

SOLUNUMUN KONTROLÜ

Gülderen ŞAHİN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Bütün memeli türlerinde, solunum aşağı beyin sapı içindeki nöronal ağ tarafından kontrol edilir. Ventral respiratuar grup olarak bilinen komponent ritmik aktivite oluşturur. Bu aktivite solunum kaslarının periyodik kasılmasını oluşturmak üzere spinal motör nöronlara iletilir. Solunum nöronlarının ritmik aktiviteleri ventilatuar reflekslerle ve PaO₂, PaCO₂ ve H⁺ konsantrasyonundaki değişimlerle modüle edilir.

Anahtar kelimeler: akciğer reseptörleri, periferik ve santral kemoreseptörler, solunum merkezleri

SUMMARY

Control of Breathing

In all mammalian species, breathing is controlled by a neuronal network within the lowe brainstem. A component known as the ventral respiratory group produces rhythmic activity, which is transmitted to spinal motoneurons to produce a periodic contraction of respiratory muscle. The rhythmic activities of respiratory neurons are modulated by ventilatory reflexes and the changes in PaO₂, PaCO₂ and H⁺ concentration.

Key words: lung receptors, peripheric and central chemoreceptors, respiratory centers

Memelilerde solunum, akciğerlerin ventilasyonunu sağlamak için, spinal motor nöronlarla inerve edilen solunum kaslarının periyodik kasılmalarına bağlıdır (1-6). Ritmik nöral aktivite aşağı beyin sapının ventrolateral bölgesinde yer alan solunum nöronları ağı ile oluşturulur^(2,6,7). Bu ritmik deşarjlar, ventilatuar reflekslerle ve arterial PO₂, PCO₂ ve H⁺ konsantrasyonundaki değişimler ile modüle edilir⁽¹⁻⁶⁾.

Solunum merkezleri

Solunum nöron toplulukları pons ve medullada lokalize olurlar. Solunum ritminden sorumlu nöronlar, iki belirli medullar bölgede yoğunlaşmıştır. Nucleus traktus solitarius (nTs)'un ventro lateralinde lokalize olan dorsal respiratuar grup (DRG) ve ventrolateral medullada yer alan ventral respiratuar grup (VRG) nöronlar⁽²⁻⁷⁾.

DRG nöronlar, inspiratuar aktivite gösterirler.

Yazışma adresi: Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa, İSTANBUL

Tel:(0 212) 414 30 71

Fax: (0 212) 414 30 72

e-mail:sahin@istanbul.edu.tr

Alındığı tarih: 18.06.2004, kabul tarihi:21.07.2004

Kemoreseptörlerden ve mekanoreseptörlerden afferent impulslar alırlar. Projeksiyonları ipsilateral olarak spinal korda, frenik sinirin motör nöronlarına gelir ve diyafragmayı inerve eder. DRG inspiratuar nöronlar, VRG ekspiratuar nöronlar üzerinde inhibitör etkiye sahiptir⁽²⁻⁷⁾.

VRG nöronlar ritmojenesis için gereklidir. Rostral nukleus ambiguus'dan C1 e bilateral olarak uzanır. VRG nöronlar, kaudal, intermediyet ve rostral kısımlar içerir. Nukleus retroambiguus'de kaudal olarak yer alır. Hem inspiratuar hem de ekspiratuar aktivite ile ilgilidirler. N. retroambiguus'un rostral kısmı daha çok inspiratuar premotör nöronlar içerir ve n. ambiguus gibi, eksternal interkostal kasları ve diyafragmadan çok yardımcı solunum kaslarını inerve eder. Ayrıca, VRG nin rostral kısmında ekspiratuar aktivite ile ilgili olan ve nTs'dan duysal impulslar alan Bötzinger kompleksi yer alır⁽²⁻⁷⁾.

Ponsun dorso-lateralinde pnömotaksik merkez olarak bilinen pontin respiratuar grup (PRG) nöronlar lokalize olur. Bu nöronal grupta, ekspiratuar aktivite gösteren nukleus parabrakialis medialis (NPBM), inspiratuar aktivite gösteren nukleus parabrakialis lateralis (NPBL) ve lateral olarak lokalize olan Kolliker-fuse nukleusları bulunmaktadır. Solunum aktivitesi paterninin şekli ve refleks regülasyonu ile ilgilidirler⁽²⁻⁷⁾.

Ritim jenerasyonu

Medullar solunum nöronlarının intrinsik aktiviteleri, inspirasyonu oluşturmaktadır. Ritim jenerasyonu için sadece VRG gereklidir. Pre- Bötzinger kompleksi (PBC), VRG içinde rostral n. ambiguus'un kompakt bölünmesine kaudal olarak yer alır^(6,8). İntrinsik peyismekir özelliği ve intrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonunda fazik değişiklikler gösteren nöronlar içerir. Aktivite sırasında voltaj kapılı iyon kanalları ile Ca^{+2} seviyesi artar. Solunum nöronlarının bütün sınıflarını içerdiğinden, ritim jenerasyonu için çok önemlidir ve bu kısım çıkarılırsa, beyin sapından ritmik solunumsal çıkış görülmez^(2,6,7). PBC solunum nöronları için spesifik olarak önerilen nörokinin 1 ve m - opioid reseptörlere karşı antiodilerle nöronlar işaretlenerek görülür hale gelebilir^(2,6). Spontan deşarjlar, poststaki nöronlardan, havayolu ve akciğer reseptörlerinden vagus yoluyla gelen impulslarla değişikliğe uğratılmak-

tadır. Solunumla ilgili nöronların esas nörotransmitterleri glutamat, GABA ve glisindir. Solunum ritminin oluşmasında non- NMDA reseptörlerine etkili eksitator nörotransmitter glutamat önemlidir. Glutamat impulsların frenik motör nöronlara iletilmesinde de yer alır. GABA (GABA A reseptörleri ile) ve glisin, solunum ağı içindeki inhibisyonun fazik dalgalarını iletir⁽²⁾.

Solunum ritmi, periyodik olarak oluşan inspiratuar deşarjlar değildir^(6,8). İspiratuar, post-inspiratuar ve ekspiratuar deşarj aktiviteleridir. Bu aktivitelerin koordinasyonu sadece solunum için değil, aynı zamanda vokalizasyon, yutma ve motor kontrol için önemlidir^(6,7).

Son senelerde solunum siklüsü, solunum nöronlarının aktivitelerine göre beş faz olarak incelenir. 1- santral inspiratuar aktivite, 2- inspiratuar aktivitenin sonlanması (inspiratory of- switching) (IOS), 3- Ekspirasyonun devre 1 i veya postinspirasyon 4 - Ekspirasyonun devre 2 si 5- ekspiratuar aktivitenin sonlanması (inspiratory on- switching) (IonS)⁽²⁾.

Solunum aktivitesi, sinaptik olarak birbirine bağlı medullar nöronların spesifik sınıfları ile aktif olarak kontrol edilir. Bu nöronların intrinsik membran potansiyellerinin özellikleri, voltaj bağımlı akımlar veya Ca^{+2} bağımlı K^{+} akımları önemlidir⁽²⁾. Belirtilen nöronların membran potansiyeli değişiklikleri, solunum siklüsü sırasında IPSP ve EPSP oluşumundan kaynaklanır. İspirasyonun başında erken inspiratuar nöronlar (e-I) depolarize olurlar. Bunları zamanla aktiviteleri artan inspiratuar nöronların (aug-I) depolarizasyonu takip eder. Ekspirasyonda her iki nöron grubu hiperpolarize olur. Buna karşı postinspiratuar fazda PI nöronları ve ekspirasyonun devre 2 sinde E2 nöronları depolarize olurlar⁽²⁾. Çeşitli çalışmalar hiç olmazsa 2 antagonistik fazik aktivitenin gerekli olduğunu göstermiştir. Mesela, hızlı basık solunum (rapid shallow breathing) da (devre 2) ekspiratuar aktivite eklenir. Sakin solunumda bu faz zayıf veya yoktur^(2,6).

Öpneik solunumda inspirasyon aktif bir olaydır. Dorsal ve ventral inspiratuar grup nöronların deşarj yapması sonucunda, inspirasyon kaslarının kasılmasıyla gerçekleşir. İspirasyonun sona erip ekspirasyonun başlayabilmesi için VRG ve DRG inspiratuar nöron-

ların aktiviteleri, akciğer mekanoreseptörlerinden ve pons'tan NPBM aracılığı ile gelen impulslarla sona erdirilir. Öpneik solunumda ekspirasyon pasif olarak meydana gelir^(2,4).

Solunum faaliyetinin artması için, nTs'a gelen impulsların artması gerekir. Gerek akut hipokside periferik kemoreseptörlerden, mekanoreseptörlerden, ekstremiteler kasları reseptörlerinden gelen impulslar, gerekse hiperkapnide santral ve periferik kimoreseptörlerden gelen impulslar nTs nöronlarının aktivitesini arttırırlar^(2,4). Artan impulslar, DRG ve VRG inspiratuar nöronların aktivitelerini arttırırlarken, ventral ekspiratuar grup nöronları inhibe ederler. Frenik sinir aracılığı ile diyafragmanın kasılmasını sağlayarak inspirasyonu başlatırlar. Ayrıca, ventral inspiratuar grup nöronlardan çıkan impulslar diğer inspiratuar kasların kasılmasını sağlar. NTs dan gelen impulslarla aktive olan Bötzinger kompleksi, DRG ve VRG inspiratuar nöronları inhibe ederek inspirasyonu sonlandırırken, VRG ekspiratuar nöronları uyarır ve ekspirasyon kaslarının kasılmasını sağlar. Ayrıca pontin respiratuar grup nöronlardan DRG inspirasyon nöronlarına inhibitör impulslar gelerek ekspirasyona yardımcı olur. Böylece dorsal ve ventral inspiratuar grup nöronların aktiviteleri ile inspirasyonun derinliği arttırılırken, pontin nöronların ve Bötzinger kompleksinin aktivitesi ile inspirasyon süresi, dolayısıyla solunum frekansı ayarlanır^(2,4,5).

Yüksek beyin merkezleri

Volonter kontrolde, büyük nefes alma, hiperventilasyon, güçlü ekspirasyon, konuşma veya nefes tutma, şarkı söyleme sırasında impulslar serebral korteksten gelir, fakat solunum merkezlerine uğramadan, kortikospinal trakt la yol alır ve diyafragma ve interkostal kasların motor nöronlarına ulaşır^(4,5,7). Hipotalamustan DRG a ekstatatör ileti gelir. Isı ve soğuk uyarı, ateş ve orta hipotermi yaparak solunumu arttırır. Serebral korteks, hipotalamus ve DRG' a inhibitör uyarı sağlayarak solunumu etkiler. Serebral korteks ve limbik sistem emosyonel ve ağırlı uyarıyı hipotalamus ile integre eder ve solunum merkezlerinde inhibitör ve ekstatatör etkilere yol açar^(4,7).

Efferent yol

Solunum ritmi, spinal kordun 3-5 servikal seviyelerinde

frenik motor nöronlara sinaptik olarak iletilir. Frenik potansiyelde, inspiratuar aktivitenin ani bir başlangıcı, inspirasyon sırasında aktivitede rampa benzeri artış ve daha sonra ekspirasyon başlangıcında aktivitenin relatif olarak ani sonlanması gibi kısımlar gözlenir^(1,2). İspiratuar ve ekspiratuar interkostal kaslar, torasik spinal kordun bütün seviyelerinden(T1-T11) spinal sinirlerle innerve olur. İnternal interkostal kaslar, ekspirasyon sırasında aktive edilir. Ekspirasyon istirahatte pasiftir. Abdominal ekspiratuar kasları inerve eden aşağı torasik ve yukarı lumbal spinal sinirlerdeki elektriksel aktivite,internal interkostal aktiviteye benzer⁽¹⁾.

Santral nöronlarından gelen ritmik eksitasyonla spinal motor nöronların aktivasyonu, solunum frekansını tayin eder. Ventiluar akım profilini ve tidal volumu tayin eden motor nöron deşarjının patternleri, beyin sapındaki solunum reflekslerinin santral integrasyonu ile şekillenir. Spinal kordun C3- C5 ve medulla arasında enformasyon akışını bozan zedelenmeler solunum paralizisi oluşturur. Santral integrasyon spinal kordda, kas içiğinin efferent kontrolü ile meydana gelir. İnterkostal kaslarda kas içiğinden gelen afferent ve g- efferent sistemle oluşan efferent feed-back modülasyon önemlidir^(1-5,9).

Afferent yol

Solunum nöronlarının spontan deşarjları, akciğer reseptörlerinden vagus yoluyla gelen impulslarla değişikliğe uğratılmaktadır. Akciğer reseptörleri; Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR), Hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörleri (RAR), C- Lifleri ve nöroepitelyel cisimciklerdir⁽¹⁻⁵⁾.

Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR) Miyelinli, ileti hızı yüksek vagal lifler (Ab) içerir. Havayolu düz kası içinde özellikle ekstrapulmoner ve geniş intrapulmoner havayollarında lokalize olurlar^(10,11). Özellikle inflasyonda deşarjları artar ve havayolu duvarının gerilmesine yavaş adapte olurlar. Havayollarının kollapsı SAR'ları uyarır veya inhibe eder^(11,12). Birçoğu fonksiyonel residüel kapasitede tonik olarak aktif olurlar^(11,12). Transpulmoner basınç arttıkça deşarjları artar, inflasyon devam ederse adapte olur ve deşarjları yavaşça azalır. Akciğerler genişlediğinde daha fazla havanın alınmasını inhibe eder ve normal

solunum paternini modifiye eden Hering-Breuer refleksinden sorumludur.^(12,13) Hering-Breuer deflasyon refleksinde akciğerlerin büzülmesi solunum frekansını artırır. SAR'ların uyarılması refleks olarak solunum paternini değiştirir ve bronkomotor tonusu azaltır. Histamin ve asetilkolin gibi maddeler düz kas kontraksiyonunu arttırarak SAR'ların deşarjını arttırır, hiperkapni ise inhibe eder^(10-14,15). Uyarıldıklarında, takipnö, hiperpnö ve bronkodilatasyon oluşur^(16,17).

Hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörleri (RAR) Miyelinli, ileti hızı RAR'lardan daha düşük vagal lifler içerir (Ad). Trakea ve büyük bronşlarda, özellikle karina, hilum ve ana bronşlar etrafında yoğunur. Küçük havayollarına doğru azalır. Epitel altında ve lümenine kapalıdır. Bu aynı zamanda kolinerjik kasılma için majör yerdir⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Akciğerlerin ve havayollarının deflasyonunda ve inflasyonunda uyarılırlar ve çabuk adapte olurlar⁽¹⁶⁾.

Akciğer kompians değişimlerine duyarlırlar ve uyarıldıklarında refleks bronkospazm oluştururlar. SAR'lardan farklı olarak, sadece mekanik uyarılara değil birçok inhale irritanlara, inhale tozlara ve intraluminal kateterle hafif uyarılmaya duyarlıdırlar.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

Yapılan çalışmalar, RAR'ların çeşitli hastalık durumlarında, mast hücrelerinden veya doku haraplanmalarında salınan mediatörlerle (histamin, prostaglandinler), çeşitli kimyasal uyarılarla direkt veya indirekt olarak uyarılabildiğini göstermiştir^(12,13,16). Ekzojen olarak alınan düz kasa etki eden otokoid ve agonistler özellikle periferel hava yollarında refleks bronkokonstriksiyon oluşturarak RAR'ların uyarılmasına, öksürük ve hiperpnöye neden olurlar⁽¹⁴⁾. Aynı zamanda bronkokonstriksiyon, laringospazım, mukus sekresyonu gibi öksürükle ilgili refleks değişiklikler oluşturur^(16,17).

C-lifleri

Tüm solunum sisteminde ve alveollerde lokalize olurlar. Miyelinsiz lifler içerirler. Vasküler beslenmelerine göre pulmoner ve bronşial C lifleri olarak ayrılırlar. Alveollerde bulunur, bronşiyal duvarlarda yer almaz. Alveolar seviyedekiler J reseptörleri olarak adlandırılır^(1,12). Birçok hastalığa (mikroemboli, akciğer

konjestiyonu, ödem ve pnömoni), eksojen ve endojen maddelere duyarlıdırlar^(18,19).

Pulmoner C-lif sonlanmaları, akciğer parankiminde sonlanır. Bronşiyolar havayolu mukozası içinde ve burada biriken maddelerle ve ayrıca, büyük inflasyon ve deflasyonda uyarılırlar^(12,18). Uyarıldıklarında fonksiyonel residüel kapasitede apnö ve hızlı basık solunum, bradikardi, hipotansiyondan oluşan pulmoner kemorefleks meydana gelir^(17,20).

Bronşiyal C-lifleri uyarıldığında, bronkokonstriksiyon, hızlı basık solunum, mikrovasküler sızıntı, mukus hipersekresyonu, öksürük refleksinde artış, bradikardi, hipotansiyon oluştururlar. C lif reseptörleri, kapsaisin (kırmızı biber ekstresi), fenildiguanid, bradikinin, histamin, serotonin ve bazı prostaglandinler gibi çeşitli inflammatör mediatörlerle uyarılırlar^(16,20). C-lifleri, P maddesi, nörokinin A ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid gibi duysal nöropeptidler içerirler. Bu nöropeptidler, C-lif reseptör uyarılmasına akson refleksi cevabı olarak salınır ve nörojenik inflamasyona neden olurlar^(16,18).

Nöroepitelyel cisimcikler (NEB)

Başta serotonin olmak üzere, çeşitli biyoaktif mediatörler içerir. Miyelinsiz liflerle yakın ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, inhale edilen havadaki O₂ pariyel basıncındaki azalmaya duyar olduğu gösterilmiştir^(19,21,22). Uyarıldıklarında, O₂ sensitif K⁺ kanalları kapanır, membran depolarize olur, voltaj kapılı Ca²⁺ kanalları açılır ve biyoaktif mediatörler özellikle serotonin salınır^(19,21). Yapılan çalışmalarla hipoksik gaz karışımı solunmasının ve sigara dumanı inhalasyonunun serotonin salınmasıyla pulmoner vazokonstriksiyon oluşturduğu gösterilmiştir^(22,23,24). Ayrıca, serebral normoksik koşullarda NEB'lerden çıkan fasilitatör impulslar solunum aktivitesini arttırmaktadır⁽²⁵⁾. Bununla beraber nodos ve jugular gangliondaki vagal aktivitenin modülasyonu veya santral sinir sistemindeki rolleri henüz belirlenmemiştir.

Havayolu afferent liflerin santral sonlanmaları

Havayolu mekanoreseptörleri ve bronkopulmoner C-lifleri, nTs'un kaudal bölgelerinde sonlanır. nTs'daki ikincil nöronlar afferent sinirlerden impulslar alır^(2,26).

RAR afferentleri

RAR'ların uyarılması tidal volümde nTs'a input yollar (27). nTs'da RAR aktivitesi ile glutamat salınır. nTs'un ikincil nöronlarında, non-NMDA ionotropik glutamat reseptörleri (yani AMPA ve kainat reseptörleri) lokalize olurlar(26). nTs'da, RAR nöronları, RAR' afferentlerinden gelen eksitator impulsula ilave diğer akciğer reseptörlerinden, beyin sapı solunumla ilgili nöronlardan eksitator impuls alırlar. Bu impulsula, RAR nöronlarının her solunumda aktivitesini modüle eder ve böylece havayollarına otonomik çıkışı ilave regülasyonunu sağlar(26,27,28).

SAR afferentleri- RAR'ların nTs'a eksitator impulsula karşı, SAR'lar inhibitör aktiviteye sahiptirler. SAR'lar havayollarına kolinerjik çıkışı inhibe eder(26,29). nTs'un medial subnükleusa projekte olur ve ikincil nTs inhibitör nöronları olan pump hücrelerini uyarırlar. Nörotransmitteri glutamattır ve non-NMDA reseptörlerine etki eder(26,27). Pump hücreleri daha sonra çeşitli pontin nükleuslara (parabrakial ve kolliker fuse nükleusları) ve nTs'un daha kaudal bölgelerine projeksiyonlar gönderir(29). Pump hücreleri aktive olduklarında, RAR hücreleri üzerine inhibitör nörotransmitter GABA ile inhibitör impulsula yollar (27). Bu şekilde, nTs, RAR nöronlarından eksitator impuls ve SAR nöronlarından polisaptik inhibitör impulsula alırlar(26,27).

C-lif afferentleri

nTs nöronları havayolu C-liflerinden eksitator impulsula alır. Ayrıca C-liflerinin uyarılmasında diğer kommissural nTs nöronlarından olan RAR hücreleri aktive olurlar(26,27).

Bu şekilde RAR veya C-liflerinin yükselmiş aktivitesi ve /veya SAR'ların azalmış aktivitesi nTs'dan solunum nöronlarına ulaşan impulsula arttırarak, solunum ritminin modülasyonuna etki eder. Sonuçta, nTs'da havayolu ve akciğer reseptörlerinden gelen impulsula konvergensi ve sinaptik integrasyonu, neden birçok cevabın birden oluştuğunu açıklar(26,27).

Solunum üzerine kan gazlarındaki değişmelerin etkileri

Ventilasyon üzerine kan gazlarındaki değişmelerin etkileri, periferik ve santral kimoreseptörler aracılığı ile ayarlanır(3-5). Bilindiği gibi hipoksi, periferik

kimoreseptörleri uyararak, hiperkapni ise hem periferik hem santral kimoreseptörleri uyararak hemde beyin interstisyel sıvısı H⁺ iyon konsantrasyonunu ve kan akımını etkileyerek DRG inspiratuar nöronları uyarırlar. Buna göre soluk hacmi ve soluk frekansı ayarlanır(1,4).

Santral kimoreseptörler

Beyindeki kemosensitif nöronlar ve özellikleri ile ilgili geniş çalışmalar yapılmaktadır(30,31,32,33). CO₂ e duyarlı nöronlar medulla oblongatanın ventrolateralinde üç ayrı alanda yer alırlar. Kedilerin hiperkapnik gaz karışımı solumalarında, yüzeyden 400mm derinliğinde potansiyellerin arttığı , 600-1000mm da maksimal olduğu, 1400mm da ise hiç görülmediği bildirilmiştir (34). Üç ayrı alandan, L alanı derinde(80-200mm) bulunur. S alanı daha yoğun ve daha yüzeyeldir (30-50mm). M alanı ise daha derinde (400- 8000mm) lokalize olur (30). Yapılan çalışmalar sonucu, ventral medullar yüzeyin soğutulmasının veya koagülasyonunun CO₂ duyarlılığını azalttığı(32), santral kemosensitivitede, nikotink kolinerjik reseptörlerin önemli fonksiyonu olduğu gösterilmiştir(2,30). Yapılan bir çalışmada, sisterna magnaya Ach verilmesi, muskarinik etki ile soluk frekansını arttırmış, soluk hacminde ise bifazik cevaplar oluşturmuştur(35). Kimoreseptör nöronlarda karbonik anhidraz bulunur. Nöronların aralarında gap jankşınların bulunduğu ve konneksin 43 denilen protein içerdiği gösterilmiştir(32). Kandaki CO₂ hidratasyonu ile oluşan H⁺, santral kimoreseptörleri uyarımda etkili değildir. Çünkü, kan-beyin bariyerini geçemez. Buna karşı CO₂ lipidde erir ve kan- beyin bariyerini kolayca geçerek, 1- Santral kemosensitif alandaki nöronlar içinde, 2- Santral kemosensitif alan etrafındaki ekstrasellüler boşlukta, 3- Beyin serebrospinal sıvısında H⁺ iyonu oluşturur. PaCO₂ değişmeleri serebro spinal sıvı (CSF) pH sıdaki H⁺ değişikliğinde çok etkilidir. Çünkü, CSF protein içermez ve sadece bikarbonat tampondur. Artan PaCO₂, CSF pH sını azaltır ve santral kimoreseptörleri ve ventilasyonu uyarır(1,2,4). Ventilasyon PaCO₂ deki uzun-sürelili değişmelerde CSF pH sıyla düzeltilemez. CSF pH sı azaldığı için, santral kimoreseptörün uyarılması ve dolayısıyla ventilasyon azalabilir. Benzer olay kronik hipokapni (yükseklik) de de oluşur(1).

Yüzeysel ventral medulladaki hücrelerin disfonksiyonu SIDS ve santral hipoventilasyonun patofizyolojisinde önemlidir⁽³⁰⁾. İnsanda arkuat nukleusun, kedideki S ve M alanlarına analog olduğu, SIDS lularda nöral yoğunluğun azaldığı, bu nedenle SIDS nun kısmen santral kemoreseptörlerin disfonksiyonuna bağlı olarak meydana gelebileceği ileri sürülmüştür⁽³⁰⁾. Arkuat nukleus da muskarinik kolinerjik reseptörler santral kemoreseptörlerde önemlidir. SIDS' la ilgili yapılan çalışmalarda, infantilin, annesinin sigara içmesiyle oluşabilen medullar nikotinik kolinerjik reseptörlerinin disfonksiyonu, SIDS riskinin sigara ile artabileceğini göstermektedir⁽³⁰⁾.

Periferik kemoreseptörler

Periferik kimoreseptörler Glomus karotikum ve Glomus aortikum'dur. Karotid cisimciği 2 mm çapında küçük duyu organıdır ve Common karotid arterinin bifurkasyonunda, karotid sinüse yakın lokalize olur⁽¹⁻⁵⁾. Aortik bodi, aortik ark baroreseptörlerine yakın aortik arktadır. Karotid cisimciği'nin afferent lifleri Hering sinirini oluşturarak glossopharyngeal (IX kranial) sinir ile medulla oblongataya ulaşır. Aortik cisimciği sinir siniri ile vagus (X kranial) sinirine katılır⁽¹⁻⁵⁾. Periferik kemoreseptörlerden kaynaklanan solunumsal cevaplar büyük çoğunlukla karotid cisimciğinden kaynaklanır. Hipoksi, hiperkapni ve düşük pH ya karşı kardiopulmoner refleks cevaplar oluşturur⁽³³⁾. Hipoksinin derecesine göre, sinüs sinirinden kaydedilen aksiyon potansiyeli ve dolayısıyla ventilasyon artar⁽³⁶⁾. Glomus karotikum kapillerleri glomus hücreleri destekleyici (substentaküler) hücreler ve IX. Kranial sinirin duysal sonlanmaları ile çevrilidir. Afferent sinir en az 20 kere dallanarak glomus hücreleri ile sinaps yapar. Tip I ve Tip II hücrelerinden oluşan glomus karotikumda, Tip I hücresi oksijene duyarlı iken Tip II hücresi destekleyici hücre görevi görmektedir^(31,37). Glomus hücreleri çeşitli maddeler (dopamin, asetilkolin, P maddesi, kalsitonin gen ilgili peptid, atrial natriüretik peptid) ve karbonik anhidraz içerirler. Karotid sinir lifleri ise nitrik oksit ve vasoaktif intestinal peptid içerir^(2,37). Uyarılma sonucu salınan maddeler sinaptik boşluğa geçerek sinir sonu membranını depolarize (eksitasyon) ya da hiperpolarize (inhibisyon) ederler^(37,38). Blokerlerle bu etkiler

ölenemez, sadece modifiye edilir. Glomus hücrelerinde elektrik bağlantılarının bulunduğu ve yaygın akıma müsaade edildiği ileri sürülmektedir⁽³⁷⁾.

Tip I hücrelerinin uyarılmaları ile ilgili iki mekanizma ileri sürülmüştür^(39,40). 1- K⁺ kanal proteini ile ilgili mekanizma. 2- HEM proteini ile ilgili biyokimyasal mekanizma

K⁺ kanal proteinleri ile ilgili mekanizma

Glomus hücrelerinde oksijene duyarlı K⁺ kanalları, büyük iletili Ca⁺² bağımlı K⁺ kanalları, voltaja bağlı olmayan K⁺ sızma kanalları ve HERG (human ether-a-gogo-related gene) benzeri potasyum akımlarının bulunduğu ve bu kanalların oksijene duyarlı sızma kanalları oldukları ileri sürülmektedir. Glomus hücrelerinde bulunan K⁺ kanallarının etrafı oksijen ile çevrili oldukları zaman açık konumda bulunurlar. Hipokside, oksijen azlığı nedeniyle, K⁺ kanalları kapanarak inhibe olur. Bu durumda Tip I hücresinin membranı depolarize olarak, hücre içine Ca⁺² girişi artar ve hücreden nörotransmitter salınır^(39,40). Salınan nörotransmitter, duysal sinir sonunu uyararak, kemoreseptör aktivasyonunu başlatır^(37,38).

HEM proteinleri ile ilgili mekanizma

Glomus hücrelerinde, mitokondrial ve mitokondrial olmayan enzimlerdeki HEM proteinlerinin oksijene affiniteleri düşüktür. Glomus hücrelerinde NADPH-oksidad, NOS, HEM-oksijenazlar (HO⁻¹ ve HO⁻²) ve NADPH sitokrom C redüktaz olmak üzere, mitokondrial olmayan ancak HEM içeren enzimlerin bulunduğu bilinmektedir. Bu enzimlerden oksijene bağımlı olarak H₂O₂ gibi reaktif oksijen türevleri (ROS), NO ve CO sentezlenmektedir. Endojen olarak meydana gelen bu maddeler, glomus karotikum aktivitesini inhibe ederler ve K⁺ kanalları aracılığı ile istirahat membran potansiyelini ayarlarlar^(39,40). Hipokside, mitokondrial ve mitokondri dışı enzimlerin HEM proteinlerine oksijen bağlanamaması sonucu bu maddeler sentezlenemez ve bunun sonucunda, glomus Tip I hücrelerinde bulunan K⁺ kanalları inhibe olarak glomus hücresinin depolarizasyonuna neden olur. Glomus hücresinin depolarizasyonuna bağlı olarak intrasellüler Ca⁺² konsantrasyonunun yükselmesi, dense-kore vesiküllerden katalaminlerin salınmasına

neden olur. Bunlar sinir üzerindeki dopamin (D2) ve Ach reseptörlerine ve glomus hücrelerindeki otoreseptörlere bağlanır. Hipoksik sinyalin iletilmesi, Ach ve dopamin'e bağlıdır. Sinyaller nTs' daki nöronlara glutamat ve AMPA reseptörleri boyunca iletilir⁽³⁸⁾. Diğer taraftan, glomus hücrelerinde A2 tip adenozin reseptörleri bulunmaktadır. Hipoksi etkisiyle glomus hücrelerinde endojen adenozin miktarının arttığı ve adenozin reseptörlerine bağlanarak protein kinaz C yoluyla cAMP yapımını ve dolayısıyla hücre içi Ca^{+2} düzeyini arttırdığı ve transmitter salınımına neden olduğu gösterilmiştir⁽⁴¹⁾.

Glomus karotikum yüksek kan akımına sahiptir. O₂ miktarındaki ve hemoglobin saturasyonundaki değişimlere duyar değildir. PO₂ normal olduğu için, anemi, CO zehirlenmesinde ventilasyon stimüle edilmez. İnsanda, istirahette veya orta egzersizde periferik kemoreseptörlerin fazla etkisi yoktur⁽¹⁻⁵⁾.

PaCO₂ ye solunumsal cevap

Hiperkapnik solunumsal cevap denir. PaCO₂ 5mmHg arttığında, hem periferik kemoreseptörler hem de santral kemoreseptörler uyarılarak ventilasyon 2 katı artar. Hiperkapnik cevap rebreathing metodu ile kolayca ölçülür. End-tidal PCO₂ ve ventilasyon cevap eğimi, hiperkapnik ventilatuar cevabı belirler⁽¹⁻⁴⁾.

Ventilasyon, eğer PaCO₂ yeterince düşerse kesilir, buna apnöik CO₂ eşığı denir. Artan PaCO₂ ile ventilasyondaki değişme patterni alveolar ve ölü boşluk ventilasyonunu tayinde önemlidir. Hiperkapni hem soluk hacmini hem de soluk frekansını arttırır. Hacımdaki artış daha fazladır⁽⁴²⁾. PaCO₂ deki kronik artış, saatler ve haftalarca, akut maruz kalmada birkaç dakikada ulaşılan değeri aşmaz. Bu CSF pH' sının, kronik solunumsal asidoz veya alkaloz ile tam olarak normale dönmemesi ile uygunluk gösterir. Arterial pH daki kronik solunumsal değişmeler renal mekanizmalarla kompanse edilir ve PaCO₂ ye ventilatuar cevaptaki pH'nın rolü daha fazla azalır^(1,4). Akciğer hastalıklı kişilerde, CO₂ retansiyonu azalmış hiperkapnik ventilatuar cevaplarla ilgilidir. Santral kemoreseptörlerden afferent sinyaldeki zamana bağlı azalma, solunum merkezlerinden efferent çıkıştaki bozukluk, solunum kaslarının etkisizliği, artan havayolu direnci, normal kişilerde PaCO₂ ye solunumsal cevabı

azaltır^(1,7). Artan PaCO₂ solunuma uzun süre etkili olamazsa, solunum yetersizliği oluşur. Yüksek PCO₂ seviyesi, daha fazla solunum yetersizliği ve narkotik etki oluşturur. Uyku, depresan ilaçlar ve anestetikler CO₂ ye solunumsal cevap eğrisini sağa kaydırırken, norepinefrin progesteron ve salisilatlar sola kaydırırlar⁽²⁾.

Arterial pH ya solunumsal cevap

Periferik kemoreseptör cevabıdır (karotid cisimciği). H⁺ kan- beyin bariyerini geçemediği için, normal karotid cisimciği inervasyonu olmayan hastalar pH daki metabolik değişimlere cevap vermezler^(1,4).

Metabolik asidoz veya alkaloz santral kemoreseptörleri uyarır. pH daki büyük artışlar ventilasyonu çok az azaltırken, pH daki büyük azalmalar, H⁺ az da olsa kan beyin bariyerini geçeceği için, ventilasyonu daha kuvvetli etkiler^(1,4).

pH daki kronik metabolik değişimler ventilasyonda az değişiklik yapar. Ketoasidozlu diyabetli hastalarda, solunumsal kompensasyondan pH hemen hemen normal ve azalan PCO₂ den dolayı santral kemoreseptörlerin uyarılması azaldığı halde, ventilasyon yüksek kalır. Bununla beraber CSF ve beyin pH sı arterial pH daki büyük değişimlere (metabolik asidoz ve alkaloz) ve solunumdaki pH değişimlerine karşı sabittir^(1,5).

PaO₂ ye solunumsal cevap

Hipoksi, solunum faaliyetini periferik kimoreseptörleri, özellikle glomus karotikumu uyararak arttırır. PaO₂ 100 mm Hg'nın altına düştüğünde, periferik kimoreseptörlerin deşarjları artar ama, 60 mmHg'nın altına indiğinde, deşarjda ve solunumda büyük artışlar oluşturur. PaO₂ 100 mmHg'nın altına düştüğünde, Hb'nin oksijenle saturasyonu azalır. Hb, HbO₂'den daha zayıf bir asit olduğu için H⁺ yoğunluğunda hafif bir azalmaya neden olur ve solunum inhibe edilir. Ayrıca ventilasyonun artmasına bağlı olarak gelişen hipokapni solunumu inhibe eder. Bu nedenle PaO₂'nin solunum üzerindeki uyarıcı etkisi, PaCO₂'ye ve H⁺konsantrasyonuna bağlıdır^(1,4,5). Ventilasyon, hipoksik stimülasyon ve hipokapnik inhibisyon arasında uygun bir noktada kalır^(36,37). Eğer inspire edilen PCO₂ artarsa, hipoksik ventilatuar cevap artar. Yapılan bir çalışmada, tavşanların farklı konsantrasyonlarda hiperkapnik gaz karışımları

solumasında (%8 ve % 6 CO₂- Hava) karotid sinirinden kaydedilen aksiyon potansiyelinin deşarjının arttığı, tavşanların hiperkapnik-hipoksik gaz karışımı (%6 CO₂-%8 O₂-N₂) solumalarında ise potansiyelin deşarjının ve solunumun daha fazla arttığı saptanmıştır (42). Hipoksik gaz karışımı solunması, hem soluk hacmini hem de soluk frekansını artırır(36,43,44). Frekanstaki artış daha azdır(43). Periferik kemoreseptörler normoksida de aktiftir ve normoksik koşullarda periferik kemoreseptörlerden çıkan impulslar santral inspiratuar aktiviteyi ve soluk hacmini arttırlar. Soluk frekansında gözlenen artışın vagal refleksler aracılığı ile oluştuğu görülmüştür(36,43,45). Periferik kemoreseptör impulsların yokluğunda, hipoksinin direkt santral depressör etkisiyle, akut hiperpnöyü takiben solunum merkezleri deprese olur(43,46,47).

Hiperoksi soluk hacmi ile ilgili santral mekanizmalar üzerinde kolaylaştırıcı bir etki yaparak soluk hacminde artışa neden olmaktadır(43,45). Soluk hacmi regülasyonunda, solunum merkezlerinin oksijenasyon durumunun çok önemli olduğu, oksijenin yeterli olduğu hallerde santral nöronların aktivitesinin arttığı gösterilmiştir(48).

Hipoksik cevap uzun süre devam ederse, ventilasyon akut artışa relatif bir azalma gösterebilir. Bu kişiler arasında değişir. Bu ikinci azalma hiperventilasyon sonucu PaCO₂ 'nin azalmasına bağlıdır. Akut modere uzun süreli hipoksi, PCO₂ sabit tutulsa bile bifazik cevap oluşturur. Başlangıç hiperventilasyon fazını takiben, roll-of diye de adlandırılan hipoksik ventilatuar depresyon görülür(49,50). Santral oksijenasyonun azaldığı durumlarda, periferik kemoreseptör impulslar mevcut olsa bile, biriken çeşitli nörotransmitterlerin etkisine bağlı olarak soluk hacmi ile ilgili santral mekanizmalar deprese olmaktadır(47,51-53).

Yapılan çalışmalarda, adenosin, dopamin, GABA ve glutamatın akut hipoksik ventilatuar depresyonun meydana gelmesinde etkili oldukları gösterilmiştir (47,51-53).

Solunum ritminin ve solunum nöronlarının deşarjlarının serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik modülasyonları üzerinde çalışılmaktadır(2,47,32).

Amino asitlerden başka, çeşitli nöroaktif maddeler (P maddesi(SP), tiotropin releasing hormon (TRH), somotostatin, opioid peptidler ve kolesistokinin)

solunum üzerinde eksitatör ve inhibitör etkiler oluşturur. SP eksitatördür(2). NTs da periferik kemoreflekte integratör görevi görür. TRH immünoreaktif lifleri ve TRH reseptörleri bötzinger kompleksinde, hipoglossal ve vagal motor nükleusta bulunur ve motor çıkışın modülatörü olarak etki ederek soluk frekansını artırır (2). Somotostatin DRG ve VRG da inhibitör rol oynar. Opioid peptidler; DRG, VRG ve PRG daki solunumsal nöronal aktiviteyi deprese eder. NTS, NPBM ve Kolliger fuse nükleusta enkefalinler yoğun olarak bulunur. Sistemik alınımlı ventilasyonu deprese eder, hiperkapni, hipoksi ve asidoz oluşturur. İn hale ve sistemik anestetikler depresyon etkisini solunum motor sinirler üzerinden oluşturur. İnhalasyon hem inspirasyon hem de ekspirasyon süresini kısaltır. Benzodiazepen solunum aktivitesini deprese eder ve siklüsünü kısaltır. Bulber solunum ağında GABA A reseptör aracılıklı inhibisyon oluşturur(2).

Görüldüğü gibi, solunum; çeşitli nörotransmitterlerin etkileri ile, santral solunum nöronlarının aktiviteleri, periferik ve santral afferent impulsların solunum nöronlarındaki integrasyonu ve bu efferent impulsların ilgili kasların motör nöronlarında değerlendirilmeleri ile kontrol edilir.

KAYNAKLAR

1. Powell FL. Control of breathing. In: Berne RM, Koeppen BM, Stanton BA, eds. Physiology. 5 th edition United States of America, Mosby 2004;22:289-303.
2. Haji A, Takeda R, Okazaki M. Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammals. Pharmacology and Therapeutic 2000;86:277-304.
3. Martini FH. The Respiratory System In: Martini FH, ed. Fundamentals of Anatomy&Physiology, 5th edition New Jersey, Prentice. Hall 2001;23:797-844.
4. Cragg PA. Respiration In: Bray JJ. Cragg PA, Macknight ADC, Mills RG. Lecture notes on human physiology. 4 th edition New Zeland: Cambridge 1999;16:399-467.
5. Ganong WF. Pulmonary function In: Review of Medical Physiology. 19 th edition United States of America A Simon & Schust 2002;34:617-634.
6. Richter DW, Spyer KM. Studying rhythmogenesis of breathing: comparison of in vivo and in vitro models. Trends in Neurosci

- 2001;24:464-472.
7. Bolton CF, Chen R, Wigdiks EFM, Zifko UA. Anatomy and physiology of the nervous system, control of respiration. In: Neurology of Breathing. United States of America, 2004;2 19-35.
 8. Champagnat J, Fontin G. Primordial respiratory-like rhythm generation in the vertebrate embryo. TINS 1997;20:119-124.
 9. Yelmen NK, Şahin G, Gemicioğlu B, Umut S, Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında solunum kaslarının aktivitesinin incelenmesi. Solunum 2003;5:10-16.
 10. Widdicombe JG. Sensory innervation of the lungs and airways. Prog Brain Res 1986;67:49-64.
 11. Widdicombe JG. The neural reflex in the airways. Eur Respir J 1986;18:1-33.
 12. Widdicombe JG. Reflexes from the upper respiratory tract. In: Cherniak NS, Widdicombe JG, eds. Handbook of Physiology, 3.The Respiratory System. Vol II. American Physiological Society, 1986;363-394.
 13. Belvisi MG. Overview of the innervation of the lung.Curr Opin Pharmacol 2002;2:211-215.
 14. Canning BJ, Fischer A. Neural regulation of airway smooth muscle tone.Respir Physiol 2001;125:113-127.
 15. Karaturan N. İnce ve kalın vagal afferentlerin solunum tipine ve CO₂'e karşı oluşan solunumsal cevaba etkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Doktora Tezi, 1991.
 16. Widdicombe JG. Neurohumoral mechanisms in obstructive airways disease. In: Nicholas JG London Franklin, eds Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. 1993;33-47.
 17. Güner İ, Şahin G. The effects of laryngeal afferent stimulation on the respiratory regulation. Eur Respir J 1999;14(Suppl 30): 225s.
 18. Şahin G. Pulmoner ve Bronşial C-lifleri (Panel raporu). Solunum düzenlenmesi ile ilgili reseptörler ve etki mekanizmaları. Solunum 1994;18:694-703.
 19. Widdicombe J. Airway receptors.Respir Physiol 2001;125: 3-15.
 20. Şahin G, Webber S E, Widdicombe J G. Lung and cardiac reflex actions on the tracheal vasculature in the anaesthetized dogs. J Physiol 1987;387:47-57
 21. Cutz E , Jackson A. Neuroepithelial bodies as airway oxygen sensor. Respir Physiol 1999,115:201-214.
 22. Şahin G, Oruç T, Karaturan N, ve ark. The effects of hypoxic stimulation of neuroepithelial bodiesant the resultant changes in pulmonary arterial blood pressure and serotonin level. Eur Respir J 1992;5(suppl 15):1518-1519.
 23. Karaturan Yelmen N, Şahin G, Oruç T, Hacibekiroğlu M. Hypoxic initiation of pulmonary hypertension is mediated by serotonin secretion from neuroepithelial bodies in chemodenerated dogs. Chinese J Physiol 2003;46:27-33.
 24. Şahin G, Oruç T, Karaturan N, ve ark. The effects of anemic hypoxia and cigarette smoke inhalation on the serotonin levels and pulmonary arterial pressure in peripheral chemoreceptor-denervated dogs. Eur Respir J. 1993;6:(suppl 17):1895.
 25. Şahin G, Oruç T, Terzioğlu M, Karaturan N. The effects of NEB stimulation by hypoxia on respiratory pattern in the pheripheral chemodenerated dogs. Eur Respir J 1991;4(suppl 14):210s.
 26. Mazzone SB, Canning BJ. Central nervous system control of the airways: pharmacological implications.Curr Opin Pharmacol 2002;2:220-228.
 27. Jordan D. Central nervous pathways and control of the airways. Respir Physiol 2001;125:67-81.
 28. Ezure K, Tanaka I, Miyazaki M. Electrophysiological and pharmacological analysis of synaptic inputs to pulmonary rapidly adapting receptor relay neurons in the rat.Exp Brain Res 1999;128:471-480.
 29. Ezure K, Tanaka I, Miyazaki M. Pontine projections of pulmonary slowly adapting receptor relay neurons in the cat.Neuroreport 1998;9:411-414.
 30. Okada Y, Chen Z, Kuwana S. Cytoarchitecture of central chemoreceptors in the mammalian ventral medulla. Respir Physiol 2001;129:13-23.
 31. Lahiri S, Forster RE. CO₂/H⁺ sensing: peripheral and central chemoreception. Int J Biochem Cell Biol 2003;35:1413-1435.
 32. Ballantyne D, Scheid P. Central chemosensitivity of respiration: a brief over view. Respir Physiol 2001;129:5-12.
 33. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes... physiology and clinical implications. Acta Physiol Scand 2003;177:377-384.
 34. Çakar L, Terzioğlu M. The response of the chemosensitive areas of the cat to the breathing of hypercapnic gas mixture. Bull Europ Physiopath Resp 1976;12:224-225.
 35. Şahin G, Oruç T, Şimşek G, Güner İ. The effect of central and peripheral administration of acetylcholine and epinephrine on respiration. Indian J Physiol Pharmacol 1998;42:20-24.
 36. Şahin G, Terzioğlu M. The influence of chronic hypoxia on erythrocytic 2,3- diphosphoglycerate and the sensitivity of peripheral chemoreceptors of rabbits. Bull Europ Physiopath Resp 1986;22:17 s.
 37. Eyzaguirre C, Abudura V. Carotid body glomus cells: chemical

- secretion and transmission (modulation ?) across cell-nerve ending junctions. *Respir Physiol* 1999;115:135-149.
38. Donnelly DF. Developmental aspects of oxygen sensing by the carotid body. *J Appl Physiol* 2000;88:2296-2301.
39. Prabhakar NR. Oxygen sensing by the carotid body chemoreceptors. *J Appl Physiol* 2000;88:2287-2295.
40. Lahiri S. Historical perspectives of cellular oxygen sensing and responses to hypoxia. *J Appl Physiol* 2000;88:1467-1473.
41. Chen J, Dinger B, Fidone SJ. c AMP production in rabbit carotid body: role of adenosine. *J Appl Physiol* 1997;82:1771-1775.
42. Şahin G, Çakar L, Terzioğlu M. The response to hypercapnia and hypercapnic-hypoxia of the central and peripheral respiratory control mechanisms of polycythemic rabbits. *Bull Eur Physiopath Resp* 1986;22:17 s.
43. Oruç T, Terzioğlu M, Şahin G, Dursun Ş. The response of the central respiratory control mechanisms to hyperoxia and hypoxia. *Bull Eur Physiopath Resp* 1982;18:439-447.
44. Oruç T, Terzioğlu M. The sensitivity to hypoxia of peripheral and central respiratory control mechanisms under normo and hypothermic conditions. *Bull Eur Physiopath Resp* 1979;15: 1117-1128.
45. Oruç T, Terzioğlu M, Şahin G, Dursun Ş. The response of respiratory control mechanisms of the anesthetized dog to the breathing of pure oxygen and hypoxic gas mixtures. *Bull Eur Physiopath Resp* 1980;16:217-218.
46. Şahin G, Terzioğlu M. The influence of chronic hypoxia on erythrocytic 2,3 diphosphoglycerate and the sensitivity of peripheral chemoreceptors of rabbits. *Cerrahpaşa Medical Faculty Review* 1985;4:46-56.
47. Guner I, Yelmen N, Sahin G, Oruc T. The effect of intracerebroventricular dopamine administration on the respiratory response to hypoxia. *Tohoku J Exp Med* 2002;196:219-230.
48. Oruç T, Çakar L, Terzioğlu M, ve ark. Beyin sapının hipoksik ve hiperoksik kanla yapay perfüzyonda soluk hacmi ve soluk frekansında meydana gelen değişiklikler. *Solunum* 1987;10: 266-275.
49. Long WQ, Gesbrecht GG, Anthonen NR. Ventilatory response to moderate hypoxia in awake chemodenervated cats. *J Appl Physiol* 1993;74:805-810
50. Vizek M, Pickeet CK, Weil JV. Biphasic ventilatory response of adult cats to sustained hypoxia has central origin. *J Appl Physiol* 1987;63:1658-1664.
51. Karaturan Yelmen N. Akut başlangıçlı, uzun süreli orta dereceli hipoksida oluşan solunumsal depresyon ve olası nedenleri. *Solunum* 2001;3:130-135.
52. Karaturan Yelmen N. Anestezi verilmiş tavşanlara intraserebroventriküler GABA verilmesinin hipoksik solunum cevabına etkisi. *Solunum* 2003;5:73-80.
53. Karaturan N, Turgut G, Şahin G, Oruç T. Uzun süreli izokapnik modere hipoksiye solunum kontrol mekanizmalarının cevabı. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 1996;24:244 -249.