59428

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN

LARİNGEAL AFFERENT STİMÜLASYONUN SOLUNUM DÜZENLENMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

(DOKTORA TEZİ)

Msc. İbrahim GÜNER

59428

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM
DOKÜMANTASYON

İstanbul - 1997

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN

LARİNGEAL AFFERENT STİMÜLASYONUN SOLUNUM DÜZENLENMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

(DOKTORA TEZİ)

Msc. İbrahim GÜNER

YÜKSEKÖĞRETİM
DOKÜMANTASYON

İstanbul - 1997

TEŞEKKÜR

Araştırmamın her aşamasını, ilgisini esirgemeden büyük bir titizlikle çok yakından izleyen, üstün bilimsel yeteneği, engin bilgi ve olumlu eleştirileri ile beni yönlendiren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN'e minnet ve şükranlarımı arz ederim.

Çalışmalarım esnasında anlayışlarını esirgemeyen, başta bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Lütfi ÇAKAR olmak üzere, Sayın Prof. Dr. Tülin ORUÇ ve diğer Fizyoloji Anabilim Dalı hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Deneylerim süresince yardımlarına ihtiyaç duyduğum, başta Dr. Günfer TURGUT olmak üzere, Dr. Levent ÖZTÜRK ve Biyolog Murat MENGİ'ye teşekkürü borç bilirim.

Deneylerimin hazırlanmasında emekli olmasına rağmen büyük emeği geçen Başlaborant Nezahat ÖZEN ve Laborant Şahin GÜLSOY'a teşekkür ederim.

Ayrıca, burs imkanı sağlayarak araştırmama maddi katkıda bulunan Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na teşekkür borçluyum.

SEMBOLLER

DRG: Dorsal respiratuar grup nöronlar.

NTS: Nukleus traktus solitarius.

I: İnspiratuar nöronlar.

E: Ekspiratuar nöronlar.

VRG: Ventral respiratuar grup nöronlar.

PRG: Pontin respiratuar grup nöronlar.

SAR: Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri.

RAR: Hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörleri.

FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite.

SLN: Süperior laringeal sinir.

RLN: Rekürrent laringeal sinir.

PRLN: Pararekürrent laringeal sinir.

EPSP: Eksite edici post sinaptik potansiyel.

IPSP: İnhibe edici post sinaptik potansiyel.

ILM: İnspiratuar laringeal motor nöron.

ELM: Ekspiratuar laringeal motor nöron.

f: Soluk frekansı.

V_T: Soluk hacmi.

$\dot{V}_E$: Solunum dakika hacmi.

T_I: İnspirasyon süresi.

T_E: Ekspirasyon süresi.

P_t: İntralüminal trakeal basınç.

KB: Sistemik arterial kan basıncı.

EMG: Elektromiyogram.

EDRF: Endotelium-drived relaxing faktör = Endotel türevli gevşetici faktör.

NPY: Nöropeptid-Y

5-HT: 5-Hidroksitriptamin = Serotonin.

İÇİNDEKİLER

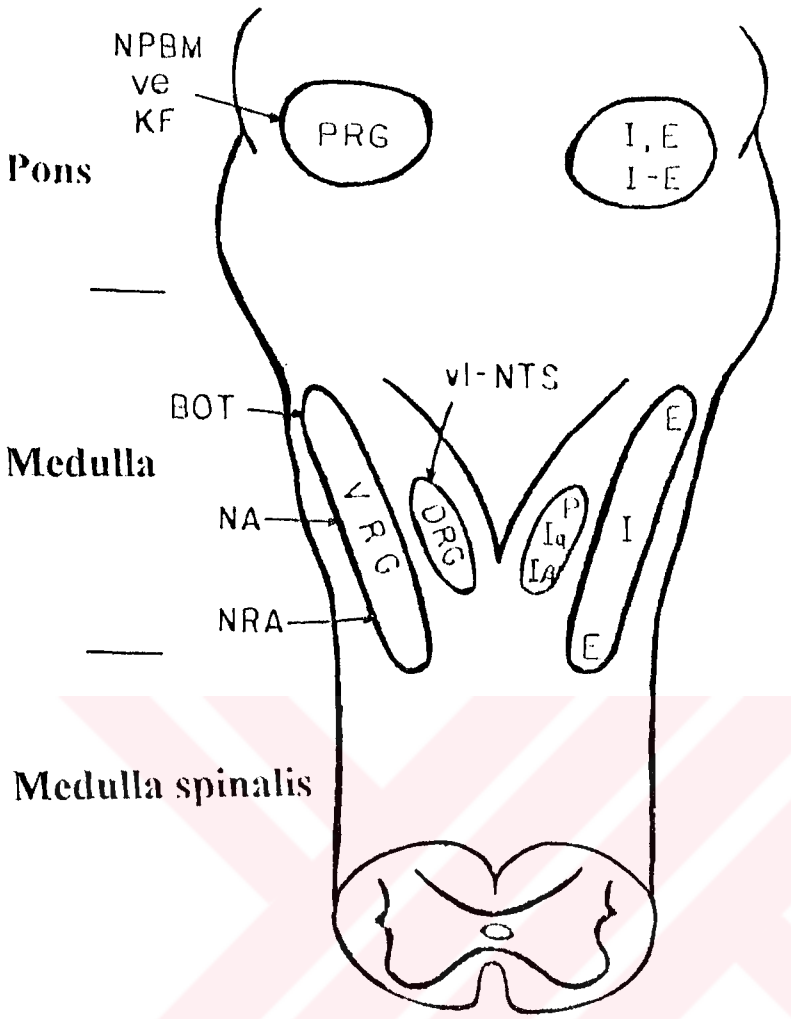
	Sayfa
GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
ARAŞTIRMANIN AMACI	27
GEREÇ VE YÖNTEM	29
BULGULAR	34
TARTIŞMA	66
ÖZET	82
SUMMARY	86
KAYNAKLAR	90
ÖZGEÇMİŞ	106

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

İnspirasyonun neurogenezi, spinal nöronlar ve beyin sapının anatomik ve fonksiyonel olarak farklı olan nöron havuzlarında deşarjların geçici olarak koordinasyonuyla meydana gelmektedir (24,25,41). Bu nöron ağının kontrolü, santral orijinli olduğu kadar, çeşitli periferik mekanizmalardan da etkilenir (46,107). Solunum nöronları santral ve periferden vagal yolla gelen mesajları integre ederek, spontan ritmik ateşlemeleri oluştururlar (9). Yukarı hava yollarının tonusu öpneik düzeyde solunumun regülasyonunda önemlidirler. Larinks ve trakeobronşial ağaçta bulunan reseptörler ve bunların afferent impulsları solunum merkezlerinin faaliyetlerini etkileyerek solunum tipinin belirlenmesinde görev alırlar (106,119).

A- SOLUNUM MERKEZLERİ

Solunum ritminden sorumlu başlıca alanlar ve bunların modülasyonu pons, medulla ve medulla spinalis'te lokalize olmuşlardır (12,109) (Şekil 1).



Şekil 1. Beyin sapının dorsal kesitinde, pontin ve medullar solunum nöronlarının lokalizasyonlarını gösteren şema (92).
I; inspiratuar nöronlar, E; ekspiratuar nöronlar, I-E; hem inspiratuar hem de ekspiratuar aktivite gösteren nöronlar, P; pompa nöronları, BOT; Bötzinger kompleksi, DRG; dorsal respiratuar grup nöronlar, KF; Kölliker-Fuse nukleusu, NA; nukleus ambiguus, NPBM; nukleus parabrachialis medialis, NRA; nucleus retroambigualis, PRG; pontin respiratuar grup nöronlar, VI-NTS; ventrolateral nucleus tractus solitarius, VRG; ventral respiratuar grup nöronlar

1- MEDULLAR SOLUNUM MERKEZLERİ

Medullada bilateral olarak yerleşmiş iki yoğun nöron topluluğu bulunmaktadır. Bu nöron toplulukları, solunum siklusunun inspirasyon veya ekspirasyon fazına kilitlenmiş fazik dezarjlar gösterirler (60).

1.1. Dorsal respiratuar grup nöronlar (DRG): Bu nöron topluluğu dorsa-medial medullada, nukleus traktus solitarius (NTS)'un ventro-lateral bölgesinde bulunmaktadır (60). Kedigillerde yapılan nöral aktivite kayıtlarında, DRG nöronların çoğunun inspiratuar (I) aktivite gösterdiği, buna karşın sadece az bir kısmının ekspiratuar (E) aktivite gösterdiği anlaşılmıştır (13,25). Ayrıca DRG nöronların içinde yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR)'nin afferentleri tarafından, monosinaptik eksitasyon yoluyla oluşturulan üçüncü bir aktivite daha gösterilmiştir (5,15). Bu aktiviteyi gösteren hücreler, pompa hücreleri veya P-hücreleri olarak adlandırılmaktadır. P-hücrelerinin, önemli duysal inputlarda santral sinir sistemine yardımcı oldukları sanılmaktadır. Bu hücreler NTS'un dorsa-lateral ve ventro-medial bölgesinde bulunurlar (15) ve NTS içinde aksonal uzantıları bulunmaktadır (35). P-hücrelerinin, Hering Breuer inflasyon refleksinin oluşumunda önemli olabileceği gösterilmiştir (18). NTS, dokuzuncu ve onuncu kranial sinirlerin afferent liflerinin santral sinir sistemindeki esas lif traktuslarıdır. Akciğer ve hava yollarından gelen afferent impulsları kabul ederler (33).

I nöronlar, nöral inspirasyonun başında veya sonunda deşarja başlarlar ve hatta bazıları, frenik sinir aktivitesinin başlamasından hemen önce zayıf bir deşarj gösterirler (12) ve bu aktivite frenik motor nöron deşarjı süresince devam eder. NTS yakınındaki inspiratuar nöronlar, $I\alpha$ ve I_β olarak adlandırılmıştır (26). Akciğer inflasyonu I_β nöronlarının fasilitasyonuna neden olurken, $I\alpha$ nöronlarını

inhibe eder. I_β nöronlarının eksitasyonunun kaynağı, yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR)'inden kalkan monosinaptik eksitatör afferent impulslardır (5,6,15). Ayrıca, Iβ nöronlarının çoğu, frenik motor nöronlar ile de eksitatör monosinaptik bağlantı yaparlar (65). I_β nöronlarının yalnızca inspiratuar nöronlar olmadığı, aynı zamanda akciğer gerim reseptörlerinden gelen vagal impulslarla aktive olarak, inspiratuar aktivitenin sona erdirilmesinde rol oynadıkları ileri sürülmektedir (26). Iα nöronlarının çoğunun orta medulla ve medulla spinalis içine geçen çapraz aksonları bulunmaktadır ve bunlar frenik motor nöronlar ile eksitatör sinaps yaparlar (65). Frenik motor nöronlara Iα dan gelen impulslar, pek özel olmamasına rağmen önemlidirler (92) (Şekil 1).

1.2. Ventral respiratuar grup nöronlar (VRG): Ventro-lateral medulla'da, çok uzun longitudunal olarak yerleşmiş hücre sütunları şeklinde, üç ayrı nüklear hücre grupları bulunmaktadır. Bu sütunun rostral ucunda bulunan hücre, Böztinger kompleksi olarak adlandırılır (retrofasial nukleus ile ilişkisi zayıf). Ortada nukleus ambiguus ve kaudal uçta nukleus retro-ambigualis bulunmaktadır. Bu solunum nöron kümeleri VRG nöronlar olarak bilinmektedir (60). VRG nöronların içinde de I ve E nöronları bulunmaktadır. Hücre sütununun kaudal ucunda ve VRG nöronların rostral kısmının çoğunda E nöronları, sütunun ortasında rostral konumda I nöronları baskın durumdadır (12).

Bötzinger kompleksi , ekspirasyon sırasında hem medulla oblongato'daki inspiratuar nöronların, hem de medulla spinalis'teki inspirasyon kasları ile ilgili motor nöronların aktivitesini inhibe eder (72, 73).

VRG nöronlar, dokuzuncu ve onuncu kranial sinirlerin motor nöronlarını içeren nukleus anbiguus'u kapsamaktadır. I ve E motor nöronlarını

içeren bu motor nöronların aksonları, ritmik solunum siklusuyla ilişkili laringeal ve faringeal kasları innerve ederler (12).

VRG nöronlardaki I ve E motor nöronlarının çoğu medulla spinalis'e aksonal uzantılar gönderirler. Bu uzantılar servikal torasik düzeyde olup, doğrudan veya spinal internöronlar yoluyla, frenik ve interkostal nöronlara impuls gönderirler. Frenik motor nöronlar, medullada I nöronlardan eksitatör impuls alırlar. Frenik motor nöronlar ekspirasyon sırasında aktif olarak inhibe edilmektedir (14). Bu inhibisyonun, Bötzinger kompleksindeki E bulbospinal motor nöronlardan çıkan impulslar ile sağlandığı kuvvetle muhtemeldir. Ayrıca Bötzinger E nöronları, DRG nöronların I nöronlarını da inhibe eder (72,73).

VRG solunum nöronların diğer bir önemli sınıfını, proprio-bulber nöronlar oluşturur. Bunların kranial sinirlerde veya medulla spinalis'te aksonal uzantıları yoktur. Aksonları medulla içindedir. Bu nöronların, VRG nöronlar içindeki ve dışındaki diğer nöronlara impuls göndererek, nöral aktivasyonun koordinasyonunda önemli oldukları sanılmaktadır (12).

Medullar nöron tiplerine ilave olarak, VRG nöron topluluğu içinde, postinspiratuar nöronların bulunduğu da bildirilmiştir. Bu hücreler inspirasyonun hemen hemen sonundan, ekspirasyonun başlamasına kadar aktiftirler. Normal inspirasyonun kesilmesine ve aktif ekspirasyonun başlamasını geciktirmeye yardım ederler. Postinspiratuar faz, ard arda gelen solunum siklusunun kısa bir kısmını oluşturarak, kuvvetli bir kapılama mekanizması oluştururlar. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, bu nöronların yukarı hava yolu düz kaslarını innerve eden kranial motor nöronları olduklarını ima etmektedir (124).

2- PNÖMOTAKSİK MERKEZ

2.1. Pontin respiratuar grup nöronlar (PRG): Bu nöron topluluğu, dorsa-lateral pons'ta yoğun bir şekilde bulunmaktadır. Bu nöronların aktivitesi, nucleus parabrachialis-medialis ve Kolliker-Fuse nucleus'u ile birlikte ortaya çıkmaktadır (40,112). Bu üç nöronal topluluk, pnömotaksik merkez olarak adlandırılmaktadır (16). Bu bölgenin lezyonu soluk frekansının azalmasına ve soluk hacminin artmasına neden olarak, solunum ritmini önemli ölçüde değiştirir. Bilateral vagotomi de benzer değişikliklere neden olmaktadır (44,48). Anesteziye kedilerde vagotomi ile birlikte PRG nöronların lezyonu yapılacak olursa, derin ve uzun süren bir inspirasyonla karakteristik olan apnöstik solunum meydana gelir (44, 48, 81).

Pnömotaksik merkez aktivitesinin, inspirasyonun sona ermesine ve ekspirasyonun başlamasına neden olduğu bildirilmekle beraber (55), solunumda PRG nöronların fonksiyonları konusunda, önemli itilaflar bulunmaktadır. PRG nöronların elektriksel olarak uyarılması, solunum fazlarının değişmesine sebep olurken, PRG nöronların lezyonu, inspirasyonun sona erdirilmesinde akciğer hacim eşiğini etkileyebilmektedir. Bu nedenle, PRG nöronların solunum fazının değişmesinde bir fonksiyonu olabilir. Fakat, bu yapının normal değişim mekanizmasının tamamında mı görüldüğü kesin olarak gösterilememiştir (12).

3- APNÖSTİK MERKEZ

Bu merkez pons'un orta ve alt kısmında yer almaktadır. Apnöstik merkezin uyarılması, apnösis denilen inspirasyon spazmına neden olur. Pnömotaksik merkez ve vaguslar birlikte apnöstik merkezi inhibe ederler. Apnöstik merkezin üstünden bir kesit yapılarak, pnömotaksik merkezle olan bağlantısı engellenecek olursa soluk hacmi artar, inspirasyon süresi uzar ve

dolayısıyla soluk frekansı azalır. Pnömotaksik merkez ve apnöstik merkezi içeren pons tamamen çıkarılacak olursa, uzun süren bir ekspirasyon ve kısa süren bir inspirasyondan oluşan "gasping" tip solunum meydana gelir (113).

4- SUPRAPONTİN SOLUNUM MERKEZLERİ

Solunumda suprapontin bölgelerin rolü hakkındaki bilgiler, bu bölgelerin elektriksel olarak uyarılmasıyla elde edilmiştir (12). Duysal motor korteks, orbital frontal korteks, limbik lob, amigdala, hipotalamus ve mezensefalon bölgelerinin uyarılması solunumda eksitasyon ve inhibisyon meydana getirmektedir (53).

5- SOLUNUMDA SPİNAL MEKANİZMALAR

Medulla spinalisin ventral boynuzundaki solunumla ilgili motor nöronlar solunum kontrol sisteminin perifere açılan son ortak yolunu oluştururlar (75). Bu motor nöronlar, supraspinal yapılardan lokal ve inici impulsları kabul ederler. Motor nöronlarda oluşan aksiyon potansiyelleri, solunum kaslarının kasılmasına neden olmaktadır (16).

Çıkıcı spinal sistemler de solunumda değişikliklere neden olabilirler. İnici sistemlerin aksine, çıkıcı proprioseptif sistemlerde olduğu gibi ağrı, dokunma, temperatür gibi duyumları taşıyan, solunumda değişikliğe neden olan çıkıcı spinal sistemler hakkında bilgiler sınırlıdır (56).

B- SOLUNUM TİPİNİ ETKİLEYEN HAVA YOLU VE AKCİĞER RESEPTÖRLERİ

Solunumun gerek sinirsel ve gerekse kimyasal regülasyonu ile öpneik düzeyde solunumun faaliyeti devam ettirilir. Regülasyonun oluşturulmasında solunum merkezlerinin faaliyeti santral ve periferik impulslarla değiştirilmektedir (16).

Santral impulslar santral kimoduyar ünitelerden, duysal motor korteks, orbital frontal korteks, limbik lob, amigdala, hipotalamus ve mezensefalondan solunum merkezlerine ulaşarak solunumu eksite veya inhibe ederler (53). Periferik impulslar periferik kimoreseptörler, akciğer reseptörleri, yukarı hava yolu reseptörleri ve mekanoreseptörlerden solunum merkezlerine ulaşmaktadır (16).

1- HAVA YOLU VE AKCİĞER RESEPTÖRLERİ

1.1. Yukarı hava yolu reseptörleri: Yukarı hava yolu reseptörleri ve refleksleri Widdicombe (119) tarafından bildirilmiştir. Bu reseptörler burunda, epifarinks ve farinks duvarında bulunurlar. Bunların uyarılması aksırma, hapşırma, burun çekme gibi reflekslere neden olurken, bronkomotor tonusu da değiştirirler. Ayrıca, apnö ve dalma reflekslerini oluşturarak solunumsal ve kardiovasküler değişikliklere neden olurlar (119). Larinks reseptör bakımından oldukça zengin bir bölgedir. Laringeal reseptörlerin aktivasyonu apnö, öksürük ve ekspiratuar hareketler oluşturarak solunumu değiştirirler (21).

1.2. Trakeobronşial reseptörler: Trekeobronşial ağaçta üç önemli reseptör bulunmaktadır (29,32,88). Bunlardan ikisi, miyelinli vagal afferent liflerle innerve olan yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR) ve hızlı

adapte olan akciğer gerim reseptörleri (RAR) dir. RAR ayrıca irritan reseptörleri olarak da bilinmektedir. Üçüncü reseptör tipi, hava yolu ve akciğerlerdeki C-lif sonlanmalarıdır (12). Özellikle SAR'ların ve C-lif sonlanmalarının yukarı hava yollarında yaygın bir şekilde bulunduğu gösterilmiştir (119).

1.2.1.Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR): SAR'lar ekstrapulmoner ve intrapulmoner düz kas hücreleri arasında bulunmaktadırlar (120). Bu reseptörlerin afferent innervasyonu vagus'un Aα ve A_β grubu miyelinli lifleri ile sağlanmaktadır (87). Akciğerlerin inflasyonunda deşarj yaparlar ve hava yolu duvarlarının gerilmesine yavaş adapte olurlar. Hava yollarının kollapsı bu reseptörleri ya inhibe eder ya da eksite eder. Çoğu fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) seviyesinde tonik olarak aktive olurlar (120). SAR'lar her ne kadar mekanosensitif iseler de, bazı endojen kimyasallara karşı da duyarlıdırlar (71,120). Bu reseptörlerin uyarılması, Hering-Breuer inflasyon ve deflasyon refleksleri, bronkodilatasyon taşikardi ve inspirasyon zamanının kısalmasına neden olur (16). İnspirasyonda inhibitör kasları inhibe ederler ve aynı zamanda ekspirasyon süresini uzatırlar (71,120). Ekspirasyonun başlangıcında SAR aktivasyonu nöral aktiviteleri inhibe eder. Ekspirasyonun ortasından sonuna doğru nöral aktiviteler artar (93).

1.2.2. Hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörleri (RAR): RAR'lar baştan aşağıya trakea ve büyük bronşlarda özellikle karina ve bronşial dallanma noktalarında epitel hücreleri arasında bulunurlar (57,120). RAR'lar vagus'un A grubu miyelinli afferent lifleri ile innerve olurlar (57). Bu reseptörler, hem akciğerlerin hiper inflasyonu gibi mekaniksel uyaranlara, hem de endojen ve eksojen ajanlara (Histamin, serotonin, prostoglandinler, amonyak, toz, sigara

dumanı) karşı duyarlıdırlar (16,20). RAR'lar öpneik hacim seviyesinde deşarj yapmazlar.

Bu reseptörlerin en etkili uyaran olarak kabul edilen histamin asid fosfat'ın, intravenöz veya inhalasyon yoluyla verilerek uyarılması hiperpnö, Hering-Breuer deflasyon refleksi, öksürük, mukus sekresyonu, larinks'in ekspiratuar kontraksiyonlarına ve ekspiratuar motor nöronlarda deşarjların artmasına neden olurlar (16,95). RAR'lar öpneik solunumda deşarj yapmazlar. Akciğerlerin hiper inflasyonunda ve pnömotoraksta FRC seviyesinin altında büzülmesinde deşarj yaparlar. Hiper inflasyon devam ettiği sürece karakteristik bir adaptasyon deşarjı gösterirler (57,120). Ayrıca RAR'ların uyarılması ekspirasyon zamanını kısaltarak takipnöye neden olur (58). Akciğerlerin hızlı hiper inflasyonu sonucu RAR'ların uyarılmasında soluk hacmi artmaktadır (Gasping refleksi) (115). Pnömotoraksta RAR'ların uyarılmasının inspiratuar aktiviteyi artırdığı, inspirasyon süresini uzattığı, ekspirasyon süresini kısalttığı bildirilmiştir (34,118).

1.2.3. C-lif Sonlanmaları: Bu reseptörler bulundukları yerlere göre, bronşial ve pulmoner C-lif reseptörleri olarak adlandırılmıştır. Bunlar ileti hızları düşük miyelinsiz afferent vagal liflerle innerve olurlar (120). Akciğerlerin aşırı hiper inflasyonunda endojen ve eksojen ajanlar (Kapsaisin, fenildiguanidin, histamin, bradikinin, serotonin, Ach., prostoglandinler) ile uyarılmaktadırlar (16). Köpeklerde akciğerlerin hiper inflasyonuyla, kedilerde kuvvetli deflasyonla da uyarılabilmektedirler (120). Köpeklerde pulmoner C-lifleri akciğerlerdeki mekaniksel değişikliklere duyarlıdırlar, fakat akciğer otokoidlerine duyarsızdırlar. Bronşial C-lifleri ise akciğer otokoidlerine duyarlıdırlar (9). Pulmoner ve bronşial C-lifleri, öpneik solunumda düşük frekansta ve düzensiz deşarj gösterirler.

Spontan solunumda pulmoner C-liflerinin deşarjı anlamlı olarak artarken, bronşial C-liflerinin deşarjı artmaz (116,122). Pulmoner ve bronşial C-liflerinin uyarılmasında hızlı yüzeyel solunumu takiben apnö, bronkokonstriksiyon, bradikardi, hipotansiyon ve mukus sekresyonu (Pulmoner kemorefleks) meydana gelir (16,29,31,107). Pulmoner C-liflerinin spesifik uyaran maddesi olan kapsaisin'in izole akciğer pulmoner arterine injekte edilmesinde, takipnö ve ekspiratuar duraklama ile beraber, solunumsal motor output'un dağılımı ve zamanında değişiklikler meydana gelir. Soluk frekansı ve soluk hacmi azalır. Bu cevaplar, C-grubu pulmoner vagal afferent liflerin aktive olmasıyla meydana gelmektedir (51). Ayrıca intravenöz olarak verilen histamin, pulmoner dolaşıma ulaştığında 1-2 normal solunumdan sonra solunum, hızlı basık solunum ile kesilir, apnö oluşmaz. V_T ve T_I azalır, V_T/T_I oranı etkilenmez. Histamin, merkezi inspirasyon ve ekspirasyon zamanını kısaltır. Afferent yol deşarjının artmasına bağlı olarak da merkezi solunum ritmini canlandırır (29,122).

Son zamanlarda dördüncü tip reseptörlerin varlığı da ortaya konmuş ve NEB olarak adlandırılmıştır. Bu reseptörler ile ilgili yeterli çalışma olmamakla beraber, büyük hava yollarının bifurkasyon bölgesinde lokalize olurlar ve C-lifleri ile innerve edilirler (52,120).

C- LARİNKS'İN SOLUNUMSAL FONKSİYONLARI

Solunum yollarına doğrudan ya da kan yoluyla gelen kimyasal maddeler veya patofizyolojik koşullarda gözlenen reaksiyonlar, başta solunumsal olmak üzere bronkomotor, kardiovasküler, mukosiliar ve nörolojik reflekslerin doğmasına neden olurlar. Yukarı hava yollarının önemli bir bölümünü oluşturan

larinks bu konuda önemli fonksiyonlara sahiptir (71,119,121). Larinks'in solunumla ilgili fonksiyonu çoğunlukla medullar inspiratuar merkezlerin kontrolü altındadır (96).

1- LARİNGEAL SİNİRLER

Laringeal fonksiyonlar, larinks'in innervasyonunu sağlayan süperior laringeal sinir (SLN)'in internal ve eksternal dalları aracılığı ve rekürrent laringeal sinir (RLN) tarafından yerine getirilmektedir (97). Gerek SLN gerekse RLN miks bir sinir olup, her ikisi de vagus sinirinin dallarıdır. SLN'in eksternal dalı hem motor, hem de duysal lifler içerirken, internal dalı sadece duysal lifler taşımaktadır. İnternal dal, RLN ile anastomozlar yapmaktadır. RLN (= inferior laringeal sinir)'de hem motor hem de duysal lifler içermektedir (74). Bu iki sinir dışında larinks'in daha zayıf motor innervasyonunu sağlayan ve RLN ile anastomozlar yapan, pararekürrent laringeal sinir (PRLN)'de laringeal fonksiyonların gerçekleşmesinde rol oynarlar (99).

2- LARİNKS'TEKİ SİNİRSEL SONLANMALAR VE LARİNGEAL RESEPTÖRLER

Hayvan çalışmaları, solunumsal koruyucu reflekslerden sorumlu hava yolu reseptörlerinin, hava yollarında düzenli olarak dağılmadığını göstermektedir. Bu nedenle de, insan hava yollarının irritasyonunda oluşan koruyucu refleks cevapların, uyarılan yere göre değişken olması mümkündür (79).

Larinks epitelinde ve epitel altında sinir sonlanmalarının çeşitli tipleri histolojik olarak tanımlanmıştır (119). Bunlar epiglottis çevresinde lokalize olan, tat tomurcuklarına benzeyen veya submukozada küçük kapsülsüz sonlanmalara sahip yapılardır. Laringeal reseptörlerin larinks kartilajlarının birleşme yerinde,

fibröz kapsüllerde ve intrinsik kasların tendonla bağlanma yerlerinde lokalize oldukları belirlenmiştir (62). Tapan ve arkadaşları (108), laringeal sonlanmaların işleyiş mekanizmasını dikkate alarak, bu reseptörleri solunumu düzenleyenler ve düzenlemeyenler olarak iki gruba ayırmışlardır. Solunumu düzenleyen reseptörler ise inspirasyonu düzenleyenler ve ekspirasyonu düzenleyenler olarak sınıflandırılmışlardır (108).

Pek çok araştırıcı laringeal mukozada miyelinli ya da miyelinsiz serbest sinir pleksüslerinin bulunabileceğini histolojik olarak göstermişlerdir (61,62,94). Posterior supraglottik bölgede yoğun olan bu serbest sinir pleksüsleri liflerini SLN'e gönderirler. İnfraglottik alan daha az korpuskular sonlanmalara sahip olup, liflerini RLN yoluyla iletmektedirler (97). Ayrıca Boushey ve arkadaşları, larinks'te yavaş ve hızlı adapte olan iki tip reseptörün bulunduğunu, hızlı adapte olan reseptörün özellikle kimyasal irritanlara duyar olduğunu göstermişler ve öksürükten sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bunlar sırasıyla Tip-1 ve Tip-2 reseptörler olarak adlandırılmıştır (21).

İrritan gazlar ve aerosollerin büyük bir kısmının laringeal reseptörleri uyardığı SLN'den tek lif potansiyel kayıtları yapılarak gösterilmiştir. Etkili uyaranlar olarak amonyak, SO_2, sigara dumanı, % 10 - 30 CO_2 ve mekaniksel deformasyon kabul edilmektedir (21). Devam eden mekaniksel deformasyona karşı düzensiz bir deşarj göstererek çabuk adapte olurlar. Benzer model, öksürük ve irritanların oluşturduğu reflekslerden sorumlu olduğu düşünülen, aşağı hava yolu reseptörlerinde de görülür (87). Bu durum, laringeal reseptörlerin benzer bir refleks etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir (119).

En son Widdicombe tarafından yapılan sınıflama bu konudaki tartışmaları oldukça azaltmıştır. Bu sınıflama mekanoduysal sonlanmalar, irritan

duyar sonlanmalar, kimyasal sonlanmalar ve diğer laringeal sonlanmalar şeklindedir (119).

D - SOLUNUM MERKEZLERİ VE LARİNKS'İN NÖRONAL BAĞLANTILARI

Nöroanotomik çalışmalarla, NTS'un ipsilateral-ventrolateral nukleusları üzerinde afferent vagal liflerin sinaps yaptıkları gösterilmiştir. İpsilateral SLN stimulasyonu yapılarak (>10 V, 100 μsn. süreli). DRG nöronlar uyarılmış ve bu nöronların bir kısmında, SLN stimulasyonunu takiben kısa bir süre aktivitenin durduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bu nöronların kontralateral medulla spinalis'te aksonal uzantıları olduğu saptanmıştır. Yine inspirasyon sırasında bütün DRG nöronlarda kısa süreli bir latent periyot gözlenmiştir (7,75).

Periferal inputlar, SLN yoluyla gönderilen ve larinks'ten kaynaklanan eksitasyonları hızla değiştirmektedir. SLN afferentlerinin stimulasyonu çok kısa bir süre için inspiratuar inhibisyona yol açmaktadır. İnhibisyona hangi mekanizmanın aracı olduğu bilinmemektedir. SLN stimülasyonu yaıpılarak ipsilateral DRG nöronların uyarılması, inhibisyonun uzamasına neden olmaktadır. Bilindiği gibi bu tür bir inhibisyon, afferent frenik sinir aktivitesinin bilateral olarak baskılanmasından meydana gelmektedir. Ancak ipsilateral frenik sinir aktivitesinin baskılanmasının, bulbospinal eksitatör inputların disfasilitasyonundan mı veya frenik motor nöronların aktif inhibisyonu ve disfasilitasyonun kombinasyonundan mı olduğu kesin olarak bilinmemektedir (11,13,38,54,86).

SLN stimulasyonu, kontralateral DRG nöronları ile yakından ilgilidir. DRG nöronlar kontralateral frenik motor nöronlar, üzerine eksitatör uzantılar gönderirler (27).

Dawid-Milner ve arkadaşları, aktiviteleri SLN stimulasyonuyla düzenlenen ipsilateral NTS'deki hücrelerin bir kısmının solunumsal, bir kısmının ise solunumsal olmayan nöronlar olduklarını göstermişlerdir. Solunumsal nöronların büyük çoğunluğunda SLN stimulasyonunu takiben EPSP oluşurken çok az bir kısmında IPSP gözlemişlerdir. EPSP gözlenen nöronlardan bir kaçının, inspirasyonu ateşleyecek şekilde aktive olduklarını açıklamışlardır. Solunumsal olmayan SLN aktiviteli nöronların, sinus sinirinden gelen impulsları kabul ettikleri bildirilmiştir. Bu nöronların çoğunda EPSP şeklinde yanıtlar gözlemlerken, çok az bir kısmında IPSP veya EPSP-IPSP şeklinde yanıtlar gözlemişlerdir. Ayrıca NTS'deki nöronların bazılarının aortik sinirden, bazılarının ise vagus sinirinden impuls kabul ettikleri bildirilmiştir (36).

1- LARİNGEAL MOTOR NÖRONLAR

Deserebre kedilerde laringeal motor nöronlar, bu motor nöronların proksimal, distal veya hücre gövdesinden intraselüler kayıtlar yapılarak ve RLN'in antidromik yolla uyarılması ile belirlenmiştir. Potansiyel kayıtlarına bakılarak bu nöronların hangilerinin solunumla ilişkisi olduğu açıklanmaya çalışılmıştır (7,39).

1.1. İnspiratuar laringeal motor nöronlar (ILM): SLN stimulasyonunu takiben ILM nöronların somasında inhibitör, aksonunda eksitatör yanıtlar gözlenmiştir (5). İnspirasyonun başında ILM nöronlarda gözlenen depolarizasyon, EPSP'ye benzemektedir. Ayrıca bazı ILM nöronlarda

inspirasyonun sonuna doğru IPSP'lerin oluştuğu sanılmaktadır. Bu IPSP'lerin bulbo-spinal inspiratuar VRG nöronlardan kaynaklandığı sanılmaktadır (8).

Barillot ve arkadaşları iki tip ILM nöron olduğunu ileri sürmüşlerdir:

a- Hızlı repolarize olan ILM= Tip A

b- Yavaş repolarize olan ILM= Tip B

Tip A ve Tip B nöronlarının repolarizasyon şekilleri, frenik motor nöronlar ve bulbo-spinal inspiratuar VRG nöronların repolarizasyonuna benzerlik göstermektedirler (8). Bulbospinal inspiratuar nöronların çoğunda ekspirasyonun başında gözlenen repolarizasyonun, rezidual frenik deşarjdaki gibi oldukça uzum olduğu gösterilmiş ve bulbospinal inspiratuar nöronlarda rezidual frenik aktivite tarafından maskelenen, postinspiratuar bir inhibisyon olduğunu bildirilmektedir. Bu nedenle, bulbo-spinal inspiratuar nöronların nöronal organizasyonu, ILM nöronlardan farklı gibi görülmektedir (8,77). Barillot ve arkadaşlarına göre ILM nöronların çoğunda postinspiratuar inhibisyon, rezidual aktivite sırasında oluşmakta ve bazen de hemen peşine oluşmaktadır. ILM nöronlardaki postinspiratuar hiperpolarizasyonu, bazen ekspirasyonu sonunda ikinci bir hiperpolarizasyon dalgası takip etmektedir. Bu gecikmiş postsinaptik inhibisyon, ILM nöronlarda karakteristik hızlı depolarizasyonun başlaması için, inspirasyonun başında gözlenen fenomenin geri dönmesiyle oluşabilir. Bu mekanizma ekspirasyon sonunda gözlenen inhibisyonda, inspiratuar nöronların neden ani olarak depolarize olduklarını açıklamaktadır. Membran potansiyellerindeki değişiklerden sorumlu mekanizmalardan anlaşıldığına göre vagal (laringeal) ve non-vagal inspiratuar nöronlar arasında esaslı bir farkın olmadığı, bununla beraber ekspirasyon

öncesinde görülen kuvvetli hiperpolarizasyonun, ELM nöronların bir çoğu için karakteristik bir özellik olduğu bildirilmiştir (8).

1.2. Ekspiratuar laringeal motor nöronlar (ELM): Ekspiratuar laringeal motor nöronlarda SLN stimulasyonundan sonra, gerek soma da gerekse aksonlarda eksitatör yanıtlar gözlenmektedir (7,8). ELM nöronların, kaudal ve rostral medulladaki diğer ekspiratuar nöronların ortak özellikleri, inspirasyon sırasında klorid bağımlı inhibisyonlarıdır. ELM nöronlar ekspirasyon sırasında diğer ekspiratuar nöronlardan çeşitli bakımlardan farklılık göstermektedir (8).

a- ELM nöronlarda, ilk inhibitör inputların ortadan kalkmasıyla deşarjın başlaması ortaklık göstermektedir.

b- ELM nöronlar hiperpolarize dalgalar nedeniyle ekspirasyonun sonuna doğru inhibe olmaktadır.

ELM nöronlarda başlangıçta yüksek frekanslı bir deşarj gözlenmektedir. Bu durum ilk depolarizasyon dalgalarının devam ettiğini göstermektedir. Yüksek frekanslı deşarjların ve başlangıç depolarizasyonunun, postinhibitör bir fenomenin geri dönmesi ve sinaptik bir inhibisyondan dolayı olabileceği tartışılmıştır. Sinaptik eksitasyon internöronlardan kaynaklanmaktadır. Bu fenomenin kaynağı, solunum sırasında laringeal açıklığı kontrol eder. Fonksiyonel olarak frenik after deşarj, ekspiratuar akışı frenler. Frenik aktivite eksikliğinde ELM nöronun eksitasyonu azalır. Buna bağlı olarak laringeal adduksiyon daha da azalır ve ekspiratuar akış çok fazlalaşır (8).

Barillot ve arkadaşları, ELM nöronlarda çoğunluğu inspirasyonda olmak üzere kuvvetli bir postsinaptik inhibisyon görüldüğü, bu bakımdan diğer ekspiratuar nöronlardan farkı olmadığını bildirmişlerdir (8).

ELM nöronlarda gözlenen eksitatör etkiye nöronal bir ağ aracılığı ile, ILM nöron ve diğer inspiratuar nöronlardan gelen inhibitör impulsların rol oynadığı sanılmaktadır. Bu nedenle ekspirasyon sonunda ve inspirasyon esnasında ELM nöronlarda gözlenen inhibisyonun kaynağı olarak, propriobulber inspiratuar nöronlar gösterilmektedir. Bu nöronlar ekspirasyon sırasında yüksek frekansta, inspirasyonda ise düşük frekansta deşarj olarak, frenik aktivitenin başlamasından hemen önce aktive olurlar. ILM nöronlar da benzer aktivite modeli oluşturmaktadır. Bununla beraber, ekspirasyon sonundaki inhibisyonun diğer muhtemel kaynağı olarak, rostral ve ventral grubun ekspiratuar nöronları kabul edilmektedir (8).

E- LARİNGEAL UYARILMADA MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Solunum ritminde meydana gelen değişiklikler birçok metodlar kullanılarak gösterilmekle beraber (1,17,68,69,117), günümüzde SLN'in solunum ritmi üzerine olan etkileri yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (64).

1- ELEKTRİKSEL UYARANA CEVAPLAR

SLN stimülasyonu, uyaranın şiddetine ve süresine bağlı olarak solunum ritmi üzerine etkili olmaktadır. Kedilerde, SLN'in eşik değerin üstünde bir uyaranla uyarılması (0.3V, 50ms, 200Hz) inspirasyonun sona ermesine, ekspirasyonun başlamasına neden olmaktadır. SLN eşik altı bir uyaranla uyarıldığı zaman, frenik sinir deşarjı geçici olarak baskılanmakta ve bunun sonucunda da inspirasyon sona ermekte ve yeniden başlamaktadır (64). Ayrıca, SLN'in elektriksel stimülasyonunun insan dahil pek çok türde fonksiyonel

reziduel kapasite seviyesinde apnöye sebep olduğu bildirilmiştir (17,50,90,119). Apnö oluşumuna sadece frenik sinir aktivitesinin tamamen durması değil, aynı zamanda inspiratuar ve ekspiratuar nöronların inhibisyonu da etkili olmaktadır (48). Fetüs ve yenidoğanlarda SLN'in elektriksel stimulasyonunda, santral inspiratuar nöronların inhibe olduğu gösterilmiştir (119).

Şahin ve arkadaşları (106), köpeklerde SLN, RLN ve servikal vagus stimulasyonunun laringeal vasküler rezistans ve kas tonusu üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Araştırıcılar orta servikal vagal stimulasyonda (20V, 20Hz, 02ms), laringeal vasküler rezistans ve kas tonusunda değişken cevaplar oluştuğunu gözlemişlerdir. Orta servikal vagotomiden sonra santral (afferent) ucun uyarılmasında laringeal vasküler dirençte anlamlı bir artış gözlerken, kas tonusunda anlamlı bir azalmanın oluştuğunu bildirmişlerdir. Periferik (efferent) ucun uyarılmasında laringeal vasküler dirençte fazla bir değişikliğin oluşmadığını, buna karşın kas tonusunun anlamlı olarak arttığını saptamışlardır. Aynı araştırmacılar, larinks'in motor siniri olan RLN'in intakt ve periferik uçlarının uyarılmasının (10V, 10Hz, 02ms) laringeal vasküler rezistansı anlamlı olarak azalttığını, kas tonusunu ise anlamlı olarak arttırdığını bildirmişlerdir. Santral ucun uyarılmasında ise, gerek laringeal vasküler rezistansda gerekse kas tonusunda anlamlı azalmalar gözlemişlerdir. Araştırıcılar, larinks'in afferent innervasyonunu sağlayan SLN'in intakt uyarılmasında, laringeal vasküler rezistans ve kas tonusunda anlamlı artışlar saptamışlardır. Perifer ucun uyarılmasında laringeal vasküler rezistansın anlamlı olarak azaldığını, kas tonusunun fazla değişmediğini bildirmişlerdir. SLN'in santral ucunun uyarılmasında ise laringeal vasküler rezistans ve kas tonusunun anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir (106).

Çalışmacılar bulgularına dayanarak, laringeal kas tonusunun otonom ve somatik kontrol altında olduğunu, laringeal vasküler rezistansın kontrolünde, SLN ve RLN'in afferent ve efferent kontrolünden başka, farklı bir mekanizmanın sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

2- KİMYASAL UYARANLARA CEVAPLAR

Boggs ve Bartlett kedi, yenidoğan kuzu ve domuz yavrularının larinks'inin düşük Cl^- içeren veya geçebilen anyon içeren sıvılara maruz kalmasında, SLN'deki aferent deşarjların artmasına bağlı olarak apnönün oluştuğunu, SLN'in kesilmesiyle apnönün engellendiğini göstermişlerdir (17). Uyanık insanlarda distile suyun aerosol şeklinde verilmesi, hem öksürüğe hem de bronkokonstriksiyona neden olurken, düşük Cl^- içeren solüsyonlar yalnızca öksürüğe neden olurlar. Düşük Cl^- içeren solüsyonların veya diğer uyaranların, modüle olmamış laringeal reseptörleri uyardığı düşünülmektedir. Laringeal yüzeyin iyonik kompozisyonun değişmesiyle, laringeal sinir sonlanmalarının uyarıldığı ve öksürük refleksinin başlatıldığı ileri sürülmektedir (89).

Köpeklerde yapılan bir başka çalışmada larinks'de bulunan suyun her zaman apnö oluşturmasına karşın, erişkin köpekler dışındaki bazı örneklerde yutkunma veya minimal bir öksürük eforları şeklinde yanıtlar oluşturarak, solunum üzerine az etkili ya da etkisiz olduğu gösterilmiştir (64).

3- İRRİTAN UYARANLARA CEVAPLAR

Larinks içine amonyak buharı injeksiyonunun, solunumun yavaşlamasına veya öksürük oluşturmadan kısa süreli bir ekspiratuar apnöye sebep olduğu bildirilmiştir. Amonyak, kedilerde solunum siklusunun ekspirasyon fazında laringeal direncin artmasına neden olmaktadır. SLN'in kesilmesiyle

laringeal dirençte gözlenen artışın ve solunumsal değişikliğin ortadan kalktığı bildirilmiştir (98). Anesteziye edilmemiş guinea-pig'lerin kapsaisin aerosolleri solumalarında öksürük oluşmaktadır. Kapsaisin ile oluşturulan öksürüğün, gerçekte öksürük yanıtını yükselten SLN'in kesilmesiyle ortadan kalktığı bildirilmiştir (42,43). Laringeal mukoza üzerine kapsaisin uygulanmasında, öksürükten ziyade apnöik cevaplar ortaya çıkmaktadır. Bu apnöik refleksin, kapsaisin'in bir defa uygulanması ile kolayca duyarsızlaştığı ileri sürülmektedir. Bu gözlemlere dayanılarak, larinks'te kapsaisin ile aktive olan ve duyarsızlaşabilen kapsaisin duyarlı laringeal reseptörlerin bulunduğu ima edilmektedir (111). Lokal kapsaisin uygulanmasında öksürük yanıtının oluşmamasının, anesteziden dolayı olabileceği ima edilmektedir (78).

Anesteziye köpeklere kranial superior tiroid arterinin larinks'i besleyen dalı aracılığı ile kapsaisin verilmesinde, laringeal vasküler rezistansta ve laringeal kas tonusunda artışlar gözlenmiş, bilateral vagotominin kassal cevabı ortadan kaldırdığı, buna karşın vasküler cevabı azalttığı bildirilmiştir. Laringeal dolaşıma bradikinin injeksiyonunun laringeal vasküler direnci arttırırken, laringeal tonusu azalttığı bildirilmiş ve oluşan cevapların vagotomiden sonra ortadan kalktığı gösterilmiştir. Laringeal dolaşıma veratrin verilmesinde laringeal vasküler dirençte azalmanın oluştuğu, laringeal kas tonusunda ise anlamlı bir artışın oluştuğu bildirilmiş ve bilateral vagotomiden sonra vasküler cevabın azaldığı, buna karşın laringeal konstriksiyonun engellendiği gösterilmiştir. Ayrıca, laringeal dolaşıma histamin injeksiyonunun laringeal vazodilatasyon oluşturduğu, buna karşın laringeal kas tonusunu azalttığı ve oluşan cevapların bilateral vagotomiden sonra ortadan kalktığı saptanmıştır. Araştırıcılar non-nöral mediatörlerin lokal uygulanmasının veya nörotransmiterlerin lokal salınmasının, laringeal dolaşım ve kas tonusu üzerine, vagal yolla ve reseptör aracılıklı refleks

cevaplar oluşturduklarını bildirmişlerdir (47). Bir başka çalışmada histamin asid fosfat'ın aerosol, inhalasyon ve solüsyon şeklinde verilmesinde, takipnö ve ekspirasyonda laringeal konstriksiyonun oluştuğu gösterilmiştir (95).

4- GAZ KARIŞIMLARINA CEVAPLAR

Kedilerde, larinks içinde % 5 - 10 CO_2 duyarlı laringeal reseptörlerin bulunduğu ve bu reseptörlere CO_2 uygulanmasında apnönün oluşmadığı, ancak soluk frekansındaki azalmaya bağlı olarak dakika vantilasyonun azaldığı bildirilmiştir (21,49). Ancak başka bir çalışmada larinks'e % 10 CO_2 uygulanmasında, SLN'in kesilmesiyle engellenebilen bir apnönün oluştuğu gösterilmiştir (19,20).

Şahin ve arkadaşları, tavşanlarda laringeal hava yolundan pompa aracılığı ile normoksik gaz solutulmasında V_T'de önce bir azalma sonra da normale dönüş gözlemişlerdir. Araştırıcılar hiperkapnik gaz karışımının (% 7 CO_2 - % 93 hava), soluk hacmi ve soluk frekansında azalma oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bilateral vagotominin hiperkapniye karşı oluşan cevabı engellemediğini, buna karşın frekansta gözlenen cevabın tamamen ortadan kaldırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca vagotomiden sonra bilateral SLN kesilmesiyle, hiperkapninin oluşturduğu cevabın tamamen ortadan kalktığını göstermişlerdir. Araştırıcılar, laringeal mekanoreseptörlerin hava akımına olduğu gibi, hiperkapniye de duyar olduğunu ve CO_2'in hava akımı ile oluşan solunumsal inhibisyonu kuvvetlendirdiğini bildirmişlerdir (100). Aynı araştırıcı grubunun bir başka çalışmasında, larinks'ten hipoksik gaz karışımı (% 7 O_2 - % 93 N_2) geçirilmesinde, tavşanlarda soluk hacmi ve soluk frekansının arttığı bildirilmiştir. Larinks'ten % 100 O_2 geçirilmesinde soluk hacminde yine artış gözlerlerken, soluk frekansında azalmanın oluştuğunu bildirmişlerdir. Bilateral

servikal vagotomiden sonra gerek hipoksik gaz karışımının, gerekse % 100 O_2'nin frekansta oluşturduğu cevabın ortadan kalktığı gösterilmiş, buna karşın soluk hacminde gözlenen cevapların etkilenmediği bildirilmiştir. Vagotomi + SLN kesilmesinden sonra da soluk hacminde bir değişim gözlememişlerdir. Araştırıcılar laringeal mekanoreseptörlerin hipoksi ve hiperoksiye duyar olduklarını ve bu gaz karışımlarının hava akımı ile oluşan solunumsal inhibisyonu ortadan kaldırdığını saptamışlardır (101).

Şahin ve arkadaşları bir başka çalışmalarında larinks'ten pompa aracılığı ile 500 ml/dk akım hızında hava, hipoksik gaz karışımı (% 7 O_2 - % 93 N_2) ve hiperoksik gaz (% 100 O_2) karışımı geçirilmesinde oluşacak solunumsal cevapları araştırmışlardır. Hipoksik gaz geçirilmesinde soluk hacminde ve dolayısıyla V_E'de artışın oluştuğunu, frekanstaki artışa bağlı olarak inspirasyon ve ekspirasyon sürelerinin anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir. Araştırıcılar V_T/T_I oranının anlamlı olarak arttığını, buna karşın T_I/T_T oranının değişmediğini bildirmişlerdir. Bilateral vagotomiden sonra, hava ve hipoksik gaz karışımlarının soluk frekansında oluşturduğu cevapların ortadan kalktığı, soluk hacminde ve solunum dakika hacminde gözlenen artışların engellenemediği bildirilmiştir. Vagotomiden sonra hava fazında T_I ve T_E'de, frekanstaki azalmayla beraber uzamalar gösterilmiş, hipoksik gaz karışımı geçirilmesinde ise T_I ve T_E'de herhangi bir değişimin oluşmadığı bildirilmiştir. Hipoksinin, vagotomiden sonra soluk hacminde yine artış oluşturduğunu saptamışlardır. Vagotomiden sonra bilateral olarak SLN'lerin kesilmesinde, hava fazında soluk frekansının azaldığı, T_I ve T_E'nin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Hiperoksik gaz geçirilmesinde soluk frekansında anlamlı bir azalma, V_T ve $\dot{V}_E$'de anlamlı artışlar saptamışlar, frekanstaki azalma ile beraber T_I ve T_E'de anlamlı uzamalar oluştuğunu göstermişlerdir. Bilateral vagotominin frekansta oluşan cevabı tamamen

engellediğini, buna karşın soluk hacminde T_I ve T_E'de oluşan cevabın engellenemediğini göstermişlerdir. Vagotomi + SLN kesilmesinden sonra soluk hacminde oluşan artışın tamamen engellendiğini bildirmişlerdir. Araştırıcılar, hipoksi ve hiperoksinin laringeal mekanoreseptörleri etkileyerek, solunum merkezlerinin aktivasyonunu arttırdığını ileri sürmüşlerdir (102).

Aynı araştırıcı grubu bir başka çalışmalarında ise, laringeal mekanoreseptörlerin farklı akım hızında ve konsantrasyonlarda hiperkapnik gaz karışımları ile uyarılmalarında, solunum merkezlerinin durumunu araştırmışlardır. Araştırıcılar tavşanlarda solunum pompası aracılığı ile, 500 ml/dk. ve 750 ml/dk.'lık akım hızlarında % 7 CO_2 - Hava ve % 12 CO_2 - Hava içeren hiperkapnik gaz karışımlarının geçirilmesinde, soluk frekansı ve soluk hacminde anlamlı azalmalar gözlemişler, T_I ve T_E'de anlamlı uzamaların oluştuğunu bildirmişlerdir. Bilateral servikal vagotominin frekans, T_I ve T_E'deki cevapları ortadan kaldırdığını, vagotomi ile beraber SLN'in kesilmesinin soluk hacminde gözlenen cevabı da engellediğini göstermişlerdir. Araştırıcılar, laringeal mekanoreseptörlerden hiperkapnik gaz akımı ile başlayan impulsların, solunum merkezlerinin aktivasyon durumunun azalttığını bildirmişlerdir (103).

Şahin ve arkadaşlarının, anesteziye köpeklerde yaptıkları başka bir çalışmada, deney hayvanlarının hipoksik (% 8 CO_2 - N_2) ve hiperkapnik (% 7 CO_2 - Hava) gaz karışımları solumalarında, laringeal vasküler rezistansta anlamlı bir artışın oluştuğunu, buna karşın laringeal kas tonusunda anlamlı bir azalmanın oluştuğunu saptamışlardır. Araştırıcılar periferik kimoreseptörlerin denervasyonundan sonra hipoksik gaz karışımı solutulmasında laringeal vasküler rezistansta yine bir artış gözlemişler, trakeal tonusta ise azalmanın ortadan kalktığını bildirmişlerdir. Periferik kimodenervasyonun, hiperkapniye karşı oluşan vasküler ve kassal cevabı etkilemediğini göstermişlerdir. Araştırıcılar,

kimodenerve vagotomize köpeklerde hipoksi ve hiperkapninin laringeal vasküler rezistansta artış oluşturduğunu buna karşın trakeal tonusta anlamlı azalmalara neden olduğunu saptamışlardır. Araştırıcılar hipokside ritmik solunumun sağlanması için laringeal tonusun ayarlanmasında, periferik kimoreseptörlerin etkin bir rolü olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca hipoksi ve hiperkapniye karşı laringeal vasküler cevapların, periferik kemoreseptör ve vagal inputlardan bağımsız olarak, merkezsel bir mekanizma tarafından düzenlendiğini düşündüklerini ileri sürmüşlerdir (105).

Deserebre vagotomize kedilerde intralaringeal CO_2 , frenik sinir aktivitesini azaltırken hipoglossal sinirin inspiratuar aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir. Bu cevapların SLN'in kesilmesinden sonra ortadan kalktığı gösterilmiştir. % 10 intralaringeal CO_2'in, soluk frekansında solunum siklusu süresince anlamlı artışlar oluşturmasına rağmen, çok az bir azalma oluşturduğu gösterilmiştir. Bu sonuç tamamen T_E'deki artışa adfolunmuş, T_I'de dikkat çekici bir cevabın oluşmadığı bildirilmiştir (10). Deserebre veya anesteziye kedilerde yukarı hava yolunun CO_2'e maruz kalmasında, çoğunlukla ekspirasyonun uzamasından dolayı vantilasyonun azaldığı gösterilmiş ve bu cevabın laringeal denervasyondan sonra ortadan kalktığı bildirilmiştir (19).

Anderson ve arkadaşları CO_2'e duyarlı laringeal reseptörlerin spesifik sonlanmalar olmadığını bildirmişler ve CO_2'e duyarlı reseptörlerin irritanlar (sigara dumanı, su) ile de uyarıldıklarını, ancak bu reseptörlerin hepsinin irritanlara cevap vermediğini gözlemişlerdir. Bu reseptörlerin oluşan cevaplarda ne derece etkili oldukları bilinmemekle beraber, yukarı hava yollarının yüksek yoğunlukta CO_2'e maruz kalmasında her bir reseptörün, oluşan refleks

bradipnö'ye yardımcı oldukları ima edilmekte ve CO_2 duyarlı bu reseptörlerin fizyolojik önemi açık olarak bilinmemektedir (3).

ARAŞTIRMANIN AMACI

Pek çok araştırıcı laringeal mukoza ve submukozada miyelinli ya da miyelinsiz serbest sinir pleksüslerinin bulunduğunu histolojik olarak göstermişlerdir (94,123,124). Serbest sinir pleksüsleri liflerini çoğunlukla SLN yoluyla iletirken, az bir kısmı da RLN yoluyla iletmektedirler (97). SLN ve RLN'in sempatik ve parasempatik lifler içerdiği, SLN'de parasempatik tonusun hakim olduğu gösterilmiş ve bu sinirlerin uyarılmasında, laringeal vasküler rezistans ve kas tonusunda değişikliklerin oluşabildiği bildirilmiştir (106).

Daha önceki çalışmalarımızda larinks'te lokalize olan reseptörlerin kapsaisin, bradikinin, veratrin ve histamin'in laringeal artere verilerek uyarılmalarında, laringeal kas tonusunda ve laringeal vasküler rezistansta değişiklikler oluşturduğunu bildirdik (46). Kas tonusunda ve vasküler rezistansta meydana gelen değişikliklerde, merkezsel mekanizmaların etkisi de bulunabilir. Bilindiği gibi SLN ve RLN uyarılması, gerek inspiratuar laringeal motor nöron (ILM)'larda gerekse ekspiratuar laringeal motor nöron (ELM)'larda, depolarizasyona ve repolarizasyona neden olmaktadır (7,8). Ayrıca laringeal afferentlerin, solunum merkezlerindeki nöronlarla da sinaps yaptıkları bildirilmiştir (7,75). Gerek laringeal sinirlerin elektriksel uyarılması, gerekse

çeşitli maddelerin laringeal inhalasyonu ile yapılan çalışmalar, laringeal uyarılmaların solunum tipini değiştirdiğini göstermiştir (42,43,64,98,106).

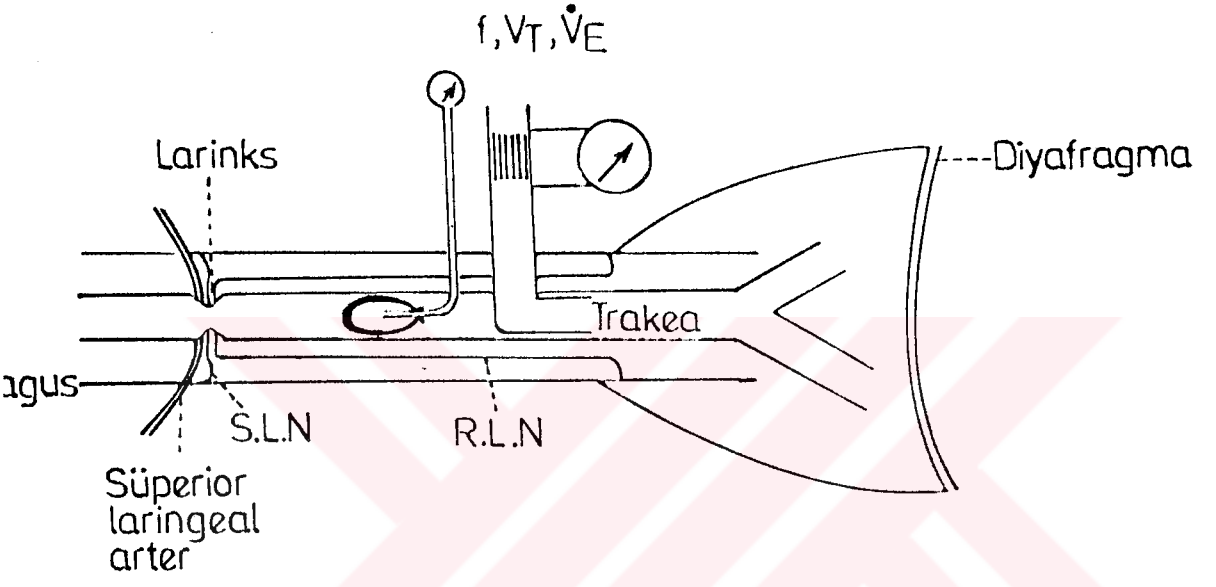
Biz çalışmamızda, deney prosedüründe belirtilen ve yukarı hava yollarında reseptörleri bulunduğu bildirilen maddelerin, laringeal afferent impulslar ve dolaysıyla solunumun regülasyonu üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla soluk frekansı ($f.dk^{-1}$), soluk hacmi (V_T ml^{-1}), solunum dakika hacmi ($\dot{V}_E$ $ml.dk^{-1}$), inspirasyon süresi (T_I $mm.sn^{-1}$), ekspirasyon süresi (T_E $mm.sn^{-1}$), trakeal kas tonusu (P_t.mmHg) ve sistemik arterial kan basıncı (KB.mmHg) üzerine olan etkilerini incelemek istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda ağırlıkları ortalama 21kg olan her iki cinsten 13 köpek kullanıldı.

1- AMELİYAT TEKNİĞİ

Deney hayvanları intravenöz pentothal sodium ($30mg.kg^{-1}$) ile anesteziye edildi. Ameliyat sırasında sağ tarafta femoral arter ve ven kanüle edildi. Servikal trakeostomiden sonra trakeal kanül yerleştirildi. Larinks'in sağ tarafından süperior laringeal artere katater takıldı. Diyafragmadan elektromiyogram kaydı yapabilmek amacıyla karın bölgesi sağ tarafta kostalar hizasında açıldı. İntralüminal trakeal basınçtaki değişimleri gözlemek amacıyla, ince cidarlı bir balon trakea'ya yerleştirilerek içi 3-5ml serum fizyolojik ile doldurudu. Bu şekilde 5 - 10 mmHg'lık başlangıç basıncı oluşturuldu. İntralüminal trakeal basınç (P_t), basınç transdüseri (statham P 23 Dc) aracılığı ile, sistemik arterial kan basıncı, basınç transdüseri (statham P 23 Ac) aracılığı ile femoral arterden, ayrıca solunum parametreleri trakeal kanüle bağlı bir inspirasyon-ekspirasyon ventili ile, pnömotograf ve Grass (PT 5) volumetrik basınç transdüseri aracılığı ile poligrafta kaydedildi (Grass Model 7). Diyafragmadan EMG kayıtları için poligrafın pre-amplifier 7 P5 kanalı kullanıldı (Şekil 2). Her köpeğe deney öncesi 500 $Ü.kg^{-1}$ heparin verildi.



Şekil 2. Deneysel düzenlemenin modelini gösteren şema (95).
S.L.N; süperior laringeal sinir, R.L.N; rekürrent laringeal sinir,
P_t; intralüminal trakeal basınç, f; hava akışı, V_T; soluk hacmi.

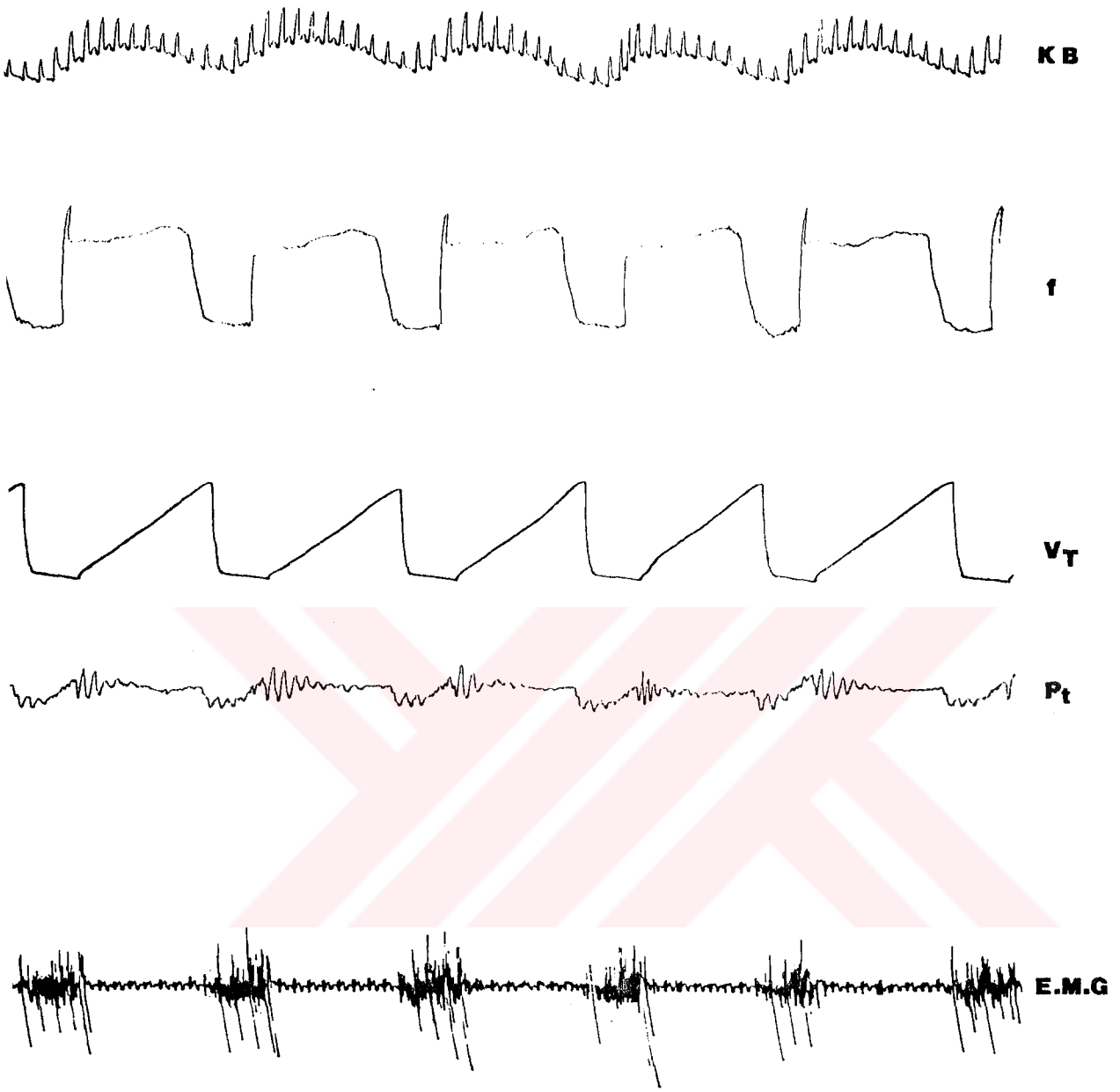
2- DENEY PROSEDÜRÜ

Çalışmamızda deney hayvanlarının dış ortamdan atmosfer havası soluması sırasında solunum parametreleri ($f.dk^{-1}$, V_T), diyafragmadan elektromiyogram (EMG), sistemik arterial kan basıncı (KB) ve intralüminal trakeal basınç (P_t) kaydedildi. Daha sonra laringeal reseptörler, aşağıda belirtilen dozlardaki uygun uyaranlar, superior laringeal artere verilerek uyarıldı ve kaydedilen parametrelerdeki değişiklikler saptandı (Şekil 3.)

Çalışmamızda laringeal reseptörlerin uygun uyaranlar ile uyarılmasından sonra bilateral olarak önce SLN'ler kesilerek deney prosedürü tekrarlanıldı, daha sonra RLN'ler de kesilerek aynı deney prosedürü tekrar edildi.

Çalışmamızda deney prosedüründe kullanılan maddeler ve uyardıkları reseptörler aşağıda topluca verilmektedir.

UYARAN	DOZ	RESEPTÖR
Kapsaisin	7.5-30 $\mu g.kg^{-1}$	Miyelinsiz laringeal sonlanmalar
Veratrin	12.5-50 $\mu g.kg^{-1}$	Yavaş aktivite gösteren miyelinli laringeal sonlanmalar
Bradikinin	2-3 $\mu g.kg^{-1}$	Miyelinsiz laringeal sonlanmalar
Histamin	10 $\mu g.kg^{-1}$	Hızlı aktivite gösteren miyelinli laringeal sonlanmalar
Adenozin	2.5-5 $\mu g.kg^{-1}$	A_1, A_{2B} ve A_3 reseptörleri
Serotonin	5-10 $\mu g.kg^{-1}$	5-HT 2_A reseptörleri
Dopamin	2.5-5 $\mu g.kg^{-1}$	DA_1 ve DA_2 reseptörleri



Şekil 3. Deney prosedüründe, bakılan parametreleri gösteren şema.
KB; sistemik arterial kan basıncı, f; hava akışı, V_T; soluk haemi,
EMG; diyafragmatik elektromiyogram.

3- PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kaydedilen soluk hacmi (V_T) ve soluk frekansından ($f.dk^{-1}$) solunum dakika hacmi ($\dot{V}_E$) hesaplandı. Diyafragma potansiyel kayıtlarından ve poligrafın birim zamandaki hızından yararlanılarak inspirasyon (T_I) ve ekspirasyon süresi (T_E) hesaplanıldı. Deney sonuçlarımızda uyaran injeksiyonundan önce ve injeksiyon sonunda elde edilen bulgular arasındaki farkın % değişimleri hesaplanıldı. Her uyaran uygulanmasında V_T, f, $\dot{V}_E$, T_I, T_E, P_t ve KB'de elde edilen değerlerin injeksiyondan önceki değere göre, istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterip göstermediği "küçük eşlendirilmiş dizilerde t testi" ile hesaplanıldı. Kontrol grup (SLN+RLN intakt) ile, SLN ve SLN+RLN kesik gruplarda aynı uyaranlara verilen cevaplar arasındaki anlamlılık "student t testi" ile analiz edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda deney prosedüründe belirtilen uyaranların, superior laringeal artere verilmesinde aşağıdaki bulgular elde edilmiştir.

Kapsaisin'in etkileri: Kapsaisin bilindiği gibi afferent sinir uçlarından P maddesi ve onun kotransmitteri olan diğer peptidleri serbestleştirerek, miyelinsiz laringeal sonlanmaların uyarılmasına neden olur (2). Atmosfer havası soluyan köpeklerde laringeal reseptörlerin, kapsaisin (7.5 - 30 $\mu g.kg^{-1}$)'in laringeal artere verilerek uyarılmasında V_T'de bifazik cevaplar oluştu. Önce anlamlı bir azalma (% - 17.91±3.42) gözlendi ve bunu anlamlı bir artış (%+35.38±7.68) izledi. f 'da anlamlı bir artış (%+ 33.94±11.58) meydana geldi. $\dot{V}_E$'de f ve V_T'ye bağlı olarak önce anlamsız bir artış (% + 8.15±9.14), sonra anlamlı bir artışın (% + 84.33±21.76) oluştuğu saptandı.Kapsaisin T_I'de anlamlı bir azalma oluştururken, T_E'de anlamsız bir azalma oluşturdu (% -14.18±3.64; % -8.51 ±7.91). Ayrıca kapsaisin P_I'de anlamlı bir artışa neden olurken, KB'de anlamsız bir artış meydana getirdi (% + 112.39±46.96; % + 16.15±8.25) (Tablo 1-a,b, şekil 4,5).

Kapsaisin'in bu etkilerinde laringeal afferent stimulasyonun etkisinin olup olmadığını anlamak için bilateral olarak SLN'ler kesildiğinde, kapsaisin'e verilen

Tablo 1-a. Belirtilen deney gruplarında kapsaisin ve bradikinin uygulamalarının solunum dakika hacmi ($\dot{V}E$) üzerine etkileri (M±SE).

Uyaran	Deney Grubu	n	f (dk^{-1})				n	V_T (ml.)				n	$\dot{V}_E$ ($ml.dk^{-1}$)			
			K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim
KAPSAİSİN	İntakt	23	15.2 ±0.8	19.7 ± 1.4	+4.5 ±1.4	+33.9 ±11.5 **	21	391.7 ±19.6	-322.7 ± 22.6	-68.9 ± 13.7	-17.9 ±3.4 ***	21	6118.8 ±610.3	6286.2 ±616.7	+167.3 ± 494.4	+8.1 ±9.1
									519.4 ±30.6	+127.7 ± 4.5	+35.3 ± 7.6 ***			10581.7 ±1208.5	+4462.8 ±1085.1	+84.3 ±21.7 ***
	SLN kesik	7	14.9 ±2.0	15.0 ±2.4	0.0 ± 0.7	-0.3 ±3.6	7	403.3 ± 43.1	391.2 ±36.9	-12.1 ± 30.8	-0.3 ±8.5 /	7	5658.2 ±513.4	5576.6 ±643.2	-81.5 ± 399.3	-1.8 ±6.2 /
	SLN+RLN kesik	6	019.2 ± 3.7	18.7 ±3.4	-0.5 ±0.5	-0.8 ±2.3	6	461.3 ± 34.0	445.0 ±24.0	- 16.2 ± 18.4	-2.6 ±3.4	6	8565.7 ±1564	8371.6 ±1690.6	-194.0 ± 225.0	-3.7 ±2.3 /
BRADİKİNİN	İntakt	19	16.3 ± 3.7	15.6 ± 3.5	-0.6 ±0.3	-3.6 ±1.5 *	17	417.5 ±19.9	466.9 ±113.2	+49.4 ± 14.2	+11.8 ± 3.3 **	17	6633.8 ±1608.9	7092.9 ±1720.3	+459.13 ±191.3	+7.2 ±2.4 **
	SLN kesik	6	13.4 ± 1.3	16.2 ± 3.1	+2.8 ±2.3	+18.2 ±14.0 /	6	392.6 ± 64.8	320.8 ± 49.3	-71.8 ± 20.0	-16.4 ± 3.7 ** ≠	6	4993.1 ±734.3	4858.1 ±869.6	-134.9 ± 563.6	-2.7 ±8.6
	SLN+RLN kesik	5	15.1 ±2.0	17.2 ± 2.1	+2.1 ±1.5	+ 16.2 ± 11.6 ≠	5	397.9 ± 30.5	359.2 ± 34.6	-38.7 ± 22.9	-9.5 ±5.8 ≠	5	5778.3 ±429.7	5906.1 ±401.1	+127.7 ±102.3	+2.4 ±1.9

n: Deney sayısı, K: İnjeksiyondan önceki değer, D: İnjeksiyondan sonraki değer

*: İnieksiyon sırasında intakt, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir

≠: İntakt grup ile SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

/ ≠ ≠

süresi (T_E), intrafullinal trakeal basınç (P_t) ve sistemik arterial kan basıncı (KB) üzerine etkileri (M ± SE).

Uyaran	Deney Grubu	n	T_i (mm.sn^{-1})				n	T_E (mm.sn^{-1})				n	P_t (mm.Hg)				n	KB (mm.Hg)			
			K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim
KAPSAİSİN	SLN	15	1.1 ±0.1	0.9 ± 0.1	-0.1 ±0.0	-14.1 ** ±3.6	15	3.0 ±0.2	2.5 ± 0.2	-0.4 ± 0.2	-8.5 ±7.9	19	6.8 ±0.5	14.0 ±2.8	+ 7.2 ± 2.7	+112.3 * ±46.9	1 5	125.4 ±4.7	144.3 ± 9.8	+18.9 ±9.5	+16.1 ± 8.2
	SLN kesık	5	1.3 ±0.2	1.3 ±0.2	0.0 ± 0.1	-1.8 ±7.3	5	3.1 ± 0.4	3.3 ± 0.3	+ 0.1 ± 0.1	+7.0 ±4.8	5	5.3 ±1.4	4.2 ±1.6	- 1.1 ± 0.7	-24.5 ±15.1	5	132.7 ±4.9	134.3 ±6.1	+ 1.6 ± 1.6	+1.1 ±1.1
	SLN+RLN kesik	5	0.9 ± 0.1	1.0 ±0.1	-0.1 ±0.1	+24.8 ≠ ±21.8	5	3.0 ± 0.7	3.1 ±0.5	+ 0.1 ± 0.2	+41.0 ±43.2	6	5.5 ±1.2	6.0 ±1.1	+ 0.5 ± 0.2	+17.2 Δ ±8.6	5	131.8 ± 4.0	131.8 ± 5.5	0.0 ±6.3	+ 0.3 ±5.0
BRADİKİNİN	İntakt	14	0.8 ± 0.2	1.0 ±0.2	+0.2 ±0.1	−63.7 ±34.5	14	3.3 ± 0.9	3.4 ± 0.9	0.1 ± 0.1	+31.8 ± 30.9	18	6.9 ±0.7	9.6 ±2.2	+2.7 ±1.1	+ 39.3 * ±15.8	1 2	142.9 ± 5.0	127.8 ± 5.4	-15.1 ±2.8	-10.6 *** ±2.0
	SLN kesik	6	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.2	0.0 ±0.1	-5.1 ±8.0	6	3.5 ± 0.4	3.0 ± 0.5	-0.4 ± 0.2	-14.6 ± 8.3	6	7.8 ±1.6	8.0 ±1.9	+ 0.1 ± 0.7	-0.2 ±10.8	5	132.9 ± 3.4	124.2 ± 6.3	-8.7 ±6.7	-6.4 ±4.9
	SLN+RLN kesik	5	0.8 ±0.1	0.8 ± 0.1	0.0 ±0.0	-1.9 ± 5.9	5	3.5 ± 0.4	3.0 ± 0.4	- 0.5 ± 0.3	-13.5 ±8.1	5	7.3 ±1.0	7.3 ±1.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	5	138.5 ±3.8	136.7 ± 4.8	-1.8 ±1.4	-1.4 ± 1.1

n: Deney sayısı, K: İnjeksiyondan önceki değer, D: İnjeksiyondan sonraki değer.

*: İnieksiyon sırasında intakt, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.

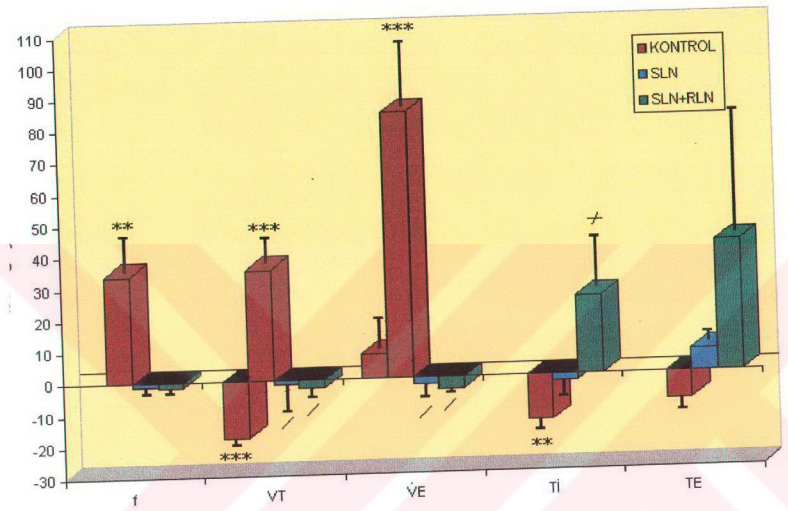
≠: İntakt grup ile SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Δ: SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

* ** ***

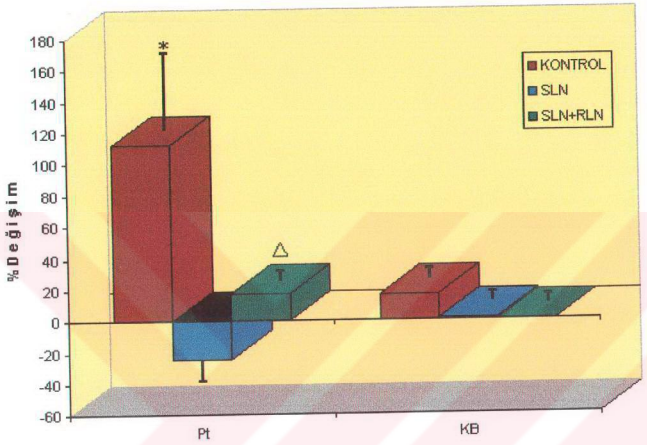
/ $p < 0.05$, + $p < 0.01$, ≠ $p < 0.001$

Δ ΔΔ ΔΔΔ



Şekil 4. Kapsaisin'in laringeal arterial injeksiyonunda soluk frekansı (f), soluk hacmi (V_T) solunum dakika hacmi (V_E), inspirasyon süresi ($T_İ$) ve ekspirasyon süresi (T_E)'nde gözlenen % değişimler.
*:Kapsaisin'in laringeal arterial injeksiyonu sırasında kontrol, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.
≠: Kontrol grup ile SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$
/ + ≠



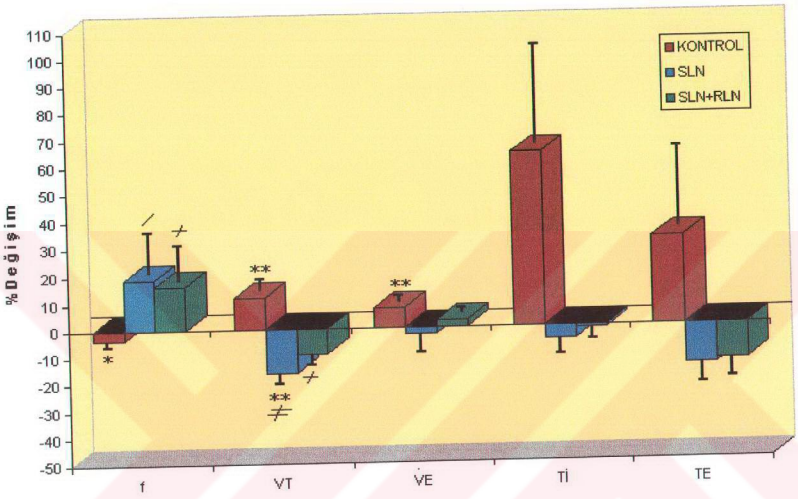
Şekil 5. Kapsaisin' in laringeal arterial injeksiyonunda intralüminal trakeal basınç (P_t) ve sistemik arterial kan basıncı (KB)'nda gözlenen % değişimler.
*: Kapsaisin'in laringeal arterial injeksiyonu sırasında kontrol, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.
Δ: SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

*: $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$
Δ ΔΔ ΔΔΔ

solunumsal cevaplar tamamen ortadan kalkarak, yerine V_T , f ve V_E'de anlamsız azalmalar meydana geldi (% - 0.32±8.51; % - 0.39±3.65; % - 1.81±6.27). Buna karşın T_I'de anlamsız bir azalma (% - 1.82±7.32) gözlenirken, T_E'de anlamsız bir artış (% +7.06±4.81) oluştu. SLN'lerin kesilmesinden sonra, P_t'de anlamsız bir azalma meydana gelirken (% - 24.58±15.14), KB'de yine anlamsız bir artış (% + 1.13±1.12) oluştu. Kontrol ve SLN'ler kesik gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, sadece V_T ve V_E'de gözlenen cevaplar anlamlı bulundu (Tablo 1-a,b , şekil 4,5).

Bilindiği gibi larinks'in motor innervasyonunun önemli bir kısmı, miks bir sinir olan RLN ile sağlanır (74). Bu nedenle kapsaisin'e karşı oluşan cevaplarda RLN'in bir etkisinin olup olmadığını anlamak için, SLN'lerden sonra RLN'ler de bilateral olarak kesildi. SLN+RLN kesilmesinden sonra kapsaisin verilmesi V_T, f ve V_E'de yine anlamsız azalmalar oluşturdu (% - 2.61±3.49; % - 0.86±2.33; % - 3.77±2.30). Ancak SLN+RLN kesilmesinden sonra T_I'de anlamsız bir artış meydana geldi (% + 24.83±21.87). Buna karşın T_E'de yine anlamsız bir artış görüldü (% + 41.04±43.28). Kapsaisin SLN+RLN'lerin kesilmesinden sonra P_t ve KB'de anlamsız artışlar gözlendi (% +17.22 ± 8.62 ; % + 0.31 ± 5.02). Kontrol ve SLN+RLN kesik gruplar arasında yapılan karşılaştırmada V_T, V_E ve T_I'de gözlenen cevaplar anlamlı bulundu. SLN kesik grup ile SLN+RLN kesik grup arasında yapılan karşılaştırmada ise sadece P_t'de gözlenen cevap anlamlı bulundu (Tablo 1-a,b , şekil 4,5).

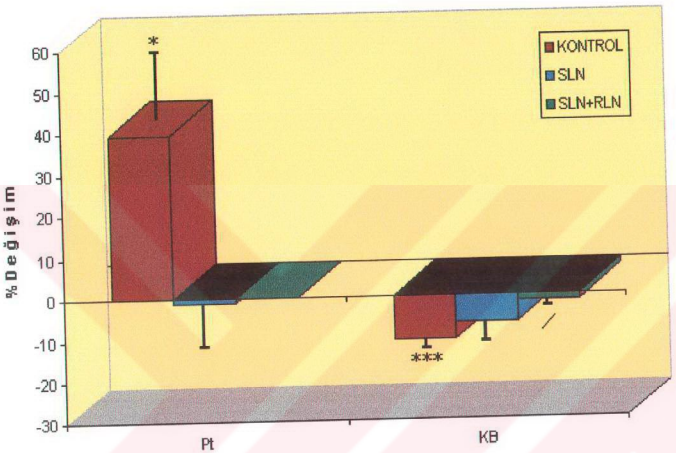
Bradikinin'in etkileri: Larinks'de miyelinsiz afferent ve efferent sinir sonlanmalarının bulunduğu ve efferent sinir sonlanmalar üzerine bradikinin'in irritan bir etki göstererek nöropeptidlerin salınmasına neden olduğu bildirilmektedir (87). Ayrıca, larinks'te bradikinin'e duyarlı reseptörlerin varlığı da gösterilmiştir (23). Laringeal arter aracılığı ile bradikinin (2-3 $\mu g.kg^{-1}$)



Şekil 6. Bradikinin'in laringeal arterial injeksiyonunda soluk frekansı (f), soluk hacmi (V_T), solunum dakika hacmi (V_E), inspirasyon süresi (T_i) ve ekspirasyon süresi (T_E)'nde gözlenen % değişimler.
*:Bradikinin'in laringeal arterial injeksiyonu sırasında kontrol,SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.
≠:Kontrol grup ile SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

*:$p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

/ + ≠



Şekil 7. Bradikinin'in laringeal arterial injeksiyonunda intralüminal trakeal basınç (P_t) ve sistemik arterial kan basıncı (KB)'nda gözlenen % değişimler.
*: Bradikinin'in laringeal arterial injeksiyonu sırasında kontrol, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.
≠: Kontrol grup ile SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

*: $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$
/ + ≠

verilmesi V_T ve $\dot{V}_E$'de anlamlı artışlar oluştururken (% + 11.84±3.35; % + 7.25±2.42) f 'de anlamlı bir azalmaya neden oldu (% -3.64±1.51). Diyafragmadan yapılan potansiyel kayıtlarından yararlanılarak T_I ve T_E'de anlamsız artışlar oluştuğu saptandı (% + 63.74±34.59; % + 31.87±30.97). Ayrıca bradikinin P_t'de anlamlı bir artış meydana getirirken (% + 39.30±15.87), KB'de anlamlı bir azalmaya neden oldu (% - 10.63±2.04) (Tablo 1-a,b , Şekil 6,7).

SLN'lerin kesilmesinden sonra bradikin'in intakt deney hayvanlarında oluşturduğu solunumsal cevaplar tamamen ortadan kalkarak, V_T'de anlamlı bir azalma oluşurken (% + 18.21±14.01), $\dot{V}_E$, T_I ve T_E'de anlamsız azalmalar meydana geldi (% - 2.70±8.69; % - 5.18±8.05; % - 14.66±8.39). SLN'lerin kesilmesi P_t'de gözlenen cevabı tamamen ortadan kaldırırken (% - 0.28±10.84), KB'de anlamsız bir azalma oluşturdu (%-6.40±4.92). Gruplar arası karşılaştırmada V_T ve f 'de gözlenen cevaplar anlamlı bulundu (Tablo 1-a,b , Şekil 6,7).

SLN+RLN kesilmesinden sonra, V_T , f , T_I , T_E ve KB'de sadece SLN kesilmesinde gözlenen cevaplara benzer cevaplar elde edilirken (% - 9.50±5.89; % + 16.21±11.62; % - 1.99±5.92; % - 13.50±8.12), $\dot{V}_E$'de anlamsız bir artış oluştu (% + 2.49±1.97). Kontrol ve SLN+RLN kesik gruplar arasındaki karşılaştırmada V_T , f ve KB'de gözlenen cevaplar anlamlı bulundu. SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplar arasında hiç bir anlamlılık bulunmadı (Tablo 1-a,b , Şekil 6,7).

Veratrin'in etkileri: Laringeal mukozada yavaş aktivite deşarjları gösterilmiş ve bunların yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri ile benzer özelliklere sahip olduğu ima edilmiştir (61,62). Veratrum alkoloidleri etkilerini, Na kanal aktivasyonuna neden olarak gösterirler (30). Larinks'te lokalize olan bu reseptörlerin veratrin (12.5 - 50 $\mu g\text{-}kg^{-1}$) verilerek uyarılmasında V_T'de anlamlı

(V_T) ve solunum dakika hacmi (V_E) üzerine etkileri (M ± SE).

Uyaran	Deney Grubu	n	f (dk^{-1})				n	V_T (ml.)				n	$\dot{V}_E$ ($ml.dk^{-1}$)			
			K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim
VERATRİN	İntakt	20	16.7 ±1.2	15.4 ± 1.2	-1.2 ±0.6	-6.1 ±4.1	18	413 ±14.5	321.4 ± 26.1	- 91.6 ± 23.4	-22.3 ±5.6 ** ***	18	6696.9 ±627.5	4742.4 ±552.3	-2176.9 ± 452.6	-28.2 ± 5.2 *** **
									526.2 ±29.6	+113.1 ±115.2	-28.4 ± 7.1			7897.8 ±745.7	+1200.9 ± 363.9	+18.8 ± 6.4
	SLN kesik	5	12.5 ±1.2	13.6 ±1.3	+ 1.1 ± 0.2	* 9.0 ±2.3	5	332.2 ± 60.8	325.4 ±59.0	- 6.7 ± 7.4	-1.4 ±2.4 ≠	5	4120.6 ±876.0	4274.2 ±817.7	+ 153.5 ± 117.2	-1.9 ±1.6 ≠
	SLN+RLN kesik	7	11.9 ± 1.2	13.0 ±1.3	+1.0 ±0.2	** −9.2 ±2.0 ≠	7	446.5 ± 50.6	376.6 ±32.2	- 69.9 ± 27.8	-12.8 ±5.0 * ≠	7	5047.0 ±394.0	4780.8 ±466.8	-266.1 ± 268	-4.2 ±4.1 ≠
HİSTAMİN	İntakt	21	16.4 ± 1.1	18.4 ± 1.4	2.0 ±0.5	*** −12.1 ±2.6	17	426.5 ±21.3	438.2 ±21.3	+ 11.7 ± 17.9	- 4.4 ± 4.4	17	6695.4 ±602.9	8109.4 ±938.6	+1413.9 ±438.9	** +18.2 ± 5.1
									-368.8 ±20.4	-57.6 ±24.2	-10.7 ±5.7			6399.1 ±438.5	-296.3 ±348.0	- 0.1 ±5.3
	SLN kesik	5	14.3 ± 0.7	14.9 ± 0.7	+0.6 ±0.3	+4.5 ±2.6	5	332.8 ± 69.3	305.2 ± 68.6	-27.6 ± 12.4	- 9.6 ± 5.1	5	4600.8 ±810.4	4361.5 ±827.3	-239.2 ±106.6	-6.2 ±3.2
	SLN+RLN kesik	8	11.5 ±1.5	12.3 ± 1.4	+0.7 ±0.2	+ 7.1 ± 2.3	8	483.2 ± 30.0	441.8 ± 26.3	- 41.4 ± 13.7	-8.1 ±2.6	8	5350.1 ±275.1	5207.2 ±285.7	-142.9 ±102.4	-2.5 ±2.0 ≠

n: Deney sayısı, K: İnjeksiyondan önceki değer, D: İnjeksiyondan sonraki değer.
*: İnieksiyon sırasında intakt, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.
≠: İntakt grup ile SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$
/ + ≠

Tablo 2-b. Belirtilen deney gruplarında veratrin ve histamin asid fosfat ile superior laringeal [illegible] ekspirasyon süresi (T_E), intralüminal trakeal basınç (P_t) ve sistemik arterial kan basıncı (KB) üzerine etkileri (M ± SE).

Uyaran	Deney Grubu	n	T_i (mm.sn^{-1})				n	T_E (mm.sn^{-1})				n	P_t (mm Hg)				n	KB (mmHg)			
			K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim
VERATRİN	İntakt	9	0.9 ±0.1	1.1 ± 0.1	+0.1 ±0.0	**, ≠ +19.4 ± 5.1	9	3.1 ±0.4	3.4 ± 0.4	+0.3 ± 0.1	+12.2 ± 7.7	15	6.2 ±0.8	11.3 ±1.9	5.0 ± 1.1	***, / +77.8 ±17.3	13	129.6 ± 4.2	106.8 ± 9.1	-22.7 ±7.2	**, ≠ -18.1 ±5.8
	SLN kesi k	5	1.3 ±0.2	1.1 ±0.2	- 0.2 ± 0.0	**, ≠ -19.8 ±4.0	5	3.6 ± 0.2	3.5 ±0.3	- 0.1 ± 0.0	-3.3 ±2.2	5	5.7 ±1.2	5.5 ±1.2	- 0.2 ± 0.1	-5.1 ±3.0	5	135.5 ±5.0	132.2 ±5.3	- 3.3 ± 1.8	- 2.4 ±1.3
	SLN+RLN kesik	7	0.9 ± 0.1	0.9 ±0.1	0.0 ±0.0	Δ, ≠ -5.8 ±2.4	7	4.2 ± 0.3	3.8 ±0.2	- 0.3 ± 0.0	**, Δ -10.7 ±2.0	7	7.1 ±0.6	7.5 ±0.7	+0.4 ± 0.3	+5.7 ±4.4	7	134.2 ± 2.2	124.2 ±4.7	-10.0 ±4.4	-7.4 ±3.2
HİSTAMİN	İntakt	12	1.1 ± 0.1	0.9 ± 0.1	- 0.1 ±0.0	*, ≠ -12.8 ±4.3	12	2.9 ±0.2	2.8 ±0.2	- 0.1 ± 0.0	- 2.9 ± 2.0	18	7.3 ±0.6	9.8 ±1.1	+2.1 ±0.5	**, ≠ +36.4 ± 10.4	13	141.5 ± 5.2	111.3 ± 8.0	-30.2 ±5.4	***, ≠ -21.8 ±3.9
	SLN kesik	5	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.1	0.0 ±0.0	-0.3 ±4.7	5	2.9 ± 0.2	2.7 ± 0.2	- 0.1 ± 0.0	- 3.5 ± 3.1	5	7.4 ±1.7	8.0 ±1.6	+ 0.6 ± 0.4	+10.1 ±8.3	5	129.7 ± 3.0	129.7 ± 3.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
	SLN+RLN kesik	8	1.1 ±0.1	1.0 ± 0.1	0.0 ±0.0	- 4.0 ± 3.2	8	4.1 ± 0.3	4.1 ±0.3	- 0.2 ± 0.0	**, Δ -6.4 ±1.6	8	6.8 ±2.9	6.8 ±0.5	0.0 ±0.0	-0.9 ±0.9	8	134.9 ±1.6	120.2 ± 2.8	-14.6 ±4.5	Δ, * -10.8 ± 3.9

n: Deney sayısı, K: İnjeksiyondan önceki değer, D: İnjeksiyondan sonraki değer.

*: İnieksiyon sırasında intakt, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.

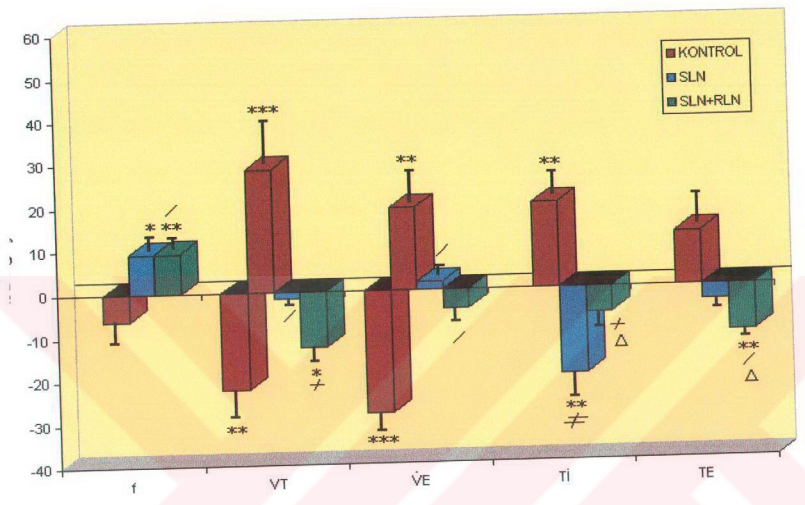
≠: İntakt grup ile SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Δ: SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

* / $p < 0.05$, Δ

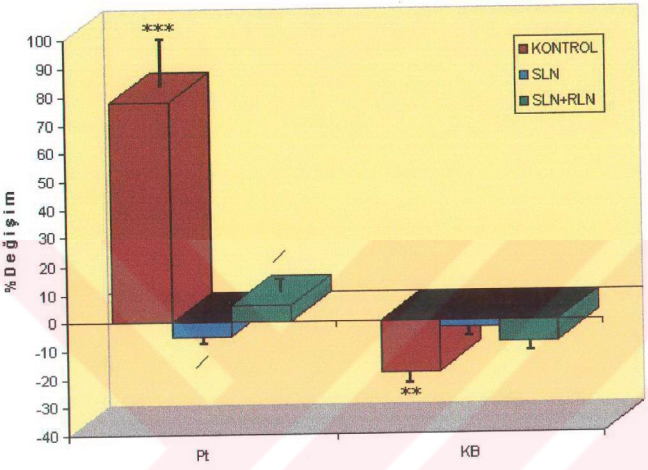
** + $p < 0.01$, ΔΔ

*** ≠ $p < 0.001$ ΔΔΔ



Şekil 8. Veratrin'in laringeal arterial injeksiyonunda soluk frekansı (f),soluk hacmi (V_T) solunum dakika hacmi (V_E), inspirasyon süresi (T_i) ve ekspirasyon süresi (T_E)'nde gözlenen % değişimler.
*: Veratrin'in laringeal arterial injeksiyonu sırasında kontrol, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.
≠: Kontrol grup ile SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.
Δ: SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

*	**	***
/ $p < 0.05$, Δ	+ $p < 0.01$, ΔΔ	≠ $p < 0.001$ ΔΔΔ



Şekil 9. Veratrin'in laringeal arterial injeksiyonunda intralüminal trakeal basınç (P_t) ve sistemik arterial kan basıncı (KB)'nda gözlenen % değişimler.
*: Veratrin' in laringeal arterial injeksiyonu sırasında kontrol, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.
≠: Kontrol grup ile SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.

*: $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$
/ + ≠

bir azalma (% - 22.34±5.68)'yı, anlamlı bir artış (% + 28.41±7.13)'ın izlediği bifazik cevaplar oluşurken, f 'de anlamsız bir azalma meydana geldi (% - 6.10±4.19).Veratrin T_I'de anlamlı bir artış oluşturdu (% + 19.48±5.18). Soluk hacminde meydana gelen cevaplara bağlı olarak, beklenildiği gibi $\dot{V}_E$'de de bifazik cevaplar oluştu. Önce anlamlı bir azalma (% - 28.22±5.24), sonra anlamlı bir artış (% + 18.87±6.49) meydana geldi. T_E'de anlamsız bir artışın oluştuğu gözlendi (% + 12.23±7.77). Laringeal arterden veratrin verilmesi P_t'de anlamlı bir artış (% + 77.83+17.32) oluştururken, KB'de anlamlı bir azalmaya neden oldu (% - 18.19+5.81) (Tablo 2-a,b , Şekil 8,9).

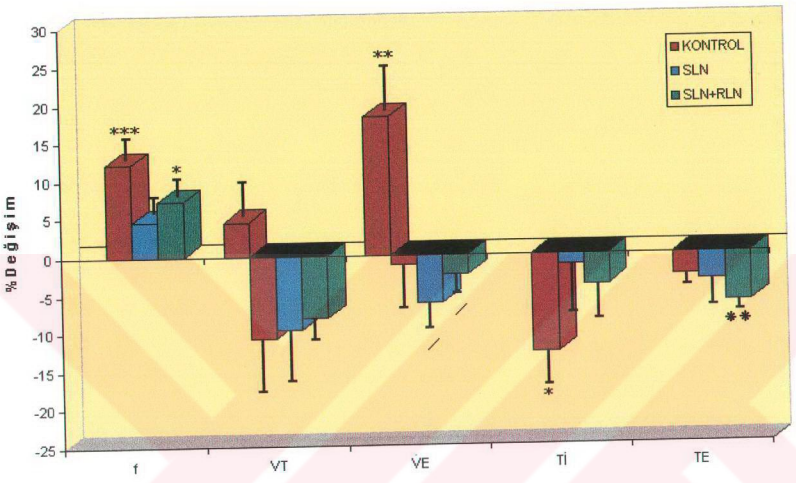
SLN'lerin bilateral olarak kesilmesinden sonra solunumsal cevaplar tamamen ortadan kalktı: V_T (% - 1.42±2.49) , f (% + 9.05±2.32) , $\dot{V}_E$ (% + 1.98±1.66) , T_I (% - 19.86±4.06) , T_E (% - 3.32±2.29). SLN'lerin kesilmesinden sonra veratrin verilmesi gerek P_t'de gerekse KB'de anlamsız azalmalar oluşturdu (% - 5.13±3.04; % - 2.46±1.35). Kontrol ve SLN kesik gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, sadece V_T , T_I ve P_t'de gözlenen cevaplar anlamlı bulundu (Tablo 2-a,b , Şekil 8,9).

SLN+RLN kesilmesinden sonra V_T'de anlamlı bir azalma (% - 12.83±5.09) meydana gelirken, f 'de anlamlı bir artış oluştu (% + 9.24±2.07). Buna karşın veratrin $\dot{V}_E$'de anlamsız bir azalma (% - 4.29±4.15) meydana getirdi. T_I'de, SLN+RLN kesilmesinden sonra anlamsız bir azalma gözlenirken , T_E'de anlamlı bir azalma görüldü (% - 5.83±2.41; % - 10.72±2.04). Veratrin P_t'de anlamsız bir artış (% + 5.79+4.44) oluştururken, KB'de anlamsız bir azalmaya neden oldu (% -7.41+3.29). Kontrol ve SLN+RLN kesik gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, KB dışında diğer bütün cevaplar anlamlı bulundu. SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplar arasındaki karşılaştırmada sadece T_I ve T_E'de gözlenen cevaplar anlamlı bulundu (Tablo 2-a,b , Şekil 8,9).

Histamin asid fosfat'ın etkileri: Bilindiği gibi larinks'te irritan bir madde olan histamin'e duyarlı reseptörler bulunmaktadır (59). Ayrıca larinks'te hızlı aktivite deşarjları gösterilmiştir (61,62). Bu reseptörlerin histamin (10 $\mu g.kg^{-1}$) ile uyarılması V_T'de bifazik cevaplar oluşturdu. Önce anlamsız bir artışı (% + 4.43±4.41), anlamsız bir azalma izledi (% - 10.78 ± 5.78). Histamin f 'de anlamlı bir artışa neden olurken (% + 12.15±2.63) V_E'de yine bifazik cevaplar meydana geldi. Önce anlamlı bir artış (% + 18.21±5.20) sonra anlamsız bir azalma (% - 0.13±5.30) görüldü. T_I'de anlamlı bir azalma (% - 12.83±4.37) meydana gelirken T_E'de anlamsız bir azalma oluştu (% -2.99 ± 2.03). Histamin P_t'de anlamlı bir artışa (% + 36.44±10.43), KB'de ise anlamlı bir azalmaya neden oldu (% - 21.83±3.96) (Tablo 2-a,b , Şekil 10,11).

SLN'lerin kesilmesinden sonra, V_T'de gözlenen bifazik cevap ortadan kalkarak yerine sadece anlamsız bir azalma (% - 9.68±5.15) meydana geldi. f'de yine artış yönünde fakat anlamsız bir cevap gözlendi (% + 4.55±2.60). V_E'de gözlenen bifazik cevaplar da yerini sadece anlamsız bir azalmaya bıraktı (% -6.26±3.28). Bilateral SLN kesilmesi T_I'de gözlenen cevabı engellerken (% - 0.33±4.77), T_E'de yine anlamsız bir azalmaya neden oldu (% - 3.58±3.18). P_t'de SLN'ler kesildikten sonra anlamsız bir artış oluşurken (% + 10.19±8.31), KB'de gözlenen cevap tamamen ortadan kalktı (% 0.00 ± 0.00). Gruplar arası karşılaştırmada V_E ve T_I'deki cevaplar anlamlı bulundu (Tablo 2-a,b , Şekil 10,11).

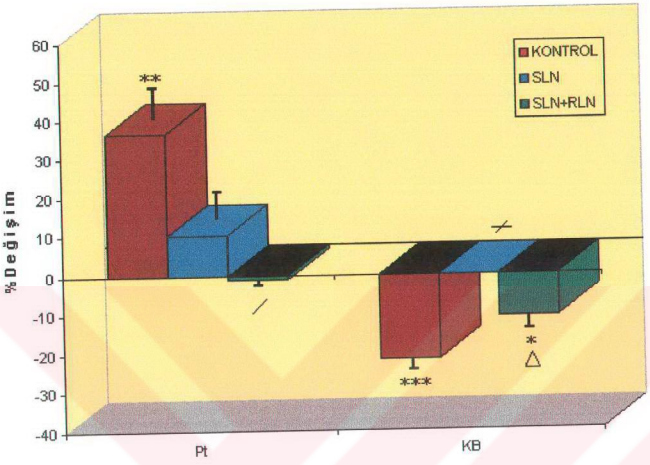
SLN+RLN kesilmesinden sonra V_T'de yine benzer yönde cevap gözlenirken (% - 8.12±2.63) f'de de benzer yönde, fakat anlamlı bir artış gözlendi (% + 7.19±2.32). V_E'de ise yine anlamsız bir azalma oluştu (% -2.59±2.00). T_I'de anlamsız bir azalma meydana gelirken (% -4.03±3.26), T_E'de anlamlı bir azalma görüldü (% -6.48±1.63). Histamin P_t'de anlamsız bir azalma oluşturdu



Şekil 10. Histamin asid fosfat'ın laringeal arterial injeksiyonunda soluk frekansı (f), soluk hacmi (V_T), solunum dakika hacmi (V_E), inspirasyon süresi ($T_İ$) ve ekspirasyon süresi (T_E)'nde gözlenen % değişimler.
*: Histamin asid fosfat'ın laringeal arterial injeksiyonu sırasında kontrol, SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.
≠: Kontrol grup ile SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

/ + ≠



Şekil 11. Histamin asid fosfat'ın laringeal arterial injeksiyonunda intralüminal trakeal basınç (P_t) ve sistemik arterial kan basıncı (KB)'nda gözlenen % değişimler.
*: Histamin asid fosfat'ın laringeal arterial injeksiyonu sırasında kontrol, SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.
≠: Kontrol grup ile SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.
Δ : SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

*	**	***
/ $p < 0.05$, Δ	+ $p < 0.01$, ΔΔ	≠ $p < 0.001$ ΔΔΔ

(% -0.96±0.95). KB'de ise anlamlı bir azalma meydana getirdi (% - 10.87±3.35). Kontrol grup ile SLN+RLN'ler kesik gruplar arasındaki karşılaştırmada V_E ve P_t'daki cevaplar anlamlı bulundu. SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplar arasındaki karşılaştırmada sadece KB'de gözlenen cevap anlamlı bulundu (Tablo 2-a,b , Şekil 10,11).

Adenozin'in etkileri: Yukarı hava yollarında adenozin reseptör tipleri ve alt tiplerinin bulunduğu bilinmektedir (45,80). Laringeal aferentlerin adenozin ile uyarılabileceğini düşünerek, anesteziye köpeklere laringeal arter aracılığı ile adenozin (2.5-5 $\mu g.kg^{-1}$) verdik. Adenozin V_T'de anlamlı bir artışa (% + 6.82±2.00) neden olurken, f 'de anlamlı bir azalma oluşturdu (% - 5.10±1.24). V_E'de ise anlamsız bir artış meydana geldi (% +2.27±1.84). Adenozin T_I ve T_E'de anlamsız artışlara neden oldu (% +9.68±4.19; % +9.39±7.4). P_t'de anlamlı bir artış meydana gelirken (% +33.48±9.53), KB'de anlamsız bir artış oluştu (% +2.37±1.14) (Tablo 3-a,b , Şekil 12,13,14).

SLN'lerin kesilmesinden sonra V_T'de anlamsız bir azalma (% - 17.68±10.22), f 'de anlamsız bir artış (% + 4.68±3.68) gözlenirken, V_E , T_I , T_E , P_t ve KB de ise anlamsız azalmalar gözlendi (% -14.16±11.89; % -7.22±2.78; % -1.69±5.08; % -5.55±5.55; % -4.28±4.27).Gruplar arası karşılaştırmada T_I ve T_E dışındaki bütün cevaplar anlamlı bulundu (Tablo 3-a,b , Şekil 12,13,14).

SLN+RLN kesilmesinden sonra V_T'de anlamlı bir azalma (% - 9.49±3.26) gözlenirken diğer parametrelerde anlamsız cevaplar gözlendi; f (% + 4.64±2.21) V_E (% - 4.85±1.98), T_I (% - 1.51±2.82), T_E (% - 5.20±2.25), P_t (% - 0.84±0.83), KB (%-7.48±3.42). Kontrol ve SLN+RLN gruplar arasında yapılan karşılaştırmada V_T , f , V_E ve KB' de gözlenen cevaplar anlamlı bulunurken,

Tablo 3-a. Belirtilen deney gruplarında adenozin ve serotonin'in süperior laringeal arterial injeksiyonunun soluk frekansı (f), solunum dakika hacmi ($\dot{V}_E$) üzerine etkileri (M ± SE).

	Deney Grubu	n	f (dk^{-1})				n	V_T (ml.)				n	$\dot{V}_E$ ($ml.dk^{-1}$)			
			K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim
ADENOZİN	İntakt	24	15.0 ±0.9	14.1 ± 0.9	-0.8 ±0.1	-5.1 ±1.2 ***	21	417.1 ±23.1	+448.0 ± 28.2	+30.9 ± 9.0	+6.8 ±2.0 **	18	6128.1 ±496.3	6263.5 ±514.2	+135.4 ± 514.2	+2.2 ±1.8
	SLN kesik	6	12.7 ±1.3	13.2 ±1.3	+ 0.5 ± 0.3	-4.6 ±3.6	6	378.9 ± 50.0	+310.0 ± 59.8	-68.9 ± 43.5	-17.6 ±10.2 ≠	5	4653.5 ±700.5	4036.4 ±915.9	- 617.0 ± 531.4	-14.1 ±11.8
	SLN+RLN kesik	7	12.0 ± 1.8	12.5 ±1.7	+0.4 ±0.2	+4.6 ±2.2 ≠	7	487.1 ± 37.5	+441.0 ±32.0	-46.1 ±18.0	- 9.4 ±3.2 *	7	5474.5 ±314.6	5235.5 ±387.5	-239.0 ± 97.8	- 4.8 ±1.9
SEROTONİN	İntakt	14	16.1 ± 1.1	16.1 ± 1.1	0.0 ±0.1	-0.4 ±0.8	13	409.1 ±24.0	+436.4 ±26.0	+27.2 ± 6.7	+6.7 ±1.4 ***	17	6559.6 ±589.2	7010.5 ±620.1	+450.8 ±136.6	+7.3 ±1.8 **
	SLN kesik	7	16.2 ± 2.9	16.4 ± 2.9	+0.1 ±0.3	+1.5 ±2.9	7	418.3 ± 37.4	+389.1 ± 41.4	-29.2 ±15.9	-7.3 ± 3.8 ≠	5	6527.1 ±1015.9	6191.1 ±1117.2	- 335.9 ± 362.1	-5.5 ±5.2
	SLN+RLN kesik	5	12.4 ±1.9	12.8 ± 1.8	+0.4 ±0.1	+3.9 ± 2.1 /	5	461.8 ± 49.0	+448.7 ± 46.3	-13.1 ±10.3	-2.5 ±2.0 +	8	5352.1 ±209.5	5418.1 ±232.4	+66.0 ±125.8	+1.2 ±2.5

n: Deney sayısı, K: İnjeksiyondan önceki değer, D: İnjeksiyondan sonraki değer

*: İnieksiyon sırasında intakt, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.

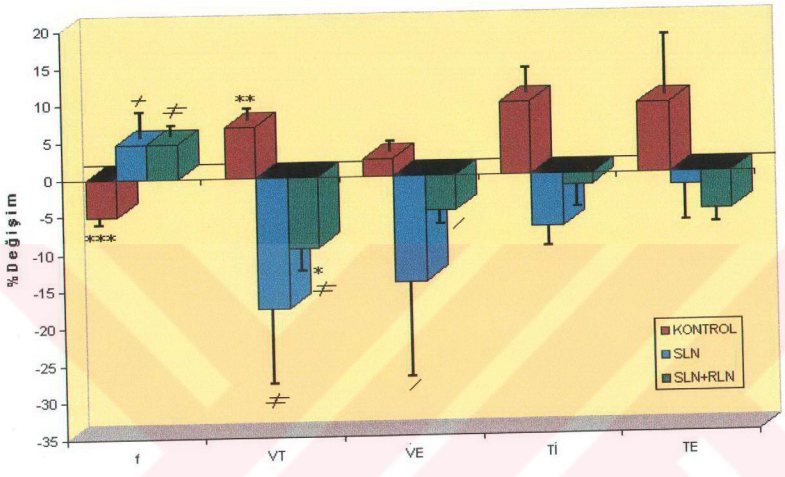
≠: İntakt grup ile SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Tablo 3-b. Belirtilen deney gruplarında adenozin ve serotonin'in süperior laringeal arterial injeksiyonunun inspirasyon süresi (T_I), süresi (T_E), intralüminal trakeal basınç (P_t) ve sistemik arterial kan basıncı (KB) üzerine etkileri (M ± SE).

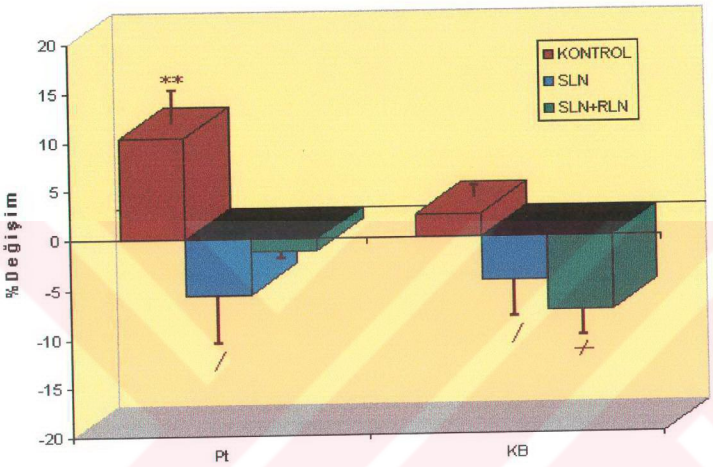
Uyaran	Deney Grubu	n	T_I (mm.sn^{-1}) K	D	K-D	% Değişim	n	T_E (mm.sn^{-1}) K	D	K-D	% Değişim	n	P_t (mmHg) K	D	K-D	% Değişim	n	KB (mmHg) K	D	K-D	% Değişim
ADENOZİN	İntakt	18	0.8 ±0.0	0.9 ± 0.0	0.0 ±0.0	+9.6 ±4.1	18	3.2 ±0.2	3.3 ± 0.2	0.0 ± 0.0	-9.3 ±7.4	24	6.4 ±0.5	6.5 ±0.6	0.0 ± 0.5	10.4 ±2.9 **	16	146.3 ±5.8	149.4 ± 5.6	+3.1 ±1.3	+2.3 ±1.1
	SLN kesik	5	1.1 ±0.2	1.0 ±0.2	0.0 ± 0.0	-7.2 ±2.7	5	3.4 ± 0.5	3.4 ±0.3	- 0.1 ± 0.2	-1.6 ±5.0	6	5.8 ±1.2	5.6 ±1.3	- 0.2 ± 0.1	-5.5 ±5.5	5	126.5 ±3.1	123.0 ±3.4	- 3.5 ± 3.4	-4.2 ±4.2
	SLN+RLN kesik	7	1.0 ± 0.1	1.0 ±0.1	0.0 ±0.0	-1.5 ±2.8	7	4.4 ± 0.5	4.2 ±0.4	- 0.2 ± 0.1	-5.2 ±2.2	7	7.0 ±0.7	7.0 ±0.6	0.0 ± 0.0	-0.8 ±0.8	7	140.1 ± 2.8	129.7 ±6.0	-10.3 ±4.7	-7.4 ±3.4
SEROTONİN	İntakt	12	0.7 ± 0.0	0.7 ±0.0	0.0 ±0.0	-4.3 ±4.1	12	3.0 ±0.2	3.0 ±0.2	0.0 ± 0.0	-1.7 ±1.0	15	6.5 ±0.6	9.6 ±2.3	+3.1 ±2.0	+57.1 ±37.9	9	143.3 ± 6.7	132.4 ± 9.8	-10.9 ±4.5	* -8.4 ±3.5
	SLN kesik	5	0.9 ± 0.1	0.9 ±0.1	0.0 ±0.0	-1.8 ±2.9	5	3.1 ± 0.6	3.0 ± 0.5	- 0.1 ± 0.1	- 3.5 ± 3.4	7	6.0 ±1.3	7.3 ±1.7	+1.3 ±1.0	34.3 ±27.3	5	24.7 ± 2.1	21.7 ± 3.0	-3.0 ±2.9	-2.3 ±2.3
	SLN+RLN kesik	5	1.0 ±0.1	0.9 ±0.1	0.0 ±0.0	-1.4 ± 5.0	5	4.2 ± 0.5	4.0 ± 0.5	- 0.1 ± 0.0	-2.5 ±1.8	5	7.1 ±1.0	7.1 ±1.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	5	134.9 ±2.8	131.4 ± 4.0	-3.5 ±3.4	-4.8 ±3.0

n: Deney sayısı, K: İnjeksiyondan önceki değer, D: İnjeksiyondan sonraki değer.
*: İnieksiyon sırasında intakt, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.
≠: İntakt grup ile SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.
* p< 0.05 , ** p < 0.01 , *** p < 0.001
/ + ≠



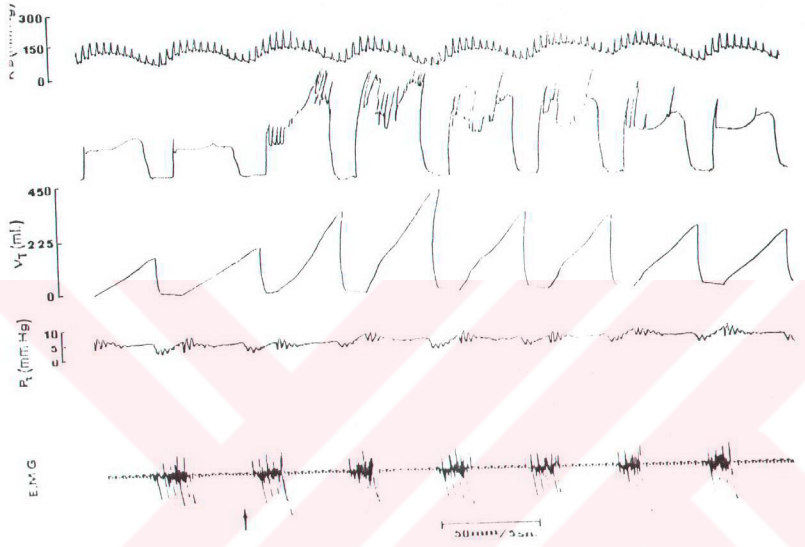
Şekil 12. Adenozin'in laringeal arterial injeksiyonunda soluk frekans (f), soluk hacmi (V_T), solunum dakika hacmi (V_E), inspirasyon süresi (T_i) ve ekspirasyon süresi (T_E)'nde gözlenen % değişimler.
*: Adenozin'in laringeal arterial injeksiyonu sırasında kontrol, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.
≠: Kontrol grup ile SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$
/ + ≠



Şekil 13. Adenozin'in laringeal arterial injeksiyonunda intraluminal trakeal basınç (P_t) ve sistemik arterial kan basıncı (KB)'nda gözlenen % değişimler.
*: Adenozin'in laringeal arterial injeksiyonu sırasında kontrol, SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.
≠: Kontrol grup ile SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

*: $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$
/ + ≠



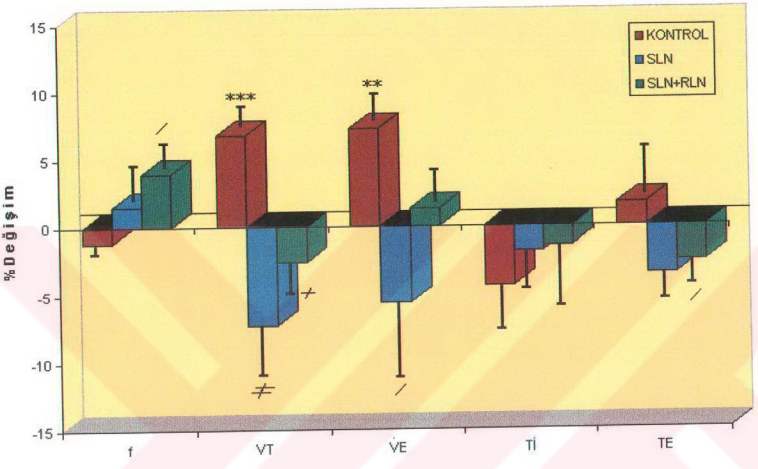
Şekil 14. Adenozin(2.5-5 μkg^{-1})'in laringeal arterial injeksiyonunda, sistemik arterial kan basıncı (KB), hava akışı ($\dot{V}$), soluk hacmi (V_T), intralüminal trakeal basınç (P_t) ve diyafragmatik elektromiyogram (EMG) da gözlenen değişimler. ↑işareti injesiyonun yapıldığı anı göstermektedir.

SLN ve SLN+RLN kesik gruplar arasında anlamlılık bulunamadı (Tablo 3-a,b , Şekil 12,13,14).

Serotonin (5-HT)'in etkileri: Deney hayvanlarında serotonin'e duyarlı reseptörlerin varlığı bildirilmiş ve bu reseptörlerin uyarılmasında özellikle yukarı hava yolu konstriksiyonlarının oluştuğu bildirilmiştir (50,114). Laringeal afferent stimulasyona etkisini araştırmak amacıyla, köpeklere serotonin (5-10 $\mu g.kg^{-1}$) verildiğinde V_T'de anlamlı bir artış gözlenirken (% + 6.78±1.48), f 'de anlamsız bir azalma oluştu (% - 0.48±0.47). Serotonin V_E' de anlamlı bir artış meydana getirdi (% +7.31±1.82). T_I'de anlamsız bir azalma oluşurken (% -4.32±4.10) T_E'de anlamsız bir artış görüldü (% +1.70±1.05). P_t'de anlamsız bir artış meydana gelirken, KB'de anlamlı bir azalma oluştu (% +57.16±37.99; % -8.40±3.51) (Tablo 3-a,b , Şekil 15,16).

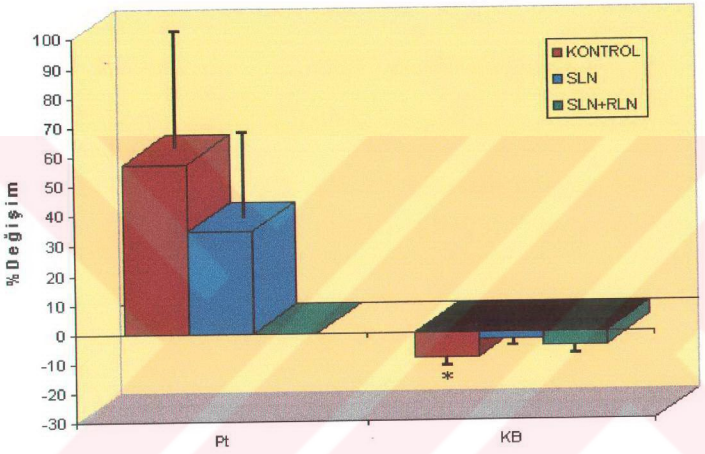
SLN'lerin kesilmesinden sonra solunum parametrelerinde gözlenen cevaplar ortadan kalktı. V_T'de anlamsız bir azalma (% -7.31±3.88), f 'de anlamsız bir artış (% +1.55±2.99), V_E'de anlamsız bir azalma (% - 5.59±5.24), T_I ve T_E'de anlamsız azalmalar görüldü (% -1.67±2.97; % -3.53±3.49). SLN kesildikten sonra P_t'de, kontrol grupta olduğu gibi yine anlamsız bir artış (% +34.33 ± 7.39) meydana gelirken KB'de anlamsız bir azalma (% -2.35±2.35) oluştu (Tablo 3-a,b , Şekil 15,16).

SLN+RLN'ler kesildikten sonra serotonin verilmesi, V_T'de anlamsız bir azalmaya (% -2.53±2.04) neden olurken, f ve V_E' de anlamsız artışlar (% +3.97±2.16 ;% +1.28±2.52) oluşturdu. T_I ve T_E'de anlamsız azalmalar meydana geldi (% -1.41±5.08; % - 2.57±1.82). SLN+RLN kesilmesi serotonin'in kontrol grupta P_t'de oluşturduğu cevabı tamamen ortadan kaldırdı (% 0.00±0.00). Buna karşın KB'de anlamsız bir azalma gözlendi (% -4.89±3.00). Kontrol grup ile SLN+RLN'ler kesik gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında,



Şekil 15. Serotonin'in laringeal arterial injeksiyonunda soluk frekansı (f), soluk hacmi (V_T), solunum dakika hacmi (V_E), inspirasyon süresi (T_i) ve ekspirasyon süresi (T_E)'nde gözlenen % değişimler.
*: Serotonin'in laringeal arterial injeksiyonu sırasında kontrol, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.
≠: Kontrol grup ile SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

*: $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$
/ + ≠



Şekil 16. Serotonin'in laringeal arterial injeksiyonunda intralüminal trakeal basınç (P_t) ve sistemik arterial kan basıncı (KB)'nda gözlenen % değişimler.
*: Serotonin'in laringeal arterial injeksiyonu sırasında kontrol, SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.

*: $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

V_T , f ve T_E'de gözlenen cevaplar anlamlı bulundu. SLN ve SLN+RLN kesik gruplar arasında hiç bir anlamlılık bulunmadı (Tablo 3-a,b , Şekil 15,16).

Dopamin'in etkileri: Periferde bazı damar yataklarındaki düz kaslarda, gastrointestinal düz kaslarda ve adrenerjik (sempatik) sinir uçlarında dopaminerjik reseptörlerin varlığını gösteren kanıtlar vardır (59,91). Bilindiği gibi larinks'in sempatik ve parasempatik innervasyonu bulunmaktadır (106). Deneylerimizde dopamin'i (2.5-5 $\mu g.kg^{-1}$) laringeal afferentleri uyarabilmek amacıyla süperior laringeal arterden verdik. Dopamin V_T'de anlamlı bir artış oluştururken (% + 5.83 ± 2.12), f' de anlamsız bir azalmaya (% - 1.00 ± 1.62) neden oldu. $\dot{V}_E$'de ise anlamsız bir artış meydana geldi (% +4.70±2.66). Dopamin T_I'yi anlamsız olarak azaltırken (% -0.64±5.23) T_E'yi anlamsız olarak arttırdı (% +3.32±3.81). Ayrıca, dopamin injeksiyonu P_t'de anlamlı bir artış (% +16.30±4.30) oluştururken, KB'de anlamlı bir azalmaya neden oldu (% -9.08±3.21) (Tablo 4-a,b , Şekil 17,18).

SLN'lerin bilateral olarak kesilmesinden sonra V_T'de gözlenen artış tamamen ortadan kalkarak yerine anlamsız bir azalma oluştu (% -1.04±7.93). f'de yine anlamsız bir azalma meydana gelirken (% -1.01±0.67), $\dot{V}_E$'de kontrol grupta gözlenen artış tamamen ortadan kalktı (% -1.87±8.36). T_I'de anlamsız bir azalma (% -1.01±0.32), T_E'de anlamsız bir artış oluştu (% +0.12±0.90). P_t ve KB'de kontrol gruptaki cevaplara benzer yönde ancak anlamsız cevaplar meydana geldi (% +18.98±9.40; % -4.92±2.50). Gruplar arası karşılaştırmada hiç bir cevap anlamlı bulunmadı (Tablo 4-a,b , Şekil 17,18).

SLN+RLN'ler kesildikten sonra, V_T'de anlamlı bir azalma (% -11.04±2.98), f 'de anlamlı bir artış (%+6.05±1.73), $\dot{V}_E$'de anlamlı bir azalma (% -5.91±2.53) meydana gelirken, T_I'de anlamsız bir azalma (% -3.91±2.80), T_E'de ise anlamlı bir azalma oluştu (% -4.57±1.49). SLN+RLN'lerin kesilmesinden sonra P_t'de

Tablo 4-a. Belirtilen deney gruplarında dopamin'in süperior laringeal arterial injeksiyonunun soluk frekansı (f), soluk hacmi (V_T), solunum dakika hacmi ($\dot{V}_E$) üzerine etkileri (M ± SE).

Uyaran	Deney Grubu	n	f (dk^{-1})				n	V_T (ml.)				n	$\dot{V}_E$ ($ml.dk^{-1}$)			
			K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim
DOPAMİN	İntakt	19	15.1 ±1.0	14.9 ± 0.9	-0.2 ±0.2	-1.0 ±1.6	15	389.5 ±24.2	410.1 ± 24.5	+20.5 ± 9.4	+5.8 ±2.1 *	15	6024.5 ±670.4	6125.9 ±618.6	+101.3 ± 130.3	+4.7 ±2.6
	SLN kesik	5	15.0 ±0.3	-14.8 ±0.3	- 0.1 ± 0.0	-1.0 ±0.6	5	349.7 ± 62.8	328.5 ±42.5	- 21.2 ± 25.3	-1.0 ±7.9 ≠	5	5280.6 ±960.0	4902.7 ±679.3	- 377.8 ± 406.5	- 1.8 ±8.3
	SLN+RLN kesik	9	11.6 ± 1.3	12.2 ±1.2	+0.5 ±0.1	+6.0 ±1.7 △ / **	9	485.5 ± 28.8	427.6 ±21.7	- 57.9 ± 15.5	-11.0 ±2.9 ≠ **	9	5373.1 ±271.8	5064.8 ±312.4	- 308.2 ± 134.6	- 5.9 ±2.5 / *

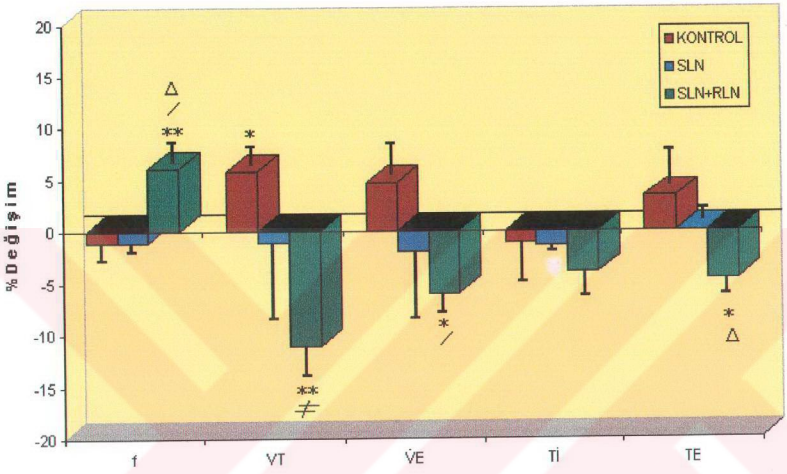
n: Deney sayısı, K: İnjeksiyondan önceki değer, D: İnjeksiyondan sonraki değer.
*: İnieksiyon sırasında intakt, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.
≠: İntakt grup ile SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.
* p< 0.05 , ** p < 0.01 , *** p < 0.001
/ + ≠

Tablo 4-b. Belirtilen deney gruplarında dopamin'in süperior laringeal arterial injeksiyonunun inspirasyon süresi (T_I), ekspirasyon süresi (T_E), intralüminal trakeal basınç (P_t) ve sistemik arterial kan basıncı (KB) üzerine etkileri (M ± SE).

Uyaran	Deney Grubu	n	Ti (mm.sn^{-1})				n	T_E (mm.sn^{-1})				n	Pt (mm.Hg)				n	KB (mm.Hg)			
			K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim
DOPAMİN	İntakt	15	1.0 ±0.1	1.0 ± 0.1	0.0 ±0.0	-0.6 ±5.2	15	3.1 ±0.3	3.2 ± 0.2	+ 0.1 ± 0.1	3.3 ±3.8	19	6.7 ±0.6	7.8 ±0.7	+1.0 ± 0.2	** +16.3 ±4.3	10	145.9 ±5.4	132.9 ± 7.3	-13.0 ±4.8	* -9.0 ±3.2
	SLN kesik	5	1.5 ±0.0	1.4 ±0.0	0.0 ± 0.0	* -1.0 ±0.3	5	2.5 ± 0.0	2.5 ±0.0	0.0 ± 0.0	+0.1 ±0.9	5	6.5 ±1.7	7.6 ±1.9	+ 1.1 ± 0.5	+18.9 ±9.4	5	128.0 ±4.6	121.7 ±5.9	- 6.2 ± 3.2	-4.9 ±2.5
	SLN+RLN kesik	9	1.0 ± 0.0	1.0 ±0.0	0.0 ±0.0	-3.9 ±2.8	9	4.4 ± 0.3	4.2 ±0.3	- 0.2 ± 0.0	Δ * -4.0 ±1.4	9	7.1 ±0.5	7.7 ±0.7	+ 0.6 ± 0.3	+8.0 ±5.0	9	135.7 ± 3.7	128.2 ±5.8	-7.5 ±3.4	-5.7 ±2.6

n: Deney sayısı, K: İnjeksiyondan önceki değer, D: İnjeksiyondan sonraki değer.
*: İnieksiyon sırasında intakt, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.
≠: İntakt grup ile SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.
Δ: SLN ve SLN+RLN' ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

*	**	***
/ $p < 0.05$,	+ $p < 0.01$,	≠ $p < 0.001$
Δ	ΔΔ	ΔΔΔ



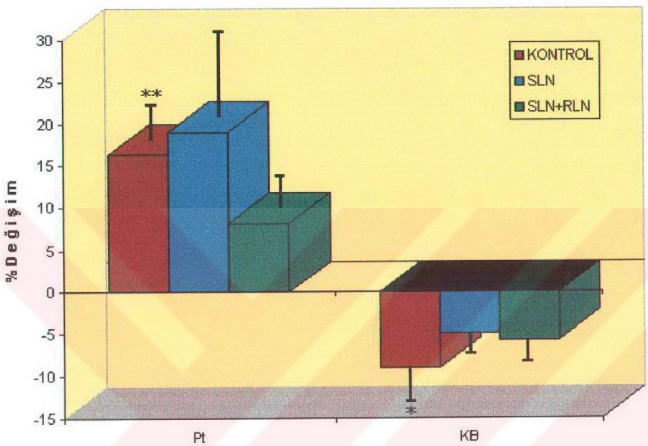
Şekil 17. Dopamin'in laringeal arterial injeksiyonunda soluk frekansı (f), soluk hacmi (V_T), solunum dakika hacmi (V_E), inspirasyon süresi (T_i) ve ekspirasyon süresi (T_E)'nde gözlenen % değişimler.

*: Dopamin'in laringeal arterial injeksiyonu sırasında kontrol, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.

≠: Kontrol grup ile SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Δ:SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

*	**	***
/ $p < 0.05$,	+ $p < 0.01$,	≠ $p < 0.001$
Δ	ΔΔ	ΔΔΔ



Şekil 18. Dopamin'in laringeal arterial injeksiyonunda intralüminal trakeal basınç (P_t) ve sistemik arterial kan basıncı (KB)'nda gözlenen % değişimler.
*: Dopamin'in laringeal arterial injeksiyonu sırasında kontrol, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.

*: $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

anlamsız bir artış oluşurken (% +8.02±5.09) KB'de anlamsız bir azalma meydana geldi (% -5.71±2.60). Kontrol grup ile SLN+RLN kesik gruplar arasındaki karşılaştırmada V_T, f ve V_E'de gözlenen cevaplar anlamlı bulundu. SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplar arasındaki karşılaştırmada f ve T_E'deki cevaplar anlamlı bulundu (Tablo 4-a,b , Şekil 17,18).

SLN ve SLN+RLN'lerin kesilmesi: Şimdiye kadar ki bulgularımızda gözlemlediğimiz gibi, larinks'teki çeşitli reseptörlerin uyarılmaları gerek solunumsal parametrelerde, gerek se kas tonusu ve kan basıncında değişiklikler oluşturmuştur. Bu değişikliklerin SLN aracılığı ile solunum merkezlerine giden impulslar nedeniyle olduğunu gördük. Sinirlerin intakt olduğu durumda, reseptörler herhangi bir madde ile uyarılmadan, larinks'ten giden afferent impulsların solunumsal parametreler, trakeal kas tonusu ve sistemik arterial kan basıncı üzerine nasıl bir etkiye sahip olduğunu belirlemek için, SLN'leri bilateral olarak kestik. SLN'lerin bilateral olarak kesilmesinden sonra f 'de anlamlı bir değişim gözlenmezken (% +0.12±2.17) V_T'de anlamlı bir azalma meydana geldi (% -5.63±1.87). Bu cevap daha sonra, normale döndü ve bir süre sonra da artış gözlendi. V_E'de ise anlamsız bir azalma saptandı (% -3.96±3.00). SLN'lerin kesilmesi gerek T_I, gerek se T_E'de anlamsız azalmalar oluşturdu (% -4.48±4.40); % -2.77±2.05). Trakeal kas tonusunda anlamsız bir azalma (% -5.74±6.99) oluşurken, KB'de anlamsız bir artış (% +1.50±1.25) meydana geldi (Tablo 5-a,b , Şekil 19,20).

Bilindiği gibi larinks'in motor innervasyonunun büyük bir kısmı RLN ile sağlanmaktadır. RLN aynı zamanda miks bir sinirdir (74,97). Bu nedenle RLN'lerin nasıl bir etkiye sahip olacağını incelemek amacıyla RLN' leri bilateral olarak kestik. SLN+RLN'lerin kesilmesinden sonra f 'de anlamsız bir artış (% +8.33 ±4.35) meydana gelirken , V_T' de anlamsız bir azalma oluştu

Tablo 5-a. Belirtilen deney gruplarının soluk frekansı (f), soluk hacmi (V_T), solunum dakika hacmi ($\dot{V}_E$) üzerine etkileri (M ± SE).

Deney Grubu	n	f (dk^{-1})				n	V_T (ml.)				n	$\dot{V}_E$ ($ml.dk^{-1}$)			
		K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim
SLN kesik	11	16.2 ±1.4	16.2 ± 1.5	0.0 ±0.4	+0.1 ±2.1	10	413.7 ±34.3	390.1 ± 33.2	-23.7 ± 9.3	-5.6* ±1.8	10	6151.5 ±571.1	5949.4 ±655.1	-232.0 ± 212.9	-3.9 ±3.0
SLN+RLN kesik	5	16.5 ±3.5	17.7 ±2.2	+1.2 ± 0.6	+8.3 ±4.3	5	388.2 ± 36.7	384.2 ±35.8	- 3.9 ± 11.1	-0.7 ±2.5	5	6548.5 ±1611.6	6974.5 ±1812.0	+426.0 ± 376.3	+6.6 ±5.3

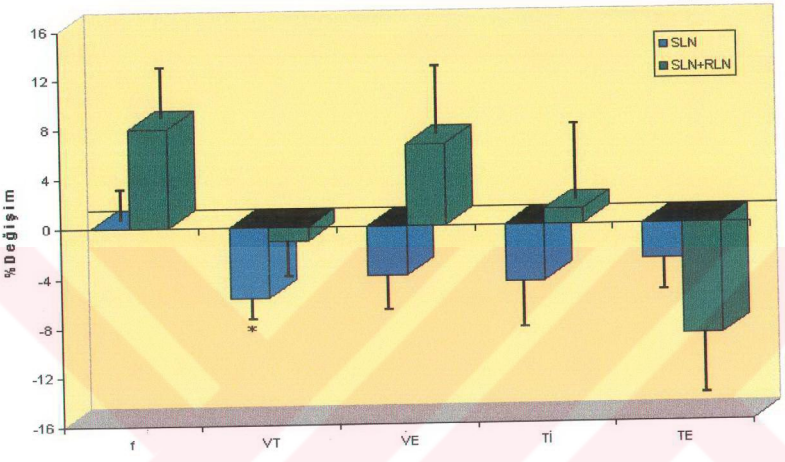
n: Deney sayısı, K: İnjeksiyondan önceki değer, D: İnjeksiyondan sonraki değer.

*: İnieksiyon sırasında intakt, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

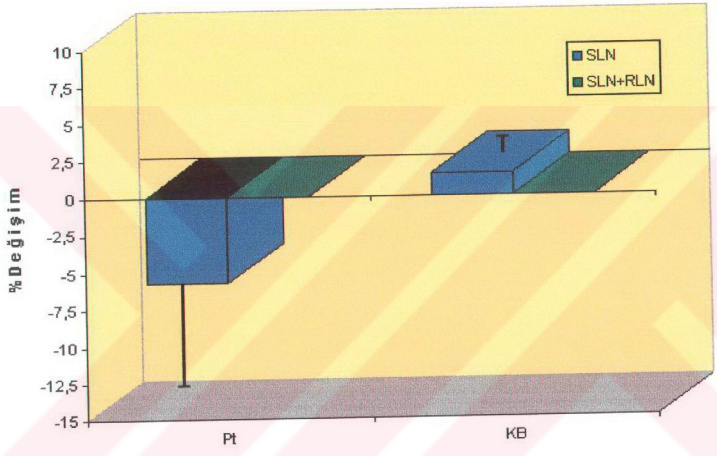
Tablo 5-b. Belirtilen deney gruplarının inspirasyon süresi (T_I), ekspirasyon süresi (T_E), intralüminal trakeal basınç (P_t) ve sistemik arterial kan basıncı(KB) üzerine etkileri (M ± SE).

Deney Gubu	n	T_I (mm.sn^{-1})				n	T_E (mm.sn^{-1})				n	P_t (mm.Hg)				n	KB (mm.Hg)			
		K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim		K	D	K-D	% Değişim
SLN kesik	7	1.0 ±0.1	0.9 ± 0.1	0.0 ±0.0	- 4.4 ±4.4	7	3.0 ±0.1	2.9 ± 0.1	0.0 ± 0.0	-2.7 ±2.6	10	6.7 ±1.0	6.2 ±1.1	- 0.5 ± 0.6	-5.7 ±6.9	8	137.5 ±6.6	138.1 ± 5.0	+0.6 ±2.3	+1.5 ±1.2
SLN+RLN kesik	5	0.7 ±0.1	0.7 ±0.1	0.0 ± 0.0	+1.2 ±6.7	5	3.4 ± 0.5	3.1 ±0.5	- 0.2 ± 0.1	-8.9 ±4.4	5	6.4 ±1.5	6.4 ±1.5	0.0 ± 0.0	0.0 ±0.0	5	146.8 ±5.4	146.8 ±5.4	0.0 ± 0.0	0.0 ±0.0



Şekil 19. SLN ve SLN+RLN'lerin kesik olduğu gruplarda soluk frekansı (f), soluk hacmi (V_T), solunum dakika hacmi (V_E) inspirasyon süresi (T_i) ve ekspirasyon süresi (T_E)'nde gözlenen % değişimler.
*: SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda meydana gelen, değişimlerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$



Şekil 20. SLN ve SLN+RLN'lerin kesik olduğu gruplarda intralüminal trakeal basınç (P_t) ve sistemik arterial kanbasıncı (KB)'nda gözlenen % değişimler.

(% -0.79±2.57). $\dot{V}_E$'de anlamsız bir artış (% +6.60±5.33) oluştu. Laringeal afferent impulsların engellenmesi T_I'de anlamsız bir artışa (% +1.20±6.72) neden olurken, T_E'de anlamsız bir azalma (% -8.95±4.46) meydana geldi. SLN+RLN'lerin kesilmesi gerek trakeal tonusta gerekse KB'de hiç bir değişikliğe neden olmadı (% 0.00± 0.00; % 0.00±0.00). SLN'lerin kesik olduğu grup ile SLN+RLN'lerin kesik olduğu grup arasında karşılaştırma yapıldığında, oluşan cevapların anlamsız olduğu saptandı (Tablo 5-a,b , Şekil 19,20).

TARTIŞMA

Kapsaisin: İntravenöz kapsaisin 25-50$\mu g.kg^{-1}$'lık dozlarda, köpeklerde pulmoner C-liflerini uyararak vagal yolla apnöye neden olmaktadır (28,107). Laringeal mukoza üzerine kapsain uygulanmasının, öksürükten ziyade apnöye neden olduğu ve bu refleks cevaba laringeal afferentlerin neden olabileceği bildirilmiş ve ayrıca larinks'te kapsaisin ile aktive olan ve duyarsızlaşabilen reseptörlerin bulunduğu ileri sürülmüştür (110). Çalışmamızda larinks'te lokalize olan bu reseptörlerin süperior laringeal arterden kapsaisin verilerek uyarılmasında, V_T'de önce anlamlı bir azalma, bunu takiben anlamlı bir artış gözlenmiştir. T_I ve T_E'de gözlenen azalmalar sonucu, f 'de anlamlı bir artış oluşmuştur. SLN'in bilateral olarak kesilmesi ile solunum parametrelerinde gözlenen cevapların ortadan kalkması cevapların refleks olarak meydana geldiğini göstermektedir.

Bizim bulgularımızda kapsaisin'in laringeal afferentleri uyarması ile, V_T'de hipovantilasyon ve bunu takiben hipervantilasyon gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada ipsilateral SLN uyarılmasının, DRG nöronlarda kısa bir süre için aktivitenin durmasına yol açtığı gösterilmiştir (7,39,75). Ayrıca SLN uyarılmasını takiben ILM nöronların somasında inhibitör, aksonunda ise eksitatör yanıtların

oluştuğu bildirilmiştir (7). SLN uyarılması, frenik sinir deşarjında kuvvetli bir inhibisyona ve frenik motor nöron membran potansiyellerinde hiperpolarizasyona neden olabileceği bildirilmiştir (11,54). Bu bilgilerden de, gözlediğimiz hipovantilasyonun direkt kapsaisin'in laringeal afferentleri uyarmasıyla, laringeal motor nöronlara ulaşan impulsların etkisiyle oluştuğu görülmektedir. Köpeklerde, periferal ve santral kapsaisin uygulanmasında f 'de anlamlı bir artışın oluştuğu, V_T'de ise apnö veya hipovantilasyonu, anlamlı bir artışın izlediği gösterilmiştir. Bilateral servikal vagotomiden sonra periferik cevapların ortadan kalktığı gözlenmiş ve bulguların vagal yolla, pulmoner C-liflerinin uyarılması ile oluştuğu ileri sürülmüştür (104). Çalışmanın sonuçları bulgularımızı desteklemektedir. Hipovantilasyonu takiben oluşan hipervantilasyonun, kapsaisin'in direkt etkisinden ziyade, pulmoner CO_2-refleksi ile oluştuğu düşünülebilir. Bilindiği gibi hipovantilasyon nedeniyle intrapulmoner CO_2 miktarı artınca SAR'ların aktivitesi azalacağından, beyin sapındaki inspiratuar nöronlar üzerindeki inhibitör etki kalkmakta ve yeni bir inspirasyon başlamaktadır (30).

İntraarterial kapsaisin verilmesi trakeal tonusta anlamlı bir artış oluşturmuş, kan basıncında ise anlamsız bir artışa neden olmuştur. SLN'lerin kesilmesi trakeal konstriksiyonu tamamen engellerken, kan basıncındaki cevabı oldukça azaltmıştır. Şahin ve arkadaşları, köpeklere intravenöz kapsaisin verilmesinde trakeal vasküler rezistansın azaldığını, buna karşın trakeal kas tonusunda bir artış oluştuğunu gözlemişler ve bu cevabın, bilateral vagotomi ile ortadan kalktığı için, pulmoner C-lif reseptörlerinin uyarılması ile oluştuğunu ileri sürmüşlerdir (107).

Bizim bulgularımızda kapsaisin'in laringeal artere verilmesinde trakeal kas tonusunda artış oluşturması, direkt laringeal afferentlerin uyarılmasına

bağlıdır. Larinks, sistemik dolaşımdan gelen kanla beslenmekte ve yine sistemik dolaşıma direnç olmaktadır. Verilen maddenin sisteme geçip pulmoner C-liflerini uyarması söz konusu olamaz. Çünkü, cevap kısa zamanda oluşmuştur. Ayrıca SLN'lerin kesilmesinden sonra cevap tamamen ortadan kalkmıştır.

Kapsaisin'in intravenöz uygulanmasında pulmoner C-lif reseptörlerinin uyarılmasına bağlı olarak oluşan pulmoner kemorefleks sonucu kan basıncı azalır (9,30). Bizim bulgularımızda laringeal arterial kapsaisin, kan basıncını anlamsız olarak çok az arttırmıştır. Kan basıncındaki bu anlamsız artış, SLN'lerin bilateral olarak kesilmesinden sonra ortadan kalkmıştır. Bu da bize oluşan lokal etkilerin, SLN afferentleri aracılığı ile santral sinir sistemine ulaştığını göstermektedir. Nitekim kapsaisin'in lokal injeksiyonun, sistemik arterial kan basıncını değiştirdiği ve bu cevapta santral refleks bir mekanizmanın etkili olduğu bildirilmiştir. Araştırıcılar lokal kapsaisin injeksiyonunun sempatik motor nöronlardan, NP-Y ve 5-HT gibi konstriktör nöropeptidlerin salınmasına neden olduğunu, bunun da kan basıncını arttırabileceğini ileri sürmüşlerdir (85).

Bradikinin: İnflamatuar ağrının klasik bir mediatörü olan bradikinin, bronşial C-lifleri için spesifik bir uyarandır. Kolinerjik refleks aktivasyon ile bronkokonstriksiyon oluşturabileceği gibi, duysal sinir liflerini de uyarabilir ve ayrıca prostoglandin salınımına neden olduğu bildirilmektedir (9). Bunların uyarılmasında hızlı yüzeyel solunumu takiben apnö, bronkokonstriksiyon, bradikardi, hipotansiyon ve mukus sekresyonu (pulmoner kemorefleks) meydana gelmektedir (16,29,31,107). Laringeal mukoza da miyelinsiz afferent ve efferent sonlanmaların bulunduğu ve efferent sinir sonlanmalar üzerine bradikinin'in irritan bir etki göstererek nöropeptidlerin salınmasına neden olduğu bildirilmektedir (87). Deneylerimizde, süperior laringeal arterden bradikinin

vererek laringeal miyelinsiz afferent sonlanmaların uyarılmasında, f 'de anlamlı bir azalma meydana gelirken, V_T ve $\dot{V}_E$'de az fakat anlamlı artışlar oluşmuştur. Ayrıca T_I ve T_E'de anlamsız artışlar gözlenmiştir. Bilateral olarak SLN'lerin kesilmesinden sonra solunum parametrelerinde oluşan cevapların tamamen ortadan kalkması, cevapların refleks olarak meydana geldiğini gösterir. V_T'de gözlediğimiz artış, oluşan trakeal konstriksiyona bağlı olarak indirekt yoldan, hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörleri (RAR)'nin uyarılması sonucunda meydana gelmiş olabilir. Nitekim SLN'ler kesildikten sonra P_I'deki artış ortadan kalkarken, V_T'deki artış yerini anlamlı azalışa bırakmıştır. Diğer taraftan intravenöz ve santral bradikinin uygulanmasının V_T'yi anlamlı olarak arttırdığı, periferik cevabın vagal yolla meydana geldiği gösterilmiştir (104). Bu çalışmada bizim yorumumuzu desteklemektedir.

Bradikinin köpeklerde anlamlı bir trakeal konstriksiyon meydana getirirken, KB'de anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Bradikinin'in guinea-pig trakeasında büyük bir kasılmaya neden olduğu bildirilmiş ve bu kasılmanın hemen her zaman riyonodin'e duyarlı Ca^{++} kaynaklarına bağlı olduğu bildirilmiştir. Bradikinin'in etkilerine, çeşitli ikinci habercilerin aktive olmasıyla B_2-reseptörlerinin aracı olduğu düşünülmektedir (23). Çalışmamızda bradikinin injeksiyonunu takiben oluşan trakeal konstriksiyonun, SLN'in bilateral olarak kesilmesinden sonra oluşmaması, reseptörleri larinks'te lokalize olan refleks bir mekanizma ile meydana geldiğini göstermektedir.

Bilindiği gibi kininler en güçlü vazodilatörlerdir. Bütün damar yataklarında kan akımını arttırırlar. Vazodilatör etkileri nedeniyle de kan basıncında belirgin fakat kısa süreli düşme oluştururlar (59). Bulgumuz bu bilgiye uygunluk göstermektedir.

SLN'lerin kesilmesinden sonra, KB'da gözlenen cevap ortadan kalkmamış, ancak larinks'e ulaşan efferent impulslar da engellendikten sonra görülmemiştir. Solunum merkezinde SLN'lerin uyarılmasından etkilenen nöronların bir kısmının, hipotalamik koruyucu alanların uyarılması ile de etkilenebileceği ve bu nöronların hepsinin ayrıca baroreseptörler ve laringeal mekanoreseptörlerden eksitatör impulslar kabul ettiği de gösterilmiştir (36). Bu da bize, intraarterial bradikinin injeksiyonunda KB'de oluşan cevabın santral bir mekanizma ile oluştuğunu göstermektedir.

Veratrin: Veratrum alkoloidleri yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR)'ni uyarmak için kullanılırlar. Bunlar Na permeabilitesini arttırarak, uyarılabilen bir çok membran tipinde ard arda aktiviteyi arttırırlar (46). Veratrin, düşük dozlarda bile torasik refleksleri aktive eder ve santral sinir sisteminden kaynaklanan bazı vagal etkiler de görülebilir (107). Kirchner ve arkadaşları laringeal mukozada yavaş aktiviteli deşarjlar göstermişlerdir (61,62). Deneylerimizde bu reseptörleri uyarmak için laringeal arterial kateter aracılığı ile veratin verildiğinde, f 'de anlamlı bir azalma gözlenirken, V_T'de yine kapsaisin uygulanmasında gözlenen cevaplara benzer bulgular elde edilmiştir. V_T'de önce hipovantilasyon, bunu takiben hipervantilasyon oluşmuş, $\dot{V}_E$'de ise özellikle V_T'de gözlenen artışa bağlı olarak anlamlı bir artış meydana gelmiştir. Diyafragmadan yapılan EMG kayıtlarından T_I'de anlamlı bir artış bulunurken, T_E'de anlamsız bir artış oluşmuştur. Bu cevaplar sonucu f 'de anlamlı bir azalma gözlenmiştir. SLN'lerin kesilmesi solunum parametrelerinde gözlenen cevapları tamamen ortadan kaldırmıştır.

Bu şekilde veratrin'in, larinks'teki yavaş aktivite gösteren lifleri uyararak, SLN aracılığı ile afferent impulsların, laringeal motor nöronlara

ulaşmasıyla refleks solunumsal yanıtlar oluşturduğunu görmekteyiz. Barillot ve arkadaşları, SLN uyarılmasını takiben ILM nöronlarda EPSP şeklinde bir depolarizasyonun oluştuğunu ve ELM nöronlarda eksitatör yanıtların meydana geldiğini bildirmişler ve bu eksitatör etkiye, nöronal bir ağ aracılığı ile ILM nöronlar ve diğer inspiratuar motor nöronlardan gelen inhibitör etkinin neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (8). Oluşan hipovantilasyon bu mekanizma ile meydana gelebilir. Gözlenen hipervantilasyon ise yine intrapulmoner CO_2 miktarının artmasına bağlı olabilir.

İntraarterial veratrin P_t'de anlamlı bir artış oluştururken KB'de anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Kirchner ve arkadaşları laringeal mukozada yavaş aktivite deşarjları gösteren reseptörlerin, yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri ile benzer özelliklere sahip olabileceğini bildirmişlerdir (61,62). Bu arada, köpeklere intravenöz veratrin uygulanmasında yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri ve kardiak resetörlerin uyarıldığı ve bunların uyarılmasına bağlı olarak trakeal vasküler direnç ve kan basıncının azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca trakeal kas tonusunda değişken cevapların oluştuğu gösterilmiştir. Ancak oluşan cevaplarda kardiak reseptörlerin daha baskın bir rol oynadığı bildirilmiştir. Akciğer inflasyonu ile yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri direkt olarak uyarıldığında, yine trakeal kas tonusu ve sistemik arterial kan basıncının azaldığı, vagotomi ile bu cevaplar ortadan kalktığı gösterilmiştir (107). Bulgularımızda P_t'de anlamlı bir artış gözlememiz bu bulgulara uygunluk göstermemektedir. Bir başka çalışmada laringeal arterial veratrin verilmesinde, laringeal vasküler rezistansın azaldığı ve intralüminal laringeal basıncın arttığı gösterilmiş ve oluşan cevapların, yavaş aktivite gösteren laringeal reseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak vagal yolla refleks bir şekilde meydana geldiği bildirilmiştir (46). O halde larinks'te lokalize olan, yavaş aktivite gösteren bu sinir sonlanmalarının

oluşturduğu kassal cevaplar, yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin cevaplarından farklıdır.

Veratrin uygulanmasında, KB'de SAR'ların uyarılmasında gözlenildiği gibi anlamlı bir azalma oluşmuştur. Bizim P_t ve KB'de gözlemlediğimiz bulguların SLN'lerin kesilmesinden sonra oluşmaması, cevapların süperior laringeal afferentlerin uyarılmasıyla oluşan refleks bir olay olduğunu göstermektedir.

Histamin asid fosfat: Histamin intravenöz olarak veya aerosol şeklinde verildiğinde hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörlerini uyararak takipnöye, larinks'in ekspiratuar konstriksiyonlarına ve ekspiratuar motor nöronlarda deşarjların artmasına neden olduğu bildirilmiştir (95).

Deney hayvanlarına süperior laringeal arterden histamin verilmesi, T_I'de anlamlı ve T_E'deki anlamsız azalmaların sonucu f 'de anlamlı bir artış meydana getirirken, V_T'de önce anlamsız bir artış, bunu takiben anlamsız bir azalma şeklinde bifazik cevaplar oluşturmuştur. Histamin, f 'deki artışa ve V_T'de gözlenen bifazik cevaba bağlı olarak $\dot{V}_E$'de de önce anlamlı bir artış oluşturmuş, bunu takiben anlamsız bir azalmaya neden olmuştur. Ayrıca P_t'de anlamlı bir artış oluşurken, KB'de anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. Histamin aerosollerinin bütün hayvanlarda soluk frekansını arttırdığı bildirilmiş ve inspiratuar motor nöronların deşarj zamanında bu nedenle bir azalma oluştuğu, ayrıca her bir inspirasyon impulslarının sayısında bir azalma ve deşarj frekansında bir artma oluştuğu gösterilmiştir (95). Deneylerimizde, larinks'te lokalize olan ve histamin ile uyarılabilen reseptörlerin (4,61,62) f 'de oluşturdukları artış, bu açıklamalara uygun düşmektedir. Histamin bilindiği gibi bronkokonstriksiyona bağlı olarak sekonder bir etki ile RAR'ları uyarmaktadır.

RAR'lardan gelen impulsların inspiratory of switch (IOS) mekanizmasının eşik değerini yükselttiği ve böylece santral inspiratuar aktivite (CIA)'yi arttırdığı kabul edilmektedir. Bu şekilde V_T'de artış oluşmaktadır (9,30). Bizim bulgularımızda V_T'de gözlemlediğimiz artış, trakeal konstriksiyon sonucu, sekonder olarak RAR'ların uyarılmasından kaynaklanmış olabilir. SLN'ler bilateral olarak kesildikten sonra V_T'deki bifazik cevap ortadan kalkmış, sadece azalma gözlenmiştir. Trakeal tonusdaki cevap oldukça azalmakla beraber tamamen ortadan kalkmamıştır. Bu sonuçlar bize laringeal afferentlerin histamin ile uyarılmasıyla oluşan cevaplarda, sistemik etkinin de oluştuğunu göstermektedir. Çünkü, V_T'deki cevap RLN'lerin kesilmesiyle değişmezken, trakeal tonustaki cevap ortadan kalkmıştır. Eğer V_T'deki cevap, direkt trakeal tonustaki değişime bağlı olarak meydana gelse idi, o zaman P_t az değiştiğinde V_T'nin de az değişmesi gerekirdi. Halbuki SLN'lerin kesilmesinden sonra P_t oldukça azalırken, V_T'deki cevap tamamen ortadan kalkmıştır. Trakea'nın efferent innervasyonu engellenince kassal cevap görülmemiş, ancak vaguslar sağlam olduğu için solunumsal cevaplar mevcut olabilir.

Bilindiği gibi trakeobronşial kanalın düz kaslarında hem H_1 hem de H_2-reseptörleri bulunmaktadır. H_1-reseptörleri bronkokonstriksiyona neden olurken, H_2-reseptörleri bronkodilatasyona neden olmaktadır. Deneylerimizde gözlemlediğimiz trakeal konstriksiyon, histamin'in H_1-reseptörlerini uyarmasıyla gerçekleşmiş olabilir. Bu bulgumuz, Roberts ve arkadaşlarının histamin'i kranial tiroid arterine verdiklerinde gözledikleri trakeal konstriksiyona uygun düşmektedir (83). Bir başka çalışmada histamin ve asetilkolin'in guinea-pig trakeasında kasılmaya neden olduğu ve bu kasılmaya kafein duyarlı depolardan intraselüler Ca^{++} salınması ve voltaj duyarlı kanallar yoluyla ekstraselüler sıvıdan Ca^{++} girişi yoluyla olduğu açıklanmıştır (70). SLN'lerin kesilmesinden sonra

trakeal tonusta yine artış şeklinde, fakat anlamsız bir cevap gözlenmiş, SLN+RLN'lerin birlikte kesilmesinden sonra bu cevapta tamamen ortadan kalkmıştır. Bilindiği gibi RLN'ler de larinks'in innervasyonunu sağlarlar ve çoğunlukla motor lifler içermekle birlikte, az bir miktar duysal lif de içermektedirler (8,97). SLN'lerin kesilmesinden sonra hala trakeal tonusun artması, RLN'lerin sağlam olmasından kaynaklanmış, bu sinirler kesilince cevapta ortadan kalkmıştır.

Histamin'in temel etkileri damar düz kaslarını gevşetmesi, damar dışı yapıların düz kaslarını kasması ve dış salgı bezlerini stimule etmesidir. Histamin bu etkisini H_1 ve/veya H_2 reseptörleri aracılığı ile direkt olarak oluşturur. İnsan ve köpeklerde histamin, vazodilatasyon sonucu arterial kan basıncını düşürür. Vazodilatör etkiden hem H_1 hem de H_2 reseptörleri sorumludur. H_1 reseptörleri ile yaptığı vazodilatasyondan, hiç olmazsa bazı türlerde (insan, kobay, sıçan gibi) endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) salınmasının katkısı vardır (59,66).

Adenozin: Deney hayvanlarına laringeal arter aracılığı ile adenozin verilmesinde T_I ve T_E'de oluşan anlamsız artışlar soluk frekansında anlamlı bir azalmaya neden olmuş, V_T'de ise anlamlı bir artış meydana gelmiştir. Adenozin infüzyonunun taşikardi, hipervantilasyon ve kas sempatik sinir aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Hipervantilasyona, karotid cisimciklerinin uyarılmasının neden olduğu artmış kas sempatik sinir sistemi aktivitesinin eşlik ettiği bildirilmektedir (76,91).

Ayrıca adenozin'in pulmoner gerim reseptörlerini sekonder olarak uyardığı gösterilmiştir (76). Yine, Runold ve arkadaşlarının tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada, adenozin anoloğu (PIA) verilmesinde solunum hızının önemli derecede azaldığı bildirilmiştir (84). Bu bulgular f'de oluşan azalmayı

desteklemektedir. Adenozin uygulanmasında V_T'de gözlenen artış, madde injeksiyonunu takiben ortaya çıkmıştır. Maddenin sistemik dolaşıma geçerek, karotid cisimciğini ya da diğer ilgili reseptörleri uyarması ile oluşan bir cevap değildir. Nitekim SLN'lerin kesilmesinden sonra V_T ve f'deki cevapların tamamen ortadan kalkması, hatta tam tersine bir cevap oluşması, direkt laringeal afferent impulsların etkisi ile oluşmaktadır. Bu bulgumuz SLN'lerin uyarılmasında gözlenen apnö ve hipovantilasyona ters bir cevap gibi görülmektedir. Ancak yapılan bir çalışmada, ipsilateral NTS'deki solunumsal nöronların çoğunda SLN stimulasyonu ile EPSP oluştuğu ve bu nöronların aktivasyonlarının inspirasyonu arttırdıkları ileri sürülmüştür (36).

İntraarterial adenozin injeksiyonu trakeal tonusta anlamlı bir artışa neden olmuştur. Bilindiği gibi adenozin astmatik insanlarda hem in vivo hem de in vitro koşullarda bronkokonstriksiyona neden olmaktadır. Bu konstriksiyona A_1, A_{2B} ve A_3 - reseptör alt tiplerine adenozin bağlanmasının neden olabileceği ileri sürülmektedir (80). Ayrıca Matara ve arkadaşları A_1 - reseptör agonisti (R-PIA)'nin deney hayvanlarının trakeal halkalarında kasılma oluşturduğunu ve oluşan bu konstriksiyonda 5-HT'nin sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (67). SLN'lerin kesilmesinden sonra cevabın görülmemesi, larinks'te adenozine duyarlı reseptörlerin bulunduğunu, cevapların SLN ile iletilen refleks bir mekanizma ile oluştuğunu göstermektedir.

Çalışmamızda adenozin injeksiyonunda KB'de az bir artış meydana gelmiş ve bu cevap SLN'lerin bilateral olarak kesilmesinden sonra tamamen engellenmiştir. Kan basıncında meydana gelen artış, laringeal sempatiklerin uyarılmasına bağlı olarak meydana gelmiş olsaydı, SLN'lerin kesilmesinden sonra bu anlamsız artışın devam etmesi gerekirdi. Çünkü, SLN'ler daha çok

parasempatik lif içerir. O nedenle reseptör tipine bağlı bir artış olabilir. Adenozin intravenöz olarak verildiğinde periferal vazodilatasyona neden olur (82). Larinks'te hangi tip reseptörlerin lokalize olduğu bilinmemektedir.

Serotonin: Deney hayvanlarına laringeal arterial serotonin verilmesinde soluk hacminde anlamlı bir artış meydana gelmiştir. T_I'de anlamsız bir azalma oluşurken, T_E'de anlamsız bir artış oluşmuş, sonuçta f 'de anlamsız bir azalma gözlenmiştir. İnsanda yapılan çalışmalarda serotonin'in intravenöz injeksiyonu küçük dozlarda bile kemoreseptörleri ve trakeobronşial mukozadaki afferent sinir uçlarını etkileyerek solunum uyardığı bildirilmiştir. Yüksek dozlarda solunum merkezleri üzerine direkt uyarıcı etki yaptığı da düşünülmektedir (59). Larinks'te birçok afferent sinir sonlanmalarının mevcut olduğu gösterilmiştir (61,62,119). Her ne kadar SLN afferentlerinin uyarılması ile solunumun kısa bir süre için inhibe olduğu biliniyorsa da, yine NTS'daki solunumsal nöronların bazılarının uyarılmasıyla inspirasyonun aktive olduğu açıklanmıştır (36). Bizim solunumda gözlediğimiz artış, kemoreseptörlerden ya da trakeobronşial reseptörlerden kalkan fasilitatör impulslardan kaynaklanmış olamaz. Çünkü, SLN'ler kesildikten sonra V_T'de gözlenen cevap tamamen ortadan kalkmıştır. O halde laringeal afferent sonlanmalar serotonin ile uyarılmıştır.

Serotonin çeşitli hayvan türlerinde allerjik hava yolunu daraltan önemli bir mediatördür. Sıçanlarda izole trakeal halkalarda, 5-HT konstriksiyonlara neden olmaktadır (110). Serotonin'in bu etkisinin 5-HT_{2A} reseptörlerinin uyarılması sonucu oluştuğu sanılmaktadır. Bu konstriksiyona Ca^{++} kaynakları ve protein kinaz-C (PKC)'nin neden olduğu belirlenmiştir (114). Bizim sonuçlarımızda gözlediğimiz trakeal konstriksiyon SLN'lerin

kesilmesinden sonra oldukça azalmakla beraber, hala devam etmesi, RLN'lerin sağlam olmasından kaynaklanmaktadır. SLN+RLN'lerin kesilmesinden sonra bu cevabın tamamen engellenmesi, oluşan cevapta santral impulsların da etkili olduğu düşündürmektedir.

Serotonin, direkt etkisiyle damar düz kaslarında kasılma oluşturur. Serotonin'in bu konstriktör etkisi, genellikle damar düz kaslarındaki 5-HT_1 ve/veya 5-HT_2 reseptörlerinin aktive olmasıyla meydana gelir. Serotonin'in vazodilatatör etkisi, kısmen damar endotelinden 5-HT_1 benzeri reseptör aracılığı ile, EDRF (nitrik oksid) salıvermesine bağlıdır (59).

Bizim deneyimizde, kan basıncında meydana gelen azalma büyük ihtimalle afferent sinir sonlanmalarının uyarılmasına bağlıdır. Eğer serotonin sisteme karışıp, kalp ve akciğer afferentlerini uyararak Bezold-Jarisch refleksi aracılığı ile kan basıncını düşürseydi, SLN'lerin kesilmesi bu cevabı etkilemezdi. Halbuki anlamlı vazodilatasyon çok azalmıştır.

Dopamin: Periferde bazı damar yataklarındaki düz kaslarda, gastrointestinal düz kaslarda ve adrenerjik (sempatik) sinir uçlarında dopaminerjik reseptörlerin varlığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Periferdeki dopamin reseptörleri DA_1 ve DA_2 reseptörleri olarak iki tipe ayrılmışlardır. Düz kaslarda bulunanlar DA_1 tipi, adrenerjik sinir uçlarında bulunanlar ise DA_2 tipidirler (59). Deneylerimizde dopamin'in laringeal arterial injeksiyonunda, f 'de anlamsız bir azalma oluşurken, V_T'de anlamlı bir artış gözlenmiştir. Dopamin injeksiyonu, anlamlı bir trakeal konstriksiyon meydana getirirken, sistemik arterial kan basıncında anlamlı bir hipotansiyon oluşturmuştur.

Woodson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hipoksi ve isoproterenol'ün, karotid cisimciklerini uyararak apnö süresini azalttığı bildirilmiş, bununla beraber dopamin'in karotid kemoreseptörlerini inhibe ederek anlamsız değişikliklere sebep olduğu ileri sürülmüştür. Hipotansiyon ve bradikardinin sadece uzamış apnö veya kemoreseptör stimulasyonundan sonra gözlenmesi, laringeal kemorefleksin kardiovasküler komponentinin, laringeal kemostimulasyona direkt yanıtından ziyade, kan gaz konsantrasyonu değişikliklerinin bir sonucu olduğu görüşünü desteklediği bildirilmiştir (123). Yine Shue ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, anesteziye köpeklere intravenöz infüzyon ile dopamin verilmesinde (4-12 $\mu g.kg.dk^{-1}$), kan basıncının arttığı solunum hızı ve akışının azaldığı gözlenmiştir. 8 $\mu g.kg.dk^{-1}$ veya daha yüksek oranda infüzyon yapıldığında, intralüminal basıncın azar azar arttığı ve infüzyonun sonunda da düzeldiği bildirilmiştir (91).

Bizim bublgularımızda V_T'de gözlenen artış, SLN'lerin kesilmesinden sonra ortadan kalkmıştır. Buna karşı, oluşan trakeal konstriksiyon etkilenmemiş ancak RLN'lerin kesilmesinden sonra azalmıştır. Bu durumda V_T'de gözlenen artışı trakeal konstriksiyona bağlayamayız. Direkt larinks'te dopamine duyarlı reseptörlerden giden impulslarla V_T'de artış oluştuğunu düşünebiliriz. İlginç nokta, SLN'lerin kesilmesi frekansı etkilemezken, efferent innervasyonun kesilmesinin frekansı anlamlı olarak arttırmasıdır. Bu, özellikle ekspirasyon süresindeki anlamlı azalma ile oluşmuştur.

Kan bısıncında gözlenen anlamlı azalma SLN'lerin kesilmesinden sonra değişmekle beraber, tamamen ortadan kalkmaması sistemik faktörlerinde rol oynadıklarını düşündürmektedir.

SLN ve SLN+RLN: SLN ve RLN'lerin öpneik düzeyde solunum tipi üzerine etkisinin olup olmadığını incelemek için, sırayla bu sinirler kesilip aynı parametrelere baktık. SLN'lerin kesilmesinde V_T'nin anlamlı olarak azaldığını, buna karşın f 'de anlamsız ve çok az bir artışın olduğunu gözlemledik. Bu bulgumuza göre SLN yoluyla, normalde V_T ile ilgili nöronlara fasilitatör impulslar ulaşmaktadır. Diğer taraftan SLN afferentlerinin elektriksel uyarılmaları, kısa bir süre için solunumu inhibe eder (11,13,38,54,86). V_T'de gözlemlediğimiz azalma, sinirlerin kesilmesi sırasında mekanik uyarılmaya bağlı olarak meydana gelebilir. Ancak, cevaplara bakıldığında V_T'deki azalmanın bir süre devam ettiği, daha sonra normale dönüp, sonra da arttığı görülmektedir. RLN'lerin de kesilmesinin anlamlı bir solunumsal cevap oluşturmaması, larinks'in ve trakea'nın efferent innervasyonunun engellenmesinden dolayıdır.

Bulgularımızda V_T'de gözlemlediğimiz azalma, SLN'in elektriksel uyarılmasının solunumda inhibisyon oluşturduğu açıklamasına ters düşmektedir. Eğer SLN uyarılması solunumu inhibe ediyor ise, bu sinirin kesilmesinden sonra, bizim V_T'de artış gözlememiz gerekirdi. Ancak bir başka çalışmada, NTS'daki nöronların bir kısmının solunumsal, bir kısmının solunumsal olmayan nöronlar olduğu gösterilmiş ve solunumsal nöronların büyük bir çoğunluğunda, SLN uyarılmasını takiben EPSP'lerin oluştuğu gösterilirken, çok az bir kısmında IPSP'lerin oluştuğu gösterilmiştir. Ayrıca NTS'daki nöronların, vagus sinirinden de impulslar kabul ettiği bildirilmektedir. Bizim V_T'de gözlemlediğimiz azalma vagusların sağlam olmasından kaynaklanmış olabilir.

Deneylerimizde SLN kesilmesinden sonra trakeal tonusta anlamsız bir azalma, KB'de ise anlamsız bir artış görülmüştür. Şahin ve arkadaşları SLN'in intakt uyarılmasında, laringeal tonus ve vasküler rezistansta anlamlı artışların

oluştuğunu gözlemişlerdir (106). Bu çalışma bizim trakeal tonusta, SLN'lerin kesilmesinden sonra gözlemlediğimiz azalmayı desteklemektedir. Eğer SLN'lerin uyarılması kas tonusunda artış meydana getiriyorsa, bu sinirlerin kesilmesinde bu etki ortadan kalkacaktır. Nitekim bulgumuzda bunu desteklemektedir. Bilindiği gibi nazal ve trakeobronşial vaskülarite, esas olarak sempatik vazokonstriktör kontrol altındadır (37). Sempatik sinir uyarılması vasküler direnci arttırmaktadır. Bununla beraber hem burun hem de trakea için, parasempatik uyarılma vazodilatasyona neden olmaktadır (63). Bulgularımızda SLN'lerin kesilmesinden sonra KB'de gözlemlediğimiz az ve anlamsız artış, SLN+RLN'lerin kesilmesinden sonra tamamen ortadan kalkmıştır. Bu durumda, sistemik arterial kan basıncı üzerine, laringeal afferentlerle beraber efferent impulsların da etkili olduklarını düşünebiliriz.

SONUÇ

Bulgularımızdan da anlaşılacağı gibi larinks'ten kaynaklanan afferent ıpulslar, öpneik düzeyde solunumun regülasyonunda önemlidirler. Laringeal ;septörler, çeşitli nöral ve non-nöral maddelere duyarlıdırlar ve uyarıldıklarında)lunum tipini değiştirebilmektedirler. Ayrıca laringeal afferentlerin, özellikle trakeal as tonusunun belirlenmesinde etkili oldukları gösterilmekle birlikte, sistemik kan asıncı üzerine olan etkilerinde , santral ve periferik mekanizmaların da etkili olduğu üşünülmektedir.

ÖZET

Laringeal afferent ve efferent impulsların laringeal vaskularite ve kas tonusu üzerine etkili oldukları bilinmektedir. Burada lokalize olan reseptörlerin çeşitli kimyasal maddeler ile uyarılmaları, vasküler ve kassal cevapları değiştirebilmektedir. Laringeal afferent impulslar ve bu reseptörler, patofizyolojik koşullarda solunumun regülasyonunda ve solunum tipinin belirlenmesinde önemli olabilir (46,47,107).

Bu çalışmada, laringeal afferent impulsların solunum regülasyonu üzerine olan etkileri, ortalama ağırlıkları 21 kg olan 13 anesteziye (pentobarbitone sodium 30 $\mu g.kg^{-1}$ i.v) köpekte araştırıldı.Deneylerimizde laringeal afferentler ve laringeal reseptörler uygun uyaranlar ile uyarılarak soluk frekansı ($f.dk^{-1}$) ve soluk hacmi (V_T.ml)'nde oluşan değişiklikler belirlendi. Solunum dakika hacmi ($\dot{V}_E$.ml.dk^{-1}) hesaplandı. Diyafragmanın aksiyon potansiyellerinden inspirasyon (T_I mm.sn^{-1}) ve ekspirasyon (T_E.mm.sn^{-1}) süreleri ölçüldü. İntralüminal trakeal basınç (P_t.mmHg) ve sistemik arterial kan basıncı (KB mmHg) poligrafta kaydedildi. Ayrıca bu parametreler arasındaki ilişkileri belirledik.

Solunum parametreleri, trakeal kanüle bağlı bir pnömotograf aracılığı ile poligrafta kaydedildi. İntralüminal trakeal basınç, 5-10 mmHg'lık başlangıç basıncı oluşturmak amacı ile trakea'ya içi 3-5ml serum fizyolojik doldurulmuş ince duvarlı bir balon yerleştirilerek ölçüldü. Sistemik arterial kan basıncı femoral arterden kaydedildi.

Süperior laringeal arterden kapsaisin (7.5-30 $\mu g.kg^{-1}$) injekte edilerek miyelinsiz laringeal sonlanmaların uyarılmasında V_T'de bifazik cevaplar gözlendi. Önce anlamlı bir azalma, sonra anlamlı bir artış oluştu. Kapsaisin f 'de anlamlı bir artışa sebep oldu. V_E'de anlamsız bir artışı anlamlı bir artışın izlediği cevaplar bulundu. T_I anlamlı olarak azalırken, T_E'de anlamsız bir azalma görüldü. Kapsaisin injeksiyonu anlamlı bir trakeal düz kas kasılmasına neden olurken KB'de anlamsız bir artış oluşturdu. Bilateral SLN kesilmesinden sonra kapsaisin'in solunum parametreleri , P_t ve KB üzerine olan etkileri tamamen ortadan kalktı.

Miyelinsiz afferent larnigeal sonlanmalar bradikinin (2-3 $\mu g.kg^{-1}$) injeksiyonu ile uyarıldığında V_T ve V_E'de anlamlı olarak arttı, f'de ise anlamlı bir azalma görüldü. T_I ve T_E'de anlamsız artışlar bulundu. Bradikinin P_t'de anlamlı bir artışa neden olurken, KB'de anlamlı bir azalmaya sebep oldu. SLN kesilmesinden sonra bradikinin injeksiyonuna solunumsal ve trakeal kassal cevaplar ortadan kalktı. Fakat KB'de anlamsız bir azalma gözlendi. SLN+RLN'lerin kesilmesinden sonra , bu azalma da tamamen ortadan kalktı.

Yavaş aktiviteli laringeal mukozal reseptörler veratrin (12.5-50 $\mu g.kg^{-1}$) injeksiyonu ile uyarıldığında V_T ve V_E'de anlamlı bir azalmayı anlamlı bir artışın izlediği bifazik cevaplar gözlendi. T_I'de gözlenen anlamlı artış ve T_E'de gözlenen anlamsız artıştan dolayı f 'de anlamsız bir azalma görüldü. Veratrin injeksiyonu

P_t'de anlamlı bir artışa, KB'de anlamlı bir azalmaya sebep oldu. SLN'nin kesilmesi solunumsal parametrelerde, P_t ve KB'deki cevapları ortadan kaldırdı.

Hızlı aktivite deşarjları gösteren laringeal reseptörlerin histamin (10 $\mu g.kg^{-1}$) injeksiyonu ile uyarılması V_T'de bifazik cevaba neden oldu. Önce anlamsız bir artış, sonra anlamsız bir azalma oluştu. Soluk frekansı anlamlı olarak arttı. V_E'de anlamlı bir artışı anlamsız bir azalmanın izlediği bifazik cevaplar bulundu. T_I'de anlamlı bir azalma bulunurken, TE'de anlamsız bir azalma oluştu. P_t anlamlı olarak artarken, KB'de anlamlı bir azalma gözlendi. SLN'lerin bilateral olarak kesilmesinden sonra histamin injeksiyonu f'de anlamsız bir artışa, V_T ve V_E anlamsız bir azalmaya sebep oldu. SLN'in kesilmesi T_I'nin cevabını ortadan kaldırırken, T_E'nin cevabı devam etti. SLN kesilmesinden sonra histamin injeksiyonunda P_t'de anlamsız bir artış bulundu. KB'nin cevabı tamamen engellendi. SLN+RLN kesilmesinden sonra P_t'nin cevabı da tamamen engellendi.

Laringeal reseptörlerin adenozin (2.5-5 $\mu g.kg^{-1}$) injeksiyonu ile uyarılması V_T'de anlamlı bir artışa sebep olurken f'de anlamlı bir azalma oluştu. V_E, T_I ve T_E anlamsız olarak arttı. Adenozin P_t'da anlamlı bir artış oluştururken, KB'da anlamsız bir artış oluşturdu. SLN'lerin bilateral olarak kesilmesinden sonra solunumsal, P_t ve KB cevapları tamamen engellendi.

Laringeal artere serotonin injeksiyonundan sonra V_T ve V_E'de anlamlı artışlar gözlendi. Serotonin f 'de anlamsız bir azalmaya sebep oldu. T_I anlamsız olarak azalırken, T_E'de anlamsız bir artış görüldü. Ayrıca serotonin injeksiyonu trakeal düz kas tonusunu anlamsız olarak artırırken, KB'de anlamlı bir azalma oluşturdu. SLN'lerin bilateral olarak kesilmesinden sonra solunumsal

parametrelerin ve KB'nin cevabı tamamen engellendi. Fakat P_t'nin cevabı devam etti. SLN+RLN'lerin kesilmesinden sonra serotonin injeksiyonuna P_t'nin cevabı da engellendi.

Dopamin (2.5-5 $\mu g.kg^{-1}$) injeksiyonu V_T'de anlamlı bir artışa, f 'de anlamsız bir azalmaya sebep oldu. Dopamin V_E ve T_E'de anlamsız artışlara sebep olurken, T_I'de anlamsız bir azalma oluşturdu. Ayrıca, P_t'de anlamlı bir artış ve KB'da anlamlı bir azalma gözlendi. SLN'lerin bilateral olarak kesilmesinden sonra V_T, V_E ve T_E'de gözlenen cevaplar tamamen ortadan kalktı, fakat f ve T_I'de gözlenen cevaplar etkilenmedi. P_t ve KB'nın cevapları SLN'ler kesilmeden önceki cevaplar ile benzer yönde oldu, fakat bu cevaplar istatistiksel olarak anlamsızdı. SLN+RLN'lerin kesilmesinden sonra f 'de gözlenen cevapta tamamen ortadan kalktı. P_t ve KB'nın cevapları etkilenmedi.

Laringeal afferent ve efferent impulsların solunum regülasyonu üzerine etkisini belirlemek amacıyla SLN ve SLN+RLN'ler kesildi. SLN'in bilateral olarak kesilmesi f 'de anlamsız bir artış ve V_T'de anlamlı fakat geçici bir azalma oluşturdu. SLN kesilmesi V_E, T_I, T_E ve P_t'de anlamsız bir azalma, KB'de anlamsız bir artışa sebep oldu.

SLN+RLN'lerin kesilmesinden sonra f, V_E ve T_I'de anlamsız artışlar gözlendi. V_T ve T_E'de anlamsız azalmalar oluştu. SLN+RLN'lerin kesilmesi P_t ve KB'de değişiklik oluşturmadı.

Sonuç olarak larinks'te nöral ve non-nöral maddelere karşı duyarlı reseptörler lokalize olmaktadır. Bunlardan kaynaklanan afferent impulslar solunum tipini etkilemektedirler.

SUMMARY

It has been known that afferent and efferent laryngeal impulses have effects on laryngeal vascularity and muscle tone. Stimulation of the receptors localized in this site by various chemical substances can change vascular and muscular responses. These receptors and afferent laryngeal impulses may have important role in regulation of respiration and breathing pattern specially in pathophisiolocal conditions (46,47,107).

In this study the posible role of laringeal afferent impulses on the regulation of respiration was investigated in 13 anasthetized dogs (pentobarbitone sodium 30 $mg.kg^{-1}$ i.v) with a mean weight of 21kg were used.

In our experiments we determined the changes in respiratory frequency ($f.min^{-1}$) and tidal volume (V_T.ml) by stimulating laryngeal afferents and laryngeal receptors with adequate stimulants. Respiratory minute volume ($\dot{V}_E$.$ml.min^{-1}$) was calculated, the action potantials from the diaphragm were recorded and inspiratory (T_I. $mm.sec.^{-1}$) and expiratory (T_E.$mm.sec.^{-1}$) durations were measured. Intraluminal tracheal pressure (P_t.mmHg) and systemic arterial pressure (BP.mmHg) were recorded and the relationship between these parameters was studied.

pressure (BP.mmHg) were recorded and the relationship between these parameters was studied.

A tracheal cannula was inserted and connected to a pneumotograf. Respiratory parameters were recorded on polygraphy. In order to measure P_t a thin-walled balloon was inserted into the cranial trachea and filled with 3-5 ml. saline to give initial pressures usually about 5-10 mm.Hg. Systemic arterial blood pressure was recorded from femoral artery.

When non-myelinated laryngeal endings were stimulated by injection of capsacin (7.5-30 $\mu g.kg^{-1}$) into superior laryngeal artery biphasic responses were observed in V_T. Firstly a significant decrease, then a significant increase occured. Capsaisin caused a significant increase in f. V_E showed a smaal nonsignificant increase and then a significant increase. While T_I was decreasing significantly, T_E showed a nonsignificant decrease. Injection of capsaicin resulted in a significant contraction of tracheal smoot muscle and a nonsignificant increase in BP. After bilateral SLN section the affect of capsaicin on respiratory parameters and on P_t and BP were abolished completely.

When non-myelinated afferent laryngeal endings were stimulated by injection of bradykinin (2-3 $\mu g.kg^{-1}$) V_T and V_E increased significantly. Respiratory frequency, on the other hand, was found to decrease significantly. The increases in T_I and T_E were found to be not significant. Bradykinin caused a significant increase in P_t and a significant decrease in BP. After cutting the SLN, respiratory and tracheal muscular responses to injection of bradykinin were abolished, but a nonsignificant decrease in BP was observed. After SLN+RLN were cut this decline also disappeared.

When laringeal mucosal receptors with slow activity were stimulated by injection of veratrine (12.5-50 $\mu g.kg^{-1}$) biphasic responces (a significant decrease than a significant increase) observed in V_T and V_E. A nonsignificant decrease in f was observed. This was due to significant increase in T_I and nonsignificant increase in T_E. Veratrine injection caused a significant increase in P_t and a significant decrease in BP. Sectioning of SLN's abolished respiratory, P_t and BP responces completely.

The stimulation of rapidly discharging laringeal receptors with histamin (10 $\mu g.kg^{-1}$) injection caused a biphasic response in V_T (a nonsignificant increase than a nonsignificant decrease). Respiratory frequency increased significantly. V_E response was found to be biphasic (a significant increase than a nonsignificant decrease). The change in f was due to a significant decrease in T_I and a nonsignificant decrease in T_E. P_t increased significantly where as BP decrease a significantly. After cutting SLN in response to histamin injection caused a nonsignificant increase in f and nonsignificant decrease in V_T and V_E. Cutting of SLN abolished the T_I responce where as the T_E responce persisted. The increase in P_t in responce to histamine injection after cutting SLN was found to be nonsignificant. The BP responce disappeared completely. Cutting of SLN+RLN abolished the P_t responce.

Stimulation of laryngeal receptors by adenosine (2.5-5 $\mu g.kg^{-1}$) injection caused a significant increase in V_T while producing a significant decrease in f. V_E, T_I, T_E increased nonsignificantly. Adenozin produced a significant increase in P_t and a nonsignificant increase in BP. After cutting the SLN's respiratory, P_t and BP responces disappeared completely.

After injection of serotonine into laryngeal artery, significant increases in V_T and V_E were observed. Serotonine caused a nonsignificant decrease in f. While T_I was decreasing nonsignificantly, T_E showed a nonsignificant increase. Also injection of serotonin resulted in a nonsignificant contraction of tracheal smoot muscle and a significant decrease in BP. After cutting the SLN the responses of respiratory parameters and BP totally disapperad. But in P_t response persisted. After cutting SLN+RLN the P_t responce to serotonine injection disapeared.

Injection of dopamin (2.5-5 $\mu g\text{-}kg^{-1}$) caused a significant increase in V_T and a nonsignificant decrease in f. The dopamine while causing nonsignificant increases in V_E and T_E, produced a nonsignificant decrease in T_I. Also a significant increase in P_t and a significant decrease in BP was observed. After bilateral section of the SLN's responses observed in V_T ,V_E and T_E disappeared completely, but responses observed in f and T_I were not affected. Responses of P_t and BP were in similar direction, but these responses was statistically nonsignificant. After cutting SLN+RLN response observed in f totally disappeared. Responses of P_t and BP were not affected.

We aimed to investigate the rol of laryngeal afferent and efferent impulses on respiratory regulation by a sectioning the SLN and SLN+RLN. Bilateral cutting the SLN produced a nonsignificant increase in f and a significant but transient decrease in V_T. Cutting the SLN caused nonsignificant decreases in V_E, T_I, T_E, P_t and nonsignificant increase in BP. After sectioning SLN+RLN nonsignificant increase in f, V_E and T_I were observed. The decreases in V_T and T_E after cutting SLN+RLN were not significant. Cutting of SLN+RLN produced no change in Pt and BP.

In conclution, neural and non-neural substance sensitivite receptors are localized in larynx. Afferent impulses originated in these receptors affected the pattern of respiration.

KAYNAKLAR

1. Al-Shway, S. and Mortola, J.P.: Respiratory effects of airflow through the upper airways in newborn kittens and puppies. J. Appl. Physiol.: Respir. Environ. Exercise Physiol. 53: 805, 1982.

2. Alving, K., Matran, R., Lacroix, J.S., Lundberg, J.M.: Capsaicin and histamine antagonist-sensitivite mechanisms in the immediate allergic reaction of pig airways. Acta. Physiol. Scand. 138: 49-60, 1990.

3. Anderson, J.W., Sant'Ambrogio, F.B.,Orani,G.P., Sant'Ambrogio, G. and Mathaw, O.P.: Carbon dioxide responsive laryngeal receptor in the dog. Respir. Physiol. 82: 217-226, 1990.

4. Aslanian, G.G.: Cellular histamine and bradykinin receptor in the larynx and trachea. 1, Vestn otorino laringol (Russia). 3: P 35-39 (abst.), 1995.

5. Averill, D.B., Cameron, W.E., Berger, A.J.: Monosinaptik excitation of dorsal medullary respiratory neurons by slowly adapting pulmonary stretch receptors. J. Neurophysiol. 52: 771-785, 1984.

6. Backman, S.B., Anders, C., Ballantyne, D., et al: Evidence for a monosynaptic connection between slowly adapting pulmonary stretch receptor afferents and inspiratory beta neurones. Pflügers Arch. 420: 129-136, 1984.

7. Barillot, J.C., Bianchi, A.L. and Gogan P.: Localization of synaptic inputs of central and peripheral origin on laryngeal respiratory motoneurones. Neurosci. lett 47: 292-296, 1984.

8. Barillot, J.C., Grelot, L., Reddat, S. and Bianchi, A.L.: Disharge patterns of laryngeal motoneurones in the cat an intracellular study. Brain Research. 509: 99-106, 1990.

9. Barnes, P.J.: Neural control of human airways in health and disease. Am. Rev. Respir. Dis. 134: 1289-1314, 1986.

10. Bartlett, D. Jr., Knuth, S.L. and Gdovin, M.J.: Influence of laryngeal CO_2 on respiratory aktivities of motor nerves to accessory muscles. Respir. Physiol. 90: 289-297, 1992.

11. Bellingham, M.C., Lipski, J. and Voss, M.D: Synaptic inhibition of phrenic motoneuronos evoked by stimulation of the superior laryngeal nerve. Brain Research. 486: 391-395, 1989.

12. Berger, A.J.: Control of Breathing. In. Scientific principles of respiratory medicine, Part 1, sec. 7, pp. 198-218, 1986.

13. Berger, A.J.: Dorsal respiratory group neurons in the medulla of cat: Spinal projektions, responses to lung inflation and superior laringeal nerve stimulation. Brain Res. 135: 231-254, 1977.

14. Berger, A.J.: Phrenic motoneurons in the cat: Subpopulations and nature of respiratory drive potantials. J. Neurophysiol. 42: 76-90, 1979.

15.Berger, A.J., Dick, T.E.: Connectivity of slowly adapting pulmonary stretch receptors with dorsal medullary respiratory neurons. J. Neurophysiol. 58: 1259-1274, 1987.

16.Berger, A.J., Hornbein, F.T.: Control of Respiration. Textbook of Physiology. Vol. 2, 21st ed. edited by H.D. Patton, A.F. Fuches, B. Hille, A.M. Scher, R. Steiner, Saunders Company Press. 1026-1045, 1989.

17.Boggs, D.F. and Bartlett, D. Jr.: Chemical specificity of a laryngeal apneic reflex in puppies. J. Appl. Physiol.: Respirat Environ Exercise Physiol. 53 (2): 455-462, 1982.

18.Bonham, A.C., McCrimmon, D.R.: Neurones in a discrete region of the nucleus tractus solitarius are required for the Breuer-Hering reflex in rat. J. Physiol. (Lond.) 427: 261-280, 1990.

19.Boushey, H.A., Richardson, P.S.: The reflex effect of intralaryngeal carbon dioxide on the pattern of breathing. J. Physiol. London, 228: 181-192, 1973.

20.Boushey, H.A., Richardson, P.S., Widdicombe, J.G., Wise, J.C.M: Reflex effects of laryngeal irritation on the pattern of breathing and total lung resistance J. Physiol. London 224: 501-513, 1972.

21.Boushey, H.A., Richhardson, P.S., Widdicombe, J.G., Wise, J.C.M.: The response of laryngeal afferent fibres to mechanical and chemical stimuli. J. Physiol. London 240: 153-175, 1974.

22.Bystrzycka, E., Nail, B.S., Purves, M.J.: Central and peripheral neurol respiratory activity in the mature sheep foetus and newborn lamb. Respir. Physiol. 25: 199-215, 1975.

23.Calixto, J.B.: Multiple mechanisms of bradykinin induced contraktion in rat and guinea pig smooth muscles in vitro. European Journal of Pharmacology 281 (3): 279-288, 1995.

24.Christakos, C.N., Cohen, M.I., See, W.R. and Barnhardt, R.: Fast rhythms in the disharges of medullary inspiratory neurons. Brain Research. 463: 362-367, 1988.

25.Cohen, M.I., Feldman, J.L.: Discharge properties of dorsal medullary inspiratory neurons: Relation to pulmonary afferent and phrenic efferent discharge. J. Neurophysiol. 51: 753-776, 1984.

26.Cohen, M.I., Feldman, J.L., Sommer, D.: Where are the inspiratory and expiratory off switch neurons. Neurogenesis of central respiratory rhythm. Proceeding of the CNRS International Symposium. Edited by A. Bianchi and M. Denavid-Saubie MTP Press limited. 138-140, 1985.

27.Cohen, M.I., Piercey, M.F., Gootman, P.M. and Wolotsky, P.: Synaptic connections between medullary inspiratory neurons and phrenic motoneurons as revealed by crosscorrelation. Brain Research. 81: 319-324, 1974.

28.Coleridge, H.M., Coleridge, J.C.G.: Impulse activity in afferent vagal C-fibres with endings in the intrapulmonary airways of dogs. Respir. Physiol. 29: 125-142, 1977.

29.Coleridge, H.M., Coleridge, J.C.G.: Reflexes evoked from tracheobronchial tree and lungs. In Cherniack, N.S., Widdicombe, J.G. (eds.): Handbook of Physidogy. Section 3: The Respiratory System. Vol. II, Control of Breathing, Part 1. Bethesda, American Physiological Society, pp. 395-423, 1985.

30.Coleridge, H.M., Coleridge, J.C.G.: Refleks evoked tracheobronchial tree and lungs. In Handbook of Physiology. The respiratory system. Control of

breathing, ed. Cherniack, N.S. and Widdicombe, J.G., pp. 395-430. Bethesda, MD. USA: The American Physiologycal society, 1986.

31.Coleridge, J.C.G., Coleridge, H.M.: Afferent C-fibre innervation of the lung and airways and its functional significance. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 99: 1-110, 1984.

32.Coleridge, J.C.G., Coledirge, H.M.G.: Functional role of pulmonary rapidly adapting receptors and lung C fibers. In Lahiri, S., Forster, R.E., II, Davies, R.O., et al. (eds): Chemoreceptors and Reflexes in Breathing. New York, Oxford University Press, 1989, pp. 287-298.

33.Corda, M., Von Euler, C., Lenner strand, G.: Proprioceptive innervation of the diaphragm. J. Physiol. (Lond.) 178: 161-177, 1965.

34.Davies, A., Dixon, M., Callanan, D., Widdicombe, J., Wise, M.C.J.: Lung reflexes in rabbits during pulmonary stretch receptor block by sulphur dioxide. Respir. Physiol. 34: 83-101, 1978.

35.Davies, R.O., Kubin, L., Pack, A.I.: Pulmonary stretch receptor relay neurones of the cat: Location and contralateral medullary projections. J. Physiol. (Lond.) 383: 571-585, 1987.

36.Dawid-Milner, M.S., Silva-Carvalho, L., Goldsmith, G.E., Spyer, K.M.: Hipothalamic modulation of laryngeal reflexes in the anaesthetized cat: Role of the nucleus tractus solitari: J. Physiol. (Land.) 487 (3): 739-749, 1995.

37.Deffebach, M.E., Charon, N.B., Laksminarayan, S., Butler, J.: The bronchial circulation, small, but a vital attribute of the lung. Am. Rev. Res. Dis. 135: 463-481, 1987.

38.Donelly, D.F., Sica, A.L., Cohen, M.I. and Zhang, H.: Dorsal medullary inspiratory neurons: Effects of superior laryngeal afferent stimulation, Brain Research. 491: 243-252, 1989.

39.Donnelly, D.F., Sica, A.L., Cohen M.I., and Zhang, H.: Effects of contralateral superior laryngeal nerve stimulation on dorsal medullary inspiratory neurons. Brain Research 505: 149-152, 1989.

40.Ezure, K.: Synaptic connections between medullar respiratory neurons and considerations on the genesis of respiratory rhytm. Progr. Neurobiol. 35: 429-450, 1990.

41.Feldman, T.L., Sommer, D. and Cohen, M.I.: Short time scale correlations between discharges of medullary respiratory neurons. J. Neurophysiol. 43: 1284-1295, 1980.

42.Forsberg, K., Karlsson, J.A., Lundberg, J.M. and Zackrisson, C.: Effect of partial laryngeal denervation on irritant-induced cough and bronchoconstriction in conscious guinea. Pigs. J. Physiol (London) 422: 34P, 1990.

43.Forsberg, K., Karlsson, J.A., Theodrosson, E., Lundberg, J.M. and Persson, C.G.A.: Cought and bronchoconstriction mediated by capsaicin-sensitivite sensory neurons in the guinea-pig. Pulmon. Pharmacol. 1: 33-39, 1988.

44.Gautier, H., Bertrand, F.: Respiratory effects of Pneumotaxic center lesions and subsequent vagotomy in chronic cat. Resp. Physiol. 23: 71-85, 1975.

45.Gerwins, P., and Fredholm, B.B.: Activation of Al and bradykinin receptors increases protein kinase C and Phospholipase D activity in smooth muscle cells. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 351 (2): 186-193, 1995.

46.Güner İ.: Laringeal vaskülarite ve kas tonusu üzerine kardiak, akciğer ve laringeal reseptörlerin refleks etkileri. Yüksek lisans tezi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Fizyoloji A.B.D. İstanbul, 1992.

47.Güner, İ., Şahin, G.: The effects of non-neural mediators on the dog laryngeal circulations and muscle tone. The European Respiratory Journal (abstracts). P.402s, 1993.

48.Haxhiu, M.A., Lunteren, von E., Deal, E.C., Cherniack, N.S.: Effects of stimulation of pulmonary C-fiber receptors on canine respiratory muscles. J. Appl. Physiol. 65 (3): 1078-1092, 1988.

49.Hamilton, R.D., Winning, A.J., Perry, A. and Guz, A.: Aerosol anesthesia increases hypercapnic ventilation and breathlessness in laryngectomized humans. J. Appl. Physiol. 63 (6): 2286-2292, 1982.

50.Harding, R.: Function of the larynx in the foetus and newborn, Am. Rev. Physiol. 46: 645-659, 1984.

51.Hatridge, J., Haji, A., Perez-padilla, J.R., Remmers, J.E.: Rapid shallow breathing caused by pulmonary vascular congestion in cats. J. Appl. Physiol. 67 (6): 2257-2264, 1989.

52.Holmes, H.R., Remmers, J.E.: Stimulation of vagal C-fibres alters timing and distribution of respiratory motor output in cats. J. Appl. Physiol 67 (6):2249-2256, 1989.

53.Hughelin, A.: Suprapontin control of respiratory movement. In Feldman, J.L., Berger, A.J., (eds.): Proceedings of International symposium: Central Neural Production of Periodic Respiratory Movements. Lake Bluff. IL. pp. 60-63, 1982.

54.Jodkowski, J.S. and Berger A.J.: Influences from laryngeal afferents on expiratory bulbospinal neurons and motoneurons. J. Appl. Physiol., 64: 1337-1345, 1988.

55.Kahn, N., Wang, S.C.: Pontin pneumotaxic center and central respiratory rhytm. Am. J. Physiol. 211: 520-524, 1966.

56.Kao, F.F.: An experimental study of the pathways involved in exercise hyperpnoea employing cross-circulation techniques. In Cunningham, D.J.C., Lolyd, B.B. (eds): The Regulation of Human Respiratory. Oxford, Blackwell Scientific Publications, pp. 461-502, 1963.

57.Kappagoda, C.T., Skepper, J.N., McNauhton, L., El Siew, E., Nauratrom, V.: Morfology of presumptive rapidly adapting receptor in the rat brunchus. J. Anat. 168: 265-276, 1990.

58.Karaturan, N.: İnce ve kalın vagal afferentlerin solunum tipine ve CO_2'e karşı oluşan solunumsal cevaba etkileri (Doktora tezi). Cerrahpaşa Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı, 1991.

59.Kayaalp, O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 6. baskı, cilt. 3, 1993.

60.King, G.W., Knox, C.K.: Types and locations of respiratory-related neurons in lateral tegmental field of cat medulla oblongota. Brain. Res. 295: 301-315, 1984.

61.Kirchner, J.A., Wyke, B.: Afferent discharges from laryngeal articular mechanoreceptors. Nature 205: 86-87, 1965.

62.Kirchner, J.A., Wyke, B.D., Conn, N.H.: Articular reflex mechanisms in the larynx Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 74: 794-769, 1965.

63.Laitinen, L.A., Laitinen, M.V.A., Widdicombe, J.G.: Parasympathetic nervous control of tracheal vascular resistance in the dog. J. Physiol. 64 (4): 1337-1345, 1988.

64.Lewis, J., Bachoo M., Polosa, C. and Glass, L.: The effects of superior laryngeal nerve stimulation on the respiratory rhytm: Phase-resetting an after effects. Brain. Research 517: 44-50, 1989.

65.Lipski, J., Kubin, L., Jodkowski, J.: Synaptic action of R_β neurons on phrenic motoneurons studied. With spike-triggered averaging. Brain Res. 288: 105-118, 1983.

66.Long. W.M., Charles, L., El Fawal, H.: Effects of histamine on bronchial artery blood flow and bronchomotor tone. J. Appl. Physiol. 59 (1): 254-261, 1985.

67.Matera, M.G., De Santis, D., D'agostino, B., Pallotta, M., Vacca, C., Cazzola, M., and Rossi, F.: Role of 5-hydroxytryptamine in mediating adenosine-induced airway contraction. Immunopharmacology 29 (1): 73-78, 1995.

68.Mathew, O.P.: Upper airway negative pressure effects on the respiratory activity of upper airway muscles. J. Appl. Physiol. 56: 500-505, 1984.

69.Mathew, O.P. and Farber, J.P.: Effect of upper airway negative pressure on respiratory timing. Respir. Physiol. 54: 259-268, 1983.

70.Matyas, S., Pucovsky, V., Bauer, V.: Involvement of different Ca^{2+} sources in changes of responsiveness of guineapig trachea to repeated administration of histamine and acetylcholine Gen. Physiol. Biophys. (Slovalia). 14 (1): 51-60 (abst). 1995.

71.McCaffery. T.V., Kern, E.B.: Laryngeal regulation of airway resistance: II. Pulmonary receptor reflexes. Ann. Otol. 89: 462-466, 1980.

72.Merril, E.G., Lipski, J., Kubin, L., Federko, L.: Origin of the expiratory inhibition of nucleus tractus solitarius inspratory neurones. Brain. Res. 263: 43-50, 1983.

73.Merril, E.G., Federko, L.: Munosinaptik inhibisyon of phrenic motoneurons: A long descending projection from Bötzinger neurons. J. Neursci. 4: 2350-2353, 1984.

74.Miller, E.M.: The Respiratory system "Anatomy of the dog" Chapter 14, Edited by Miller, E.M., Saunders Company pp. 713-740, 1968.

75.Monteau, R., Hilarre, G.: Spinal respiratory motoneurons. Progr. Neurobiol. 37: 83-144, 1991.

76.Morgan-Hughes, N.J., Corris, P.A., Healey, M.D., Dark, J.H., McComb, J.M.: Cardivascular and respiratory effects of adenosine in humans after pulmonary denervation. J. Appl. Physiol. 76 (2): 756-759, 1994.

77.Newson Davis, J.: Control of the muscles of breathing. In. Widdicombe, J.G., ed. Respiratory Physiology, vol.2. London, Butterworths, pp. 221-245, 1974.

78.Nishino, T., Hiraga, K., Mizuguchi, T. and Honda. Y.: Respiratory reflex responses to stimulation of tracheal mucosa in enflurane-anesthetized humans. J. Appl. Physiol. 65: 1069-1074, 1988.

79.Nishino, T., Kochi, T., Ishii, M.: Differences in respiratory reflex responses from the larynx, trachea and bronchi in anesthetized female subjects. Anesthesiology 84 (1): 70-74, 1995 (abst).

80.Pauwels, R.A. and Joos, G.F.: Characterization of the adenosine receptors in the airways. Archives Internationales de Pharmacodynamic et de Therapie 329 (1): 151-160, 1995.

81.Pulm, F., Alvord, E.C.: Apneustic breathing in man. Arch. Neurol. 10: 115-126, 1964.

82.Reid, P.G., Fraser, A.G., Watt, A.H., Henderson, H.A. and Routledge, P.A.: Acute haemodynamic effects of intravenöz infusion of adenosine in conscious man. Eur. Heart. J. 11: 1018-1028, 1990.

83.Roberts, A.M., Kaufman, M.P., Baker, D.G., Brown, J.K., Coleridge J.C.G.: Reflex tracheal contraction induced by stimulation of bronchial C-fibers in dogs. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise. Physiol. 51 (2): 485-493, 1981.

84.Runold, M., Lagercnantz, H. and Fredholm, B.B.: Ventilatory effect of an adenosine analogue in unanaesthetized rabbit pups during development. J. Appl. Physiol. 61: (abst.), 1986.

85.Salonen, R.O., Webber, S.E., Widdicombe, J.G.: Effects of neurotransmitters on tracheobronchial blood flow. Eur. Respir. J. 3, Suppl. 12, 603s-637s, 1990.

86.Sanocka, U.N., Donnelly, D.F. and Haddad, G.G.: Cardiovascular and neurophysiologic changes during graded duration of apnea in piglets. Pediat. Res. 4: 402-407, 1988.

87.Sant'Ambrogio, G.: Information arising from the tracheobronchial tree of mammals. Physiol. Rev. 62: 531-569, 1982.

88.Sant'Ambrogio, G.: Nervous receptor of the tracheobronchial tree. Annu. Rev. Physiol. 49: 611-627, 1987.

89.Sant'Ambrogio, G., Anderson, J.W., Sant'Ambrogio, F.B., Mathew, O.P.: Response of laryngeal receptors to water solutions of different osmolality and ionic composition. Respiratory Medicine 85 (Supplement A): 57-60, 1991.

90.Sasaki, C.T., Suziki, M.: Laryngeal reflex in cat, dog and man. Arch. Otolaryngol. 102: 400-402, 1976.

91.Shme, CH., Chen, C.J.: The effect of exogeneus dopamine on canine trachea. Chin. J. Physiol. (Taiwan) 34 (3): 341-350, 1991.

92.Speck, D.F., Feldman, J.L.: The effects of microstimulation and microlesion in the ventral and dorsal respiratory groups in the medulla of cat. J. Neurosci. 2: 744-757, 1982.

93.St. John, By W.M., Zhou, D.: Discharge of vagal pulmonary receptors differentially alters neural activites during various stage of expiration in the cat. Journal of Physiology 424: 1-12, 1990.

94.Storey, A.T.: A functional analysis of sensory units innervating epiglottis and larynx. Experimental Neurology 20: 366-388, 1968.

95.Stransky, A., Szereda-Przestaszewska, M., Widdicombe, J.G.: The effects of lung reflexes on laryngeal resistance and motoneuron disharge. J. Physiol. London 231: 417-438, 1973.

96.Suziki, M., Kirchner, J.A.: The posterior cricoarytenoid as an inspiratory muscle. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 78: 849-864, 1969.

97.Suziki, M., Kirchner, J.A., Conn, N.H.: Sensory fibres in the recurrent laryngeal nerve. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 78: 21-31, 1969.

98.Szereda-Przestaszewska, M. and Widdicombe, J.G.: Reflex effects of chemical irritation of the upper airways on the laryngeal lumen in cats. Respir. Physiol. 18: 107-115, 1973.

99.Şahin, G.: Hipoksik hipoksi ile oluşturulan polisitemide, hipoksi ve hiperkapninin solunum parametrelerine ve tipine etkisi. Solunum 14: 334-342, 1989.

100.Şahin, G., Karaturan, N., Oruç, T., Güner, İ., Çakar, L., Terzioğlu, M.: İzole laringeal hava yolunda normosik ve hiperkapnik gaz akımının, solunum faaliyetleri üzerindeki etkileri. Solunum 18: 704-715, 1994.

101.Şahin, G., Karaturan, N, Oruç, T., Güner, İ., Çakar, L., Terzioğlu, M.: İzole laringeal hava yolunda hipoksik gaz karışımı ve %100 O_2 akımının ventilasyon üzerindeki etkileri. Solunum 18: 717-726, 1994.

102.Şahin, G., Oruç, T., Güner, İ., Karaturan, N.: Farklı hızda ve konsantrasyonda intralaringeal CO_2 akımının solunum regülasyonu üzerindeki refleks etkileri. Solunum 19: 871-882, 1995.

103.Şahin, G., Oruç, T., Güner, İ., Karaturan, N.: İntralaringeal hipoksi ve hiperoksinin solunum regülasyonu üzerindeki refleks etkileri. Solunum 19: 216-223, 1995.

104.Şahin, G., Oruç, T., Şimşek, G., Güner, İ.: Vagotomi öncesi ve sonrası non-nöral maddelerin santral ve periferik etkilerinin solunumda oluşturdukları değişimler. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 25 (3): 100-105, 1997.

105.Şahin, G., Oruç, T., Terzioğlu, M.: Hipoksi ve hiperkapninin larincial vasküler rezistans ve kas tonusu üzerine etkileri. Solunum 14: 343-351, 1989.

106.Şahin, G., Oruç, T., Terzioğlu, M.: Larincial vasküler rezistans ve kas tonusun sinirsel regülasyonu. Solunum 14: 352-360, 1989.

107.Şahin, ByG., Webber, S.E., Widdicombe, J.G.: Lung and cardiac reflex actions on the tracheal vasculature in anaesthetized dogs. J. Physiol. 387: 47-57, 1987.

108.Tapan, K.G., Mathew, O.P.: Influence of intralaryngeal CO_2 on the response of laryngeal afferents to upper airway negative pressure. J. Appl. Physiol. 76 (6): 2720-2725, 1994.

109.Tenney, S.M., Ou, L.C.: Ventilatory response of decorticate and decerebrate cats to hypoxia and CO_2. Respir. Physiol. 29: 81-92, 1977.

110.Tolloczko, B., Jia, Y.L. and Martin, J.G.: Serotonin-evoked calcium transients in airway smooth muscle cells. American Journal of Physiology. 269 (2 Part 1): L 234- L 240, 1995.

111.Tsubone, H., Sant'Ambrogio, G., Anderson, J.W. and Orani, G.P.: Laryngeal afferent activity and reflexes in the guinea pig. Respir. Physiol. 86: 215-231, 1991.

112.von Euler, C.: Brain stem mechanisms for generation and control of breathing pattern. In Cherniack, N.S., Widdicombe, J.G. (eds.): Handbook of Physiology. Section 3: The Respiratory System. Vol. II, Control of breathing, Part 1. Bethesda, American Physiological society. pp.1-67, 1985.

113.Wang, S.C., Ngai, S.N., Frumin, M.J.: Organization of central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat: genesis of normal respiratory rhytmicity. Am. J. Physiol. 190: 333-342, 1957.

114.Watts, S.W., Cox, D.A., Johnson, B.G., Schoepp, D.D., Cohen, M.L.: Contractile serotonin-2A receptor signal transduction in guine pig trachea: Importance of protein kinase C and extracellular and intracellular calcium but not phosphoinositide hydrolysis. J. Pharmacol Exp. Ther. 271 (2): 832-844, 1994.

115.Widdicombe J.G.: Respiratory reflexes excited by inflation. J. Physiol. London 123: 105-115, 1954.

116.Widdicombe J.G.: Respiratory reflexis. In: Handbook of Physiology. Respiration, edited by W.O. Femn and H. Rahn. Washington, DC: Am. Physiol. Soc., set.3, vol. I, chap.24, pp. 585-630, 1964.

117.Widdicombe, J.G.: Respiratory reflexes and defense. In: Respiratory Defence mechanisms. Part II, edited by J.D. Brain, D.F. Proctor and L.M. Reid. New York and Basel, M. Dekker, pp. 593-630, 1977.

118.Widdicombe J.G.: Studies on afferent airway innervation. Am. Rev. Res. Dis. 115: 99-105, 1977.

119.Widdicombe, J.G.: Reflex from the upper respiratory tract. In: Handbook of Physiology section 3: The respiratory system Volume II, Control of Breathing, Part 1, American Physiological Society, Washington, D.C., p 375, 1986.

120.Widdicombe, J.G.: Sensory innervation of lung and airways. Brain Research. Vol. 67, Chapter 5, pp. 49-64, 1986.

121.Widdicombe, C.G.: Comparasion between the vascular beds of upper and lower airways. Eur. Respir. J. 3, Suppl 12 564s-571s, 1990.

122.Winnig, A.J., Widdicombe, J.G.: The effect of lung reflexes on the pattern of breathing in cats. Respir. Physiol. 27: 253-266, 1976.

123.Woodson, G.E., Brauel, G.: Arterial Chemorecceptor influences on the laryngeal chemoreflex. Otolaryngol Head Neck Surg (United States). 107 (6 Pt 1) pp. 775-782, 1992.

124.Zheng, Y., Barillot, J.C., Bianchi, A.L.: Are the Postinspiratory neuron in the decerebrate rat cranial motoneurons or interneurons?Brain. Res. 551: 256-266, 1991.

ÖZGEÇMİŞ

1961 yılında Samsun'un Çarşamba ilçesinde doğdum. İlk ğrenimimi Çarşamba Cumhuriyet İlkokulu'nda (1973), orta ve lise ğrenimimi Çarşamba Lisesi'nde (1979) tamamladım.1981-1983 yılları asında vatani görevimi yaptım. 1984 yılında 19 Mayıs Ünv. Fen-Edebiyat ak. Biyoloji Bölümüne kaydoldum. 1986 yılında İstanbul Ünv. Fen Fak. iyoloji bölümüne yatay geçiş yaptım. 1989 yılında mezun oldum. 1990-1992 lları arasında İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek isans yaptım.1993 yılında aynı anabilim dalına araştırma görevlisi olarak andım.Aynı yıl C.T.F Fizyoloji Anabilim dalı'nda Doktora eğitimine aşladım. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

Özet : Laringeal afferent stimülasyonun solunum düzenlenmesi üzerine etkisi. Bu çalışmada, laringeal afferent impulsların solunum regülasyonu üzerine olan etkileri anesteziye köpeklerde araştırıldı. Deneylerimizde laringeal afferentler ve laringeal reseptörler, süperior laringeal arterden nöral ve non-nöral mediatörlerin verilmesiyle uyarılarak , solunum parametreleri {soluk frekansı (f.dk^{-1}), soluk hacmi (V_T), solunum dakika hacmi ($\dot{V}_E$), inspirasyon süresi ($T_İ$), ekspirasyon süresi (T_E) } , intralüminal trakeal basınç (P_T) ve sistemik arterial kan basıncı (KB)'nda meydana gelen değişiklikler belirlendi.

Kapsaisin (7.5-30 μg.kg^{-1}) injeksiyonundan sonra, V_T'de bifazik cevaplar gözlendi.Önce anlamlı bir azalma, sonra anlamlı bir artış oluştu. $\dot{V}_E$'de de önce anlamsız bir artışı, anlamlı bir artışın izlediği bifazik cevaplar meydana geldi. f ve P_t' de anlamlı artışlar bulundu. $T_İ$ anlamlı olarak azalırken, T_E'de anlamsız bir azalma görüldü. KB anlamsız olarak arttı. SLN (süperior laringeal sinir)' lerin kesilmesi solunumsal, P_t ve KB yanıtlarını ortadan kaldırdı.

Bradikinin (2-3 μg.kg^{-1}) injeksiyonu V_T , $\dot{V}_E$ ve P_t' de anlamlı artışlara neden olurken, f ve KB'de anlamlı azalmalar oluşturdu. $T_İ$ ve T_E anlamsız olarak arttı. SLN'lerin kesilmesinden sonra, solunumsal ve P_t yanıtları ortadan kalktı. SLN+RLN (süperiör laringeal sinir + rekürrent laringeal sinir)'lerin kesilmesinden sonra KB'de gözlenen azalma da ortadan kalktı.

Veratrin (12.5-50 μg.kg^{-1}) injeksiyonu V_T ve $\dot{V}_E$' de anlamlı bir azalmayı, anlamlı bir artışın izlediği bifazik cevaplara neden oldu. $T_İ$ ve P_t' de anlamlı artışlar gözlendi. T_E anlamsız olarak arttı. f 'de anlamsız bir azalma gözlendi. KB'de anlamlı bir azalma saptandı. SLN'lerin kesilmesinden sonra solunumsal, P_t ve KB yanıtları ortadan kalktı.

Histamin asid fosfat (10 μg.kg^{-1}) injeksiyonu V_T'de anlamsız bifazik cevaplara neden oldu (önce artış, sonra azalma). $\dot{V}_E$' de de bifazik cevaplar saptandı (önce anlamlı artış, sonra anlamsız azalma). P_t anlamlı olarak arttı. $T_İ$ ve KB'de anlamlı azalmalar meydana gelirken, f 'de anlamsız bir azalma oluştu. SLN'lerin kesilmesinden sonra V_T , $\dot{V}_E$ ve T_E'de anlamsız azalmalar gözlendi. f ve P_t' de anlamsız artışlar oluştu. KB ve $T_İ$' de gözlenen cevaplar ortadan kalktı. SLN+RLN'lerin kesilmesi, P_t' de gözlenen cevabı da ortadan kaldırdı.

Adenozin (2.5-5 μg.kg^{-1}) V_T ve P_t' de anlamlı artışlara sebep oldu. f 'de anlamlı bir azalma oluşurken, $\dot{V}_E$, $T_İ$, T_E ve KB'de anlamsız artışlar meydana getirdi. SLN'lerin kesilmesinden sonra solunumsal P_t ve KB'de gözlenen cevaplar ortadan kalktı.

Serotonin (5-10 μg.kg^{-1}) injeksiyonundan sonra V_T ve $\dot{V}_E$' de anlamlı artışlar gözlendi. f ve $T_İ$ anlamsız olarak azalırken, T_E ve P_t' de anlamsız artışlar oluştu. KB'de ise, anlamlı bir azalma saptandı. SLN'lerin kesilmesinden sonra, solunumsal parametreler ve KB'de gözlenen cevaplar tamamen engellendi. SLN+RLN'lerin kesilmesinden sonra, P_t' de gözlenen cevap ta ortadan kalktı.

Dopamin (2.5-5 μg.kg^{-1}) V_T ve P_t' de anlamlı artışlar oluştururken, $\dot{V}_E$ ve T_E'de anlamsız artışlara neden oldu. KB'de anlamlı bir azalma meydana gelirken, $T_İ$' de anlamsız bir azalma oluştu. SLN'lerin kesilmesinden sonra, f 'de gözlenen cevap ta engellenirken, P_t ve KB'de gözlenen cevaplar etkilenmedi.

Laringeal afferent ve efferent impulsların solunum regülasyonu üzerine etkilerni incelemek amacıyla, madde injeksiyonu yapmadan sırasıyla SLN ve SLN+RLN'leri kestik. SLN'lerin kesilmesinden sonra, f ve KB'de anlamsız artışlar oluşurken, V_T'de anlamlı fakat geçici azalma oluştu. $\dot{V}_E$, $T_İ$, T_E ve P_t' de anlamsız azalmalar meydana geldi. SLN+RLN'lerin kesilmesinden sonra, f , $\dot{V}_E$ ve $T_İ$'de anlamsız artışlar gözlendi. V_T ve T_E'de anlamsız azalmalar oluştu. P_t ve KB'de bir değişiklik oluşmadı.

Sonuç olarak, larinks'te nöral ve non-nöral maddelere duyarlı reseptörler bulunmaktadır. Bunlardan kaynaklanan afferent impulslar solunum tipini etkilemektedir.

Summary: The effect of laryngeal afferent stimulation on the respiratory regulation. In this study the possible of laryngeal afferent impulses on the regulation was investigated anasthetized dogs. In our experiments we determined the changes in respiratory parameters { respiratory frequency (f . min.$^{-1}$) , tidal volume (V_T .ml.) , respiratory minute volume ($\dot{V}_E$. ml. min.$^{-1}$) , inspiratory time (T_i . mm.sec.$^{-1}$) , expiratory time (T_E . mm.sec.$^{-1}$) }, intraluminal tracheal pressure (P_t .mm.Hg) and systemic arterial pressure (BP.mm.Hg) by stimulating laryngeal afferents and laryingeal receptors via injection of neural and non-neural mediators into the superior laryngeal artery.

After injection of capsaicin (7.5-30 μg.kg $^{-1}$) biphasic responces were observed in V_T (a significant decrease than a significant increase). $\dot{V}_E$ showed a nonsignificant increase and than significant increase. The increases in f and P_t were found to be significant . While T_i was decreasing significantly, T_E showed a nonsignificant decrease. BP increased nonsignificantly. Section of SLN's (superior laryngeal nerve) abolished resdpiratory, P_t and BP responces.

Injection of bradykinin (2-3 μg.kg $^{-1}$) caused significant increases V_T ,$\dot{V}_E$ and P_t , while producing sinificant decreases in f and BP. T_i and T_E increased nonsignificantly. After cutting the SLN, respiratory and P_t responces were abolished. After SLN+RLN (superior laryngeal nerve + recurrent laryngeal nerve) were cut decline in BP also disappeared.

Injection of veratrine (12.5-50 μg.kg $^{-1}$) caused biphasic responces (a significant decrease than a significant increase) in V_T and $\dot{V}_E$. Significant increases in T_i and P_t were observed. T_E increased nonsignificantly. While f was decreasing nonsignificantly, BP showed a significant decrease. After bilateral SLN section showing responces in all of parameters were abolished completely.

Injection of histamine acid phosphate (10 μg.kg $^{-1}$) caused a biphasic responce in V_T (nonsignificant increase than a nonsignificant decrease) $\dot{V}_E$ responce was found to be biphasic (a significant increase than a nonsignificant decrease). While P_t was increasing significantly, f showed a nonsignificant increase. After cutting SLN were obserwed in V_T ,$\dot{V}_E$ and T_E . Section of SLN producing nonsignificant increases in f and P_t . The BP and T_i responces disappeared. Cutting of SLN+RLN abolished the P_t responce.

Injection of adenosine (2.5-5 μg.kg $^{-1}$) caused significant increases in V_T and P_t . While producing asignificant decreasing in f . $\dot{V}_E$, T_i , T_E and BP increased nonsignificantly. After cutting the SLN's respiratory, P_t and BP responces disappeared comletely.

After injection of serotonine (5-10 μg.kg $^{-1}$) significant increases in V_T and $\dot{V}_E$ were observed. The f and T_i decreased nonsignificantly. The produced nonsignificant increases in T_E and P_t . While BP was decreasing significantly. After cutting the SLN the responces respiratory parameters and BP totally disappeared. Cutting of SLN+RLN abolished the P_t responce.

Dopamine (2.5-5 μg.kg $^{-1}$) caused a significant increase in V_T and P_t . The $\dot{V}_E$ and T_E increases nonsignificantly. BP decreased significantly where as T_i decrease nonsignificantly. After bilateral section of The SLN's responces

observed in V_T ,$\dot{V}_E$ and T_E disappeared. Aftercutting SLN+RLN responce observed in f totally disappeared. Responces P_t and BP were not affected.

We aimed to investigate the rol of laryngeal afferent and efferent impulses on respiratory regulation by a sectioning the SLN and SLN+RLN. Bilateral cutting the SLN produced nonsignificant increases in f and BP and a significant but transient decreace in V_T . Cutting of SLN caused nonsignificant decreaces in $\dot{V}_E$, T_i , T_E and P_t . After section SLN+RLN nonsignificant increase in f , $\dot{V}_E$ and T_i were observed. The decreases in V_T and T_E after cutting of SLN+RLN were not significant. Cutting of SLN+RLN produced no change in P_t and BP.

In conclution , neural and non-neural substance sensitive receptors are localized in larynx . Afferent impulses originated in these receptor affected the pattern of respiration .