chir B. Periodic breathing and apnea in preterm infants. II. Hypoxia as a primary event. *Pediatrics*. 1972; 50: 219–28.
- Ribeiro JA, Sebastião AM, de Mendonça A. Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications. *Prog Neurobiol*. 2002; 68(6):377–392. DOI:10.1016/S0301-0082(02)00155-7
- Saboisky JP. Neural drive to human respiratory muscles. Prince of Wales Medical Research Institute, University of New South Wales. Doctoral thesis. 2008.
- Salvatore CA, Tilley SL, Latour AM, Fletcher DS, Koller BH, Jacobson MA. Disruption of the A(3) adenosine receptor gene in mice and its effect on stimulated inflammatory cells. *J Biol Chem*. 2000; 275:4429–4434.
- Saladin K. *Human anatomy* (3rd ed.). McGraw-Hill. 2011: 646–647.
- Saether K, Hilaire G, Monteau R. Dorsal and ventral respiratory groups of neurons in the medulla of the rat. *Brain Research*, 1987; 419(1-2):87–96.

- Santiago TV, Norman HE, Fishman AP. The effect of anemia on the ventilatory response to transient and steady-state hypoxia. *J Clin Invest.* 1975; Feb;55(2):410-8.
- Satriotomo I, Dale EA, Dahlberg JM, et al. Repetitive acute intermittent hypoxia increases expression of proteins associated with plasticity in the phrenic motor nucleus. *Experimental Neurology*, 2012; 237(1): 103–115.
- Shannon R, Baekey DM, Morris KF, Li Z, Lindsey BG. Functional connectivity among ventrolateral medullary respiratory neurones and responses during fictive cough in the cat. *The Journal of Physiology*, 2000; 525(1): 207–224.
- Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J Clin Invest.* 1991; Jun;87(6):1953-1957.
- Song G, Sato Y, Kohama I, Aoki M. Afferent projections to the Botzinger complex from the upper cervical cord and other respiratory-related structures in the brainstem in cats: retrograde WGA-HRP tracing, *J. Auton. Nerv. Sys.* 1995; 56: 1-7.
- Solomon IC, Edelman NH, O'Neal MH. CO₂/H⁺ chemoreception in the cat pre-Bötzinger complex in vivo. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 1996-2007.
- Souza GM, Kanbar R, Stornetta DS, Abbott SGB, Stornetta RL, Guyenet PG. Breathing regulation and blood gas homeostasis after near complete lesions of the retrotrapezoid nucleus in adult rats. *J Physiol*, 2018; 17: 21-28.
- Sebastiao A, Ribeiro JA. Adenosine A₂ receptor-mediated excitatory actions on the nervous system. *Progress in Neurobiology*, 1996; 48(3): 167–189.
- Sebastiao A, Ribeiro JA. Tuning and Fine-Tuning of Synapses with Adenosine. *Current Neuropharmacology*, 2009; 7(3):180–194.

- Seven YB, Simon AK, Sajjadi E, Zwick A, Satriotomo I, Mitchell GS. Adenosine 2A receptor inhibition protects phrenic motor neurons from cell death induced by protein synthesis inhibition. *Experimental Neurology*, 2019; 3: 113067.
- Skow RJ, Day TA, Fuller JE, Bruce CD, Steinback CD. The ins and outs of breath holding: simple demonstrations of complex respiratory physiology. *Advances in Physiology Education*, 2015; 39(3): 223–231.
- Smith JC, Morrison DE, Ellenberger HH, Otto MR, Feldman JL. Brainstem projections to the major respiratory neuron populations in the medulla of the cat. *J Comp Neurol*. 1989; Mar 1; 281(1):69-96.
- Smith JC, Abdala AP, Koizumi H, Rybak IA, Paton JF. Spatial and functional architecture of the mammalian brain stem respiratory network: a hierarchy of three oscillatory mechanisms. *J Neurophysiol* 2007; 98:3370–3387.
- Smith JC, Abdala AP, Borgmann A, Rybak IA, Paton JF. Brainstem respiratory networks: building blocks and microcircuits. *Trends Neurosci* 2013; 36:152–162.
- Smith J, Ellenberger H, Ballanyi K, Richter D, Feldman J. Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science*, 1991; 254(5032): 726–729.
- Smith CA, Bisgard GE, Nielsen AM, Daristotle L, Kressin NA, Forster HV, et al. Carotid bodies are required for ventilatory acclimatization to chronic hypoxia. *J. Appl. Physiol*. 1986; 60: 1003–1010.
- Schmidt C, Bellingham MC, Richter DW. Adenosinergic modulation of respiratory neurones and hypoxic responses in the anaesthetized cat. *J Physiol*. 1995;483(Pt 3):769–781. PMID: PMC1157817
- St. John WM. Neurogenesis of patterns of automatic ventilatory activity. *Prog. Neurobiol*. 1998; 56: 97-117.
- Stokes JA, Arbogast TE, Moya EA, Fu Z, Powell FL. Minocycline blocks glial cell activation and ventilatory acclimatization to hypoxia. *Journal of Neurophysiology*, 2017; 117(4): 1625–1635. doi:10.1152/jn.00525.2016

- Schulte G, Fredholm BB. Signaling from adenosine receptors to mitogen-activated protein kinases. *Cell Signal*. 2003; 15(9):813-27.
- Silva JN, Tanabe FM, Moreira TS, Takakura AC. Neuroanatomical and physiological evidence that the retrotrapezoid nucleus/parafacial region regulates expiration in adult rats. *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2016; 227: 9–22.
- Takakura AC, Moreira TS, Stornetta RL, West GH, Gwilt JM, Guyenet PG. Selective lesion of retrotrapezoid Phox2b-expressing neurons raises the apnoeic threshold in rats. *J Physiol*. 2008; 586: 2975–2991.
- Takakura AC, Santos Moreira T, Colombari E, West GH, Stornetta RL, Guyenet PG. Peripheral chemoreceptor inputs to retrotrapezoid nucleus (RTN) CO₂-sensitive neurons in rats. *J Physiol*. 2006; 572: 503–523.
- Takakura AC, Barna BF, Cruz JC, Colombari E, Moreira TS. Phox2b-expressing retrotrapezoid neurons and the integration of central and peripheral chemosensory control of breathing in conscious rats. *Exp Physiol*. 2014; 99: 571–85.
- Tomaselli B, Podhraski V, Heftberger V, Bock G, Baier-Bitterlich G. Purine nucleoside-mediated protection of chemical hypoxia-induced neuronal injuries involves p42/44 MAPK activation. *Neurochem. Int*. 2005; 46:513–21.
- Tomaselli B, Nedden SZ, Podhraski V, Baier-Bitterlich G. p42/44 MAPK is an essential effector for purine nucleoside-mediated neuroprotection of hypoxic PC12 cells and primary cerebellar granule neurons. *Mol Cell Neurosci*. 2008; Aug; 38(4):559-68.
- Teppema LJ, Dahan A. The Ventilatory Response to Hypoxia in Mammals: Mechanisms, Measurement, and Analysis. *PhysiolRev*. 2010; 90(2):675–754.
- Turner S, Streeter KA, Greer J, Mitchell GS, Fuller DD. Pharmacological modulation of hypoxia-induced respiratory neuroplasticity. *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2018; 256: 4–14.

- Varma MR, Dixon CE, Jackson EK, Peters GW, Melick JA, Griffith RP, et al. Administration of adenosine receptor agonists or antagonists after controlled cortical impact in mice: effects on function and histopathology. *Brain Res.* 2002; 951:191-201.
- Van Calker D, Biber K, Domschke K, Serchov T. The Role of Adenosine Receptors in Mood and Anxiety Disorders. *Journal of Neurochemistry.* 2019; 3: 47-49..
- Vandeweerd JM, Hontoir F, De Knoop A, De Swert K, Nicaise C. Retrograde Neuroanatomical Tracing of Phrenic Motor Neurons in Mice. *Journal of Visualized Experiments*, 2018; 132: 21-27.
- Vardhan A, Kachroo A, Sapru HN. Excitatory amino acid receptors in commissural nucleus of the NTS mediate carotid chemoreceptor responses. *Am J Physiol* 1993; 264: 41-50.
- Vizek M, Pickett CK, Weil JV. Increased carotid body hypoxicsensitivity during acclimatization to hypobaric hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63: 2403–2410.
- Vinit J, Samson M, Gaultier J-B, Laquerriere A, Ollagnon E, Petiot P, Rousset H. Dysferlin deficiency treated like refractory polymyositis. *Clinical Rheumatology*, 2009; 29(1), 103–106. doi:10.1007/s10067-009-1273-1
- Wang JL, Wu ZH, Pan BX, Li J. Adenosine A1 receptors modulate the discharge activities of inspiratory and biphasic expiratory neurons in the medial region of Nucleus Retrofacialis of neonatal rat in vitro. *Neurosci Lett.* 2005; 379: 27–31.
- Wang W, Fung ML, St.-John WM. Pontile regulation of ventilatory activity in the adult rat. *J. Appl. Physiol.* 1993; 74: 2801-2811.
- Wardas J. Neuroprotective role of adenosine in the CNS. *Pol J Pharmacol.* 2002;54:313–326 ISSN 1230-6002.PMID: 12523485
- Wallman-Johansson A, Fredholm BB. Release of adenosine and other purines from hippocampal slices stimulated electrically or by hypoxia/hypoglycemia. Effect of chlormethiazole. *Life Sci.* 1994; 55: 721–728.

- Wellner-Kienitz MC, Shams H. CO₂-sensitive neurons in organotypic cultures of the fetal rat medulla. *Respir. Physiol.* 1998; 111: 137-151.
- Weil JV, Byrne-Quinn E, Sodal IE, Filley GF, Grover RF. Acquired attenuation of chemoreceptor function in chronically hypoxic man at high altitude. *J Clin Invest.* 1971; 50(1):186-95.
- Wilkinson KA, Huey K, Dinger B, He L, Fidone S, Powell FL. Chronic hypoxia increases the gain of the hypoxic ventilatory response by a mechanism in the central nervous system. *J. Appl. Physiol.* 2010; 109: 424–430.
- Wilkinson KA, Fu Z, Powell, FL. Ventilatory effects of substance P-saporin lesions in the nucleus tractus solitarii of chronically hypoxic rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2011; 301(2): R343–R350.
- Wilkerson JER, Mitchell GS. Daily intermittent hypoxia augments spinal BDNF levels, ERK phosphorylation and respiratory long-term facilitation. *Experimental Neurology*. 2009; 217:116-123.
- Winn HR, Rubio GR, Berne RM. The Role of Adenosine in the Regulation of Cerebral Blood Flow. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1981a; 1(3): 239–244.
- Winn HR, Rubio R, Berne RM. Brain adenosine concentration during hypoxia in rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1981b; 241(2), 235–242.
- Yamamoto M, Nishimura M, Kobayashi S, Akiyama Y, Miyamoto K, Kawakami Y. Role of endogenous adenosine in hypoxic ventilatory response in humans: A study with dipyrindamole. *J Appl Physiol.* 1994; 76: 196–203.
- Yu L, Shen HY, Coelho JE, Araújo IM, Huang QY, Day YJ, et al. Adenosine A_{2A} receptor antagonists exert motor and neuroprotective effects by distinct cellular mechanisms. *Ann Neurol.* 2008; 63:338-346.

- Zuperku EJ, PrkicI, Stucke AG, Miller JR, Hopp FA, Stuth EA. Automatic classification of canine PRG neuronal discharge patterns using K-means clustering. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2015; 207: 28–39.
- Zheng Y, Riche D, Rekling JC, Foutz AS, Denavit-Saubié, M. Brainstem neurons projecting to the rostral ventral respiratory group (rVRG) in the medulla oblongata of the rat revealed by co-application of NMDA and biocytin. *Brain Research*, 1998; 782(1-2): 113–125.
- Zheng Y, Barillot JC, Bianchi AL. Patterns of membrane potentials and distributions of the medullary respiratory neurons in the decerebrate rat. *Brain Research*, 1991; 546(2): 261–270.
- Zhou Y, Murthy JN, Zeng D, Belardinelli L, Blackburn MR. Alterations in adenosine metabolism and signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2010; 5(2):e9224. DOI: 10.1371/journal.pone.0009224
- Zimmermann H. Extracellular metabolism of ATP and other nucleotides. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2000; 362(4-5):299–309.
- zur Nedden S, Tomaselli B, Baier-Bitterlich G. HIF-1 alpha is an essential effector for purine nucleoside-mediated neuroprotection against hypoxia in PC12 cells and primary cerebellar granule neurons. *J Neurochem*. 2008; Jun; 105(5):1901-14.

Etik Kurul Kararı



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(EÜHADYEK)



Sayı : 21/100
Konu : 21/100

07.04.2021

Sayın Dr.Öğr.Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN

Erc. Üniv. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, '**Şiddetli Kronik Hipoksi Boyunca Medullar Solunum Merkezleri Üzerinde İnflamatuar Sinyallerinin HIF - 1 α Cevapları ile İnflamasyon Etkileşiminin Moleküler Mekanizmalarının Sıçanlarda Araştırılması**' konulu projeniz sonuç raporu yazım aşamasında olan 118S057 TÜBİTAK projesinde kullanılan deneklerden elde edilen medulla ve spinal cord dokularının, üzerinde çalışılan hücresel sinyal yollarının devamının çalışılması niteliğinde 4020632010 Arayım TASTEMİROVA'nın (Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji A.B.D) "**Ventilasyonun Hipoksiye Aklimatizasyonunda G-Protein Başlı Reseptör Aktivasyonunun Sıçan NTS Ve Ferenik Motor Nöronlarında İncelenmesi**" başlıklı yüksek lisans tez çalışması için vermiş olduğunuz dilekçenizi 07.04.2021 tarihinde görüşmüş ve HADYEK yönergesinin 8.Maddesi K fıkrasının 2. Bendinde belirtilen "Ölü hayvan veya dokusu, mezbaha materyalleri, atık fetuslar ile yapılan prosedürler" çerçevesinde çalışmanız HADYEK iznine tabi değildir, oybirliği ile karar vermiştir.

Gereğini bilgilerinize arz/rica ederim.

Çalışma İzin Belgesi



Sayı: 68742022- 903.99.-247

05/08/2021

Konu: Değerlendirme Onay

Sayın; Dr.Öğr.Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN

“KRONİK SÜREKLİ HİPOKSİ ŞİDDETİNE BAĞLI G-PROTEİN RESEPTÖR AKTİVASYONUNUN SIÇAN NTS VE FRENİK MOTOR NÖRONLARINDA İNCELENMESİ” başlıklı projenizin Merkezimiz Görüntüleme Birimi’ nde gerçekleştirilmesi uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Not: Bu projeden çıkan bütün yayınlarınızda projenin Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezinde yapıldığına dair ibarenin kullanılması zorunludur.

Kullanım şekli: “Erciyes University Genome and Stem Cell Center (GENKOK)

Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi

Erciyes Üniversitesi Merkez Kampüsü / 38039 Kayseri / TÜRKİYE Telefon: +90 352 207 66 66 / 13 600 Telefon: +90 352 437 93 15
Faks: +90 352 437 93 16 E-mail: info@genkok.com E-mail: genkok@erciyes.edu.tr Web: www.genkok.com

Benzerlik Oranı Sonuç Raporu

KRONİK HİPOKSİK VENTİLATUVAR CEVAP OLUŞUMUNDA ADENOZİN 2A RESEPTÖR AGONİST ve ANTAGONİST UYGULAMSININ SIÇANLARDA İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 4	% 4	% 1	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	% 1
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	www.takagazete.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	ateistforum.biz İnternet Kaynağı	<% 1
6	sagens.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Ferhat İÇME, Zeynep KEKEÇ, Ahmet SEBE, Gülşah SEYDAOĞLU, Ayça AÇIKALIN, Akkan AVCI. "A Comparison of Effectiveness of Sodium Bicarbonate in Patients Intoxicated by Tricyclic Antidepressants and Anticholinergic Drugs Other Than Tricyclic Antidepressants	<% 1

ÖZGEÇMİŞ												
Adı, Soyadı:	Arailym Tastemirova											
Cinsiyeti:	Bayan											
Doğum yeri:	Kazakistan											
Uyruğu:	Kazakistan											
Milleti:	Kazak Türkü											
Eğitim Bilgileri:	2003-2015. – Kenesary Kasımoğlu İlk öğretim ve Orta öğretim Okulu. Çimkent, Kazakistan. 2015-2017. – Lisans: Hoca Ahmet Yesevi Uluslararası Kazak – Türk Üniversitesi, Fen Bilimleri Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı. Türkistan şehri, Kazakistan. 2017-2019. - Lisans: 3. Sınıftan itibaren belirli sebepten dolayı Ahmet Yesevi Uluslararası Kazak-Türk Üniversitesinden Çimkent Bölgesel Sosyal İnovasyon Üniversitesine değiştirildi ve 2018-2019 Akademik eğitim yılında mezun olundu. Çimkent şehri, Kazakistan. 2019-devam ediyor... Yüksek Lisans: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı. Kayseri, Türkiye.											
Diğer Tecrübeler:	- Hoca Ahmet Yesevi Uluslararası Kazak - Türk Üniversitesi Fen Bilimleri Fakültesi Öğrencileri Başkanlığı Tecrübesi; - Üniversite Öğrenci Yurt Temsilciliği; - Çeşitli Bilimsel ve Sosyal Toplantıları Koordinatörlüğü											
İlgi alanları:	- Multiple Diller; - Ekip çalışmaları; - Akademik Beceriler; - Topluluk önünde konuşma; - Bilgisayar Becerileri; - Organizasyon becerileri; - Enerjik çalışmatutum; - İletişim becerileri; - Milli ve Uluslararası Sürücü Ehliyeti ile birlikte Uluslararası Vasıta Kullanım Tecrübesi											
Kişisel nitelikleri:	<table><tbody><tr><td>Dürüst;</td><td>Analitik;</td></tr><tr><td>Sorumlu;</td><td>Güvenilir;</td></tr><tr><td>Enerjik;</td><td>Hedef odaklı;</td></tr><tr><td>Koordinatörlük;</td><td>Disiplinli;</td></tr><tr><td>Çalışkan;</td><td>Üretken ve Yetkin</td></tr></tbody></table>		Dürüst;	Analitik;	Sorumlu;	Güvenilir;	Enerjik;	Hedef odaklı;	Koordinatörlük;	Disiplinli;	Çalışkan;	Üretken ve Yetkin
Dürüst;	Analitik;											
Sorumlu;	Güvenilir;											
Enerjik;	Hedef odaklı;											
Koordinatörlük;	Disiplinli;											
Çalışkan;	Üretken ve Yetkin											
Yabancı Diller:	1. Kazakça (Ana dili); 2. Rusça (Mükemmel); 3. Türkçe (C1 - Sertifika); 4. İngilizce (Normal).											