

BAZI KİMYASAL MADDELERLE LARİNGEAL RESEPTÖRLERİN UYARILMALARININ SOLUNUM DÜZENLENMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

İbrahim GÜNER*
Gülderen ŞAHİN*

ÖZET

Deneylerimiz Na-Pentobarbital ile anesteziye edilmiş köpeklerle süperior laringeal arter aracılığı ile adenzin, serotonin ve dopamin injekte edildiğinde solunum parametreleri (soluk hacmi; VT. mL, soluk frekansı; f/dk, solunum dakika hacmi; VE.mL/dk, diyafragmanın EMG kayıtlarından inspirasyon süresi; Tİ.mm/sn, ekspirasyon süresi; TE.mm/sn), trakeal kas tonusu (Pt.mmHg) ve sistemik arterial kan basıncı (AB.mmHg)'nda gözlenen cevaplar ve aralarındaki ilişki belirlendi.

Adenzin VT'de anlamlı bir artışa neden olurken, f'yi anlamlı olarak azalttı. VE, Tİ, TE ve AB'de anlamsız artışlar oluşurken, Pt anlamlı olarak arttı. Süperior laringeal sinir (SLN)'lerin bilateral olarak kesilmesinden sonra adenzin'e verilen cevaplar tamamen ortadan kalktı.

Serotonin injeksiyonunda VT ve VE anlamlı olarak arttı, f'de ise anlamsız bir azalma görüldü. Tİ'de anlamsız bir azalma oluşurken TE ve Pt anlamsız olarak arttı. AB'de ise anlamlı bir azalma meydana geldi. SLN'lerin kesilmesinden sonra solunumsal parametrelerde ve AB'de gözlenen cevaplar ortadan kalkarken, Pt'nin cevabı devam etti. SLN ile birlikte RLN (rekürrent laringeal sinir)'lerin kesilmesinden sonra bu cevap ta engellendi.

Dopamin injeksiyonu VT'de anlamlı bir artışa, f'de anlamsız bir azalmaya sebep oldu. VE ve TE'de anlamsız artışlar oluştururken, Tİ'yi anlamsız olarak azalttı. Tt'de anlamlı bir artış, AB'de anlamlı bir azalma

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Yazışma Adresi:

Dr. İbrahim Güner İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL Tel:
(0212) 586 15 23

Bu çalışma xxv. TÜSAD kongresinde sunulmuştur.
5-9 Haziran 1999, İstanbul

oluşturdu. SLN'lerin kesilmesi VT, VE ve TE'de gözlenen cevapları engellerken, f ve Tİ'nin cevapları devam etti. SLN+RLN'lerin kesilmesinden sonra f'de gözlenen cevap da ortadan kalktı. Pt ve AB'de gözlenen cevaplar SLN kesilmesinden sonra benzer yönde fakat anlamsız olarak devam etti. SLN+RLN'lerin kesilmesi bu cevapları etkilemedi.

Sonuç olarak bulgularımız larinks'te lokalize olan reseptörlerin non-nöral maddelere duyarlı oldukları ve bu reseptörlerden kalkan impulsların solunum tipini değiştirebildiklerini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Laringeal reseptörler, solunumun düzenlenmesi, adenzin, serotonin, dopamin.

SUMMARY

EFFECT OF LARYNGEAL RECEPTORS STIMULATION BY CHEMICAL SUBSTANCES ON RESPIRATORY REGULATION

Experiment were performed on adult dogs. Anesthesia was induced by Na-pentobarbital iv. The purpose of this study was to investigate the effects of adenosine, serotonine and dopamine by injecting them directly into superior laryngeal artery on the respiratory parameters (tidal volume; VT.mL, respiratory frequency; f/min, respiratory minute volume; VE.mL/dk, from the action potentials of diaphragm were calculated inspiratory; Tİ.mm/sec and expiratory; TE.mm/sec durations), intraluminal tracheal pressure (Pt.mmHg) and systemic arterial pressure (BP.mmHg) and relationship between these parameters were studied.

Adenosine a significant increase in VT, while producing a significant increase in f. VE, Tİ, TE and BP increased nonsignificantly. A significant increase in Pt was observed. After cutting the SLN's, respiratory, Pt and BP responses disappeared completely.

After injection of serotonin into laryngeal artery, significant increases in VT and VE were observed. Serotonine caused nonsignificant decreases in f and Tİ, while producing nonsignificant increases TE and Pt. A significant decrease in BP showed. After cutting the SLN the responses of respiratory parameters and BP totally diappeared. But in Pt response persisted. After cutting SLN +RLN the Pt response to serotonine injection disappeared.

Injection of dopamine caused a significant increase in VT and a nonsignificant decrease in f. While causing nonsignificant increases in VE and TE, produced a nonsignificant decrease in Tİ. Also a significant increase in Pt and a significant decrease in BP was observed.

After bilateral section of the SLN's, responses observed in VT, VE and TE disappeared completely, but responses observed in f and Tİ were not affected. Responses of Pt and BP were in similar direction, but these responses was statistically nonsignificant. After cutting SLN+RLN, response observed in f totally disappeared. Responses of Pt and BP were not affected.

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

Key words: Laryngeal receptors, respiratory regulation, adenosine, serotonin, dopamine.

GİRİŞ

Larinks epitelinde ve epitel altında sinir sonlanmalarının çeşitli tipleri histolojik olarak tanımlanmıştır (28). Laringeal reseptörler işleyiş mekanizmaları dikkate alınarak solunumu düzenleyenler ve solunumu düzenlemeyenler olarak iki gruba ayrılmışlardır. Solunumu düzenleyen reseptörler ise inspirasyonu düzenleyenler ve ekspirasyonu düzenleyenler olarak sınıflandırılmıştır (24). Laringeal mukozada bulunan serbest sinir pleksüsleri liflerini çoğunlukla SLN yoluyla iletirken, az bir kısımda RLN yoluyla iletmektedirler (22). Ayrıca bu sinirlerin ve dolayısıyla da laringeal reseptörlerin solunum merkezlerindeki nöronlarla sinaps yaptıkları bildirilmektedir (1,2,15). Solunum merkezlerindeki bu nöronların, laringeal afferent stimülasyon ile uyarılmalarında solunumsal değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir (3,4,7,9).

Biz de çalışmamızda laringeal afferentlerin adenosin, serotonin ve dopamin ile uyarılmalarının, solunum parametrelerinde oluşturdukları değişimleri incelemek ve afferent impulsların solunum regülasyonu üzerindeki etkilerini belirlemek istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deneilerimizde ortalama ağırlıkları 21 ± 2 kg olan, Na-Pentobarbital (30mg/kg iv) ile anesteziye edilmiş her iki cinsten 13 köpek kullanıldı.

Ameliyat sırasında sağ femoral arter ve ven kanüle edildi. Servikal trakeostomiden sonra trakeal kanül yerleştirildi. Larinks'in sağ tarafında süperior laringeal artere kateter takıldı. Diyafragmadan EMG kaydı yapabilmek amacıyla karın bölgesi sağ tarafta kostalar hizasında açıldı ve diyafragma iğne elektrod yerleştirildi. İntralüminal trakeal basınçtaki değişimleri gözlemek amacıyla ince cidarlı bir balon trakeaya sokuldu. Balonun içine 3-5 mL serum fizyolojik

doldurularak 5-10 mmHg'lık başlangıç basıncı oluşturuldu. İntralüminal trakeal basınç (Pt.mmHg), femoral arterden sistemik arterial kan basıncı (AB.mmHg), solunum parametreleri (soluk hacmi; VT.mL, soluk frekansı; f/dk) ve diyafragmadan EMG poligrafta kaydedildi. EMG kayıtlarında voley süresi, inspirasyon (Tİ.mm/sn) ve voley interval süresi, ekspirasyon süreleri (TE.mm/sn) olarak ölçüldü. Ayrıca soluk frekansı ve soluk hacmi değerlerinden solunum dakika hacmi (VE.mL/dk) hesaplandı. Her köpeğe deney öncesi 500 Ü/kg heparin verildi. Daha sonra laringeal reseptörler aşağıda belirtilen uygun dozlardaki uyarıların, süperior laringeal artere verilmesiyle uyarıldı ve belirtilen parametrelerdeki değişiklikler saptandı. Laringeal reseptörlerin uygun uyarılar ile uyarılmasından sonra, önce larinks'in afferent innervasyonunu sağlayan SLN'ler bilateral olarak kesildi ve deney prosedürü tekrarlandı. Daha sonra motor innervasyonu sağlayan RLN'ler de kesilerek aynı deney prosedürü tekrar edildi.

Deney sonuçlarımızda uyarın enjeksiyonundan önce ve enjeksiyon sonunda elde edilen bulgular arasındaki farkın % değişimleri hesaplandı. Belirtilen maddelerin enjeksiyonunda, belirtilen parametrelerde elde edilen değerlerin, enjeksiyondan önceki değere göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterip göstermediği "küçük eşlendirilmiş dizilerde t testi" ile hesaplandı. Kontrol grup (SLN+RLN intakt) ile, SLN ve SLN+RLN'ler kesik gruplarda aynı uyarılara verilen cevaplar arasındaki anlamlılık "student t testi" ile analiz edildi.

Çalışmada kullanılan maddeler ve uyardıkları reseptörler:

Adenosin	2.5-5µg/kg	A ₁ , A _{2B} , A ₃ reseptörleri
Serotonin	5-10µg/kg	5-HT _{2A} reseptörleri
Dopamin	2.5-5µg/kg	DA ₁ , DA ₂ reseptörleri

BULGULAR

Adenosin'in etkileri; Laringeal reseptörlerin adenosin ile uyarılmasında VT'de anlamlı bir artış ($p < 0.01$) meydana gelirken, f'de anlamlı bir azalma ($p < 0.001$) oluştu. VE, Tİ, ve TE'de gözlenen artışlar anlamsız bulundu. Pt anlamlı olarak artarken ($p < 0.01$), AB'de anlamsız bir artış gözlemlendi. SLN'lerin bilateral olarak kesilmesinden sonra adenosine verilen cevaplar tamamen ortadan kalkarak, yerine f'de anlamsız bir

artış, VT, VE, T_i, TE, Pt ve AB'de anlamsız azalmalar meydana geldi. SLN+RLN'lerin kesilmesi benzer yönde cevaplar oluştururken VT'de gözlenen azalma anlamlı (p<0.05) bulundu. Kontrol grup ile SLN'ler kesik grup arasında yapılan karşılaştırmada VT (p<0.001), VE (p<0.05), f (p<0.01), Pt (p<0.05) ve AB (p<0.05)'de oluşan cevaplar arasındaki fark anlamlı bulundu. Kontrol grup ile SLN+RLN'ler kesik gruplar arasında yapılan karşılaştırmada VT (p<0.001), f (p<0.001), VE (p<0.05) ve AB (p<0.01)'de gözlenen cevaplar arasındaki fark anlamlı bulundu (Tablo I-a,b).

Tablo I-a: Belirtilen deney gruplarında adenozin ve serotonin'in süperior laringeal arterial injeksiyonunun soluk frekansı (f), soluk hacmi (VT) ve solunum dakika hacmi(VE) üzerine etkileri (M±SE).

Uyarıcı Deneysel Grup	n	T _i (mm/sn)		TE(mm/sn)		P(mmHg)				
		K	% Değişim	K	% Değişim	K	% Değişim			
A D N T	İntakt	24	15.4±0.9	-5.1±1.2	21	417.1±23.1	+6.8±2.0	18	6128.1±496.3	+2.2±1.2
	SLN kesik	6	12.7±1.3	+4.6±3.6	6	378.9±50.0	-17.6±10.2	5	4653.5±700.5	-14.1±11.8
	SLN+RLN kesik	7	12.0±1.8	+4.6±2.2	7	487.1±37.5	-9.4±3.2	7	5474.5±314.6	-4.8±1.9
B D N T	İntakt	14	16.1±1.1	-0.4±0.8	13	409.1±24.0	+6.7±1.4	17	6559.6±589.2	+7.3±1.8
	SLN kesik	7	16.2±2.9	+1.5±2.9	7	418.3±37.4	-7.3±3.8	5	6527.1±1015.9	-5.5±5.2
	SLN+RLN kesik	5	12.4±1.9	+3.9±2.1	5	461.8±49.0	-2.5±2.0	8	5352.1±209.5	+1.2±2.5

n: Deney sayısı, K: İnjeksiyondan önceki değer.

*: İnjeksiyon 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 anlamlılığını göstermektedir.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001,
/ † ‡

Tablo I-b: Belirtilen deney gruplarında adenozin ve serotonin'in süperior laringeal arterial injeksiyonunun inspirasyon süresi (T_i), ekspirasyon süresi (T_e), intralüminal trakeal basınç (P_t) ve sitemik arterial kan basıncı (AB) üzerine etkileri (M±SE).

Uyarıcı Deneysel Grup	n	T _i (mm/sn)		T _e (mm/sn)		P _t (mmHg)		AB (mmHg)					
		K	% Değişim	K	% Değişim	K	% Değişim	K	% Değişim				
A D N T	İntakt	18	0.8±0.0	+9.6±4.1	18	3.2±0.2	+9.3±7.4	24	6.4±0.5	+10.4±2.9	16	146.3±5.8	+2.3±1.1
	SLN kesik	5	1.1±0.2	-7.2±2.7	5	3.4±0.5	-1.6±5.0	6	5.8±1.2	-5.5±5.5	5	126.5±3.1	-4.2±4.2
	SLN+RLN kesik	7	1.0±0.1	-1.5±2.8	7	4.4±0.5	-5.2±2.2	7	7.0±0.7	-0.8±0.8	7	140.1±2.8	-7.4±3.4
B D N T	İntakt	12	0.7±0.0	-4.3±4.1	12	3.0±0.2	+1.7±1.0	15	6.5±0.6	+57.1±37.9	9	143.3±6.7	-8.4±3.5
	SLN kesik	5	0.9±0.1	-1.8±2.9	5	3.1±0.6	-3.5±3.4	7	6.0±1.3	+34.3±27.3	5	24.7±2.1	-2.3±2.3
	SLN+RLN kesik	5	1.0±0.1	-1.4±5.0	5	4.2±0.5	-2.5±1.8	5	7.1±1.0	0.0±0.0	5	134.9±2.8	-4.8±3.0

n: Deney sayısı, K: İnjeksiyondan önceki değer.
*: İnjeksiyon 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 anlamlılığını göstermektedir.

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

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001,
Δ Δ Δ

Serotonin (5-HT)'in etkileri; Süperior laringeal arterden serotonin injeksiyonunda VT (p<0.001) ve VE (p<0.01)'de anlamlı artışlar meydana gelirken, f'de anlamsız bir azalma oluştu. Serotonin T_i'de anlamsız bir azalma oluştururken, TE'de gözlenen artış anlamsız bulundu. Pt anlamsız olarak artarken, AB'de anlamlı bir azalma (p<0.05) gözlemlendi. SLN'lerin kesilmesinden sonra solunumsal parametrelerde gözlenen cevaplar tamamen ortadan kalktı. Pt'de kontrol grupta olduğu gibi yine anlamsız bir artış meydana gelirken, AB'de az ve anlamsız bir azalma oluştu. Larinks'in afferent innervasyonunun yanında motor innervasyonunun da engellenmesi (SLN+RLN), Pt'de gözlenen anlamsız artışı tamamen ortadan kaldırırken, diğer parametrelerde SLN'lerin kesilmesinden sonra gözlenen cevaplara benzer yönde cevaplar oluştu. Kontrol grup ile SLN'ler kesik gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında VT (p<0.001) ve VE (p<0.01)'de gözlenen cevaplar arasındaki fark anlamlı bulundu. Kontrol grup ile SLN+RLN'ler kesik gruplar arasında yapılan karşılaştırmada VT (p<0.01), f (p<0.05) ve TE (p<0.05)'de gözlenen cevaplar anlamlı bulundu (Tablo I-a,b).

Dopamin'in etkileri; Dopamin injeksiyonu, VT'de anlamlı bir artış (p<0.05) oluştururken, f'de anlamsız bir azalmaya neden oldu. VE ve TE'de anlamsız artışlar gözlenirken, T_i'nin anlamsız olarak azaldığı saptandı. Dopamin Pt'de anlamlı bir artışa (p<0.001) neden olurken, AB'yi anlamlı olarak azalttı (p<0.05). SLN'lerin kesilmesinden sonra VT ve VE'de gözlenen cevaplar tamamen ortadan kalkarak yerine anlamsız azalmalar oluştu. f ve T_i'de gözlenen cevaplar SLN'lerin kesilmesinden etkilenmezken, TE'nin cevabı ortadan kalktı. SLN+RLN'lerin kesilmesinden sonra f'de gözlenen azalma ortadan kalkarak yerine anlamlı bir artış oluştu (p<0.01). SLN+RLN'lerin kesilmesi VT (p<0.01), VE (p<0.05) ve TE (p<0.05)'de anlamlı azalmalara neden olurken, T_i'de yine anlamsız bir azalma oluşturdu. SLN'lerin kesilmesinden sonra Pt ve AB'de kontrol gruptaki cevaplara benzer yönde ancak anlamsız cevaplar meydana geldi.

Kontrol grup ile SLN'ler kesik grup arasında yapılan karşılaştırmada anlamlılık bulunmazken, kontrol grup ile SLN+RLN'ler kesik gruplar arasında yapılan karşılaştırmada VT ($p<0.001$), f ($p<0.01$) ve VE ($p<0.05$)'de gözlenen cevaplar arasındaki fark anlamlı bulundu. Ayrıca SLN'ler kesik grup ile SLN+RLN'ler kesik gruplar arasında yapılan karşılaştırmada f ve TE'nin cevapları anlamlı ($p<0.05$) bulundu (Tablo II-a,b).

Tablo II-a: Belirtilen deney gruplarında adenozin ve serotonin'in süperior laringeal arterial injeksiyonunun soluk frekansı (f), soluk hacmi (V_T) ve solunum dakika hacmi (V_E) üzerine etkileri ($M \pm SE$).

Uyarıcı Deneysel Grup	n	T _i (mm/sn)		n	TE(mm/sn)		n	P _i (mmHg)		
		K	% Değişim		K	% Değişim		K	% Değişim	
DOPAMİN	İntakt	19	15.1±1.0	-1.0±1.6	15	389.5±24.2	+5.8±2.1	15	6024.5±670.4	+4.7±2.6
	SLN kesik	5	15.0±0.3	-1.0±0.6	5	349.7±62.8	-1.0±7.9	5	5280.6±960.0	-1.8±8.3
	SLN+RLN kesik	9	11.6±1.3	+6.0±1.7	9	485.5±28.8	-11.0±2.9	9	5373.1±271.8	-5.9±2.5

n: Deney sayısı, K: İnjesiyondan önceki değer.

*: İnjesiyon 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 anlamlılığını göstermektedir.

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

*	**	***
/ $p<0.05$,	† $p<0.01$,	‡ $p<0.001$,
Δ	ΔΔ	ΔΔΔ

Tablo II-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 (AB) üzerine etkileri ($M \pm SE$).

Uyarıcı Deneysel Grup	n	T _i (mm/sn)		n	T _e (mm/sn)		n	P _t (mmHg)		n	AB (mmHg)		
		K	% Değişim		K	% Değişim		K	% Değişim		K	% Değişim	
DOPAMİN	İntakt	15	1.0±0.1	-0.6±5.2	15	3.1±0.3	+3.3±3.8	19	6.7±0.6	+16.3±4.3	10	145.9±5.4	-9.0±3.2
	SLN kesik	5	1.5±0.0	-1.0±0.3	5	2.5±0.0	+0.1±0.9	5	6.5±1.7	+18.9±8.4	5	128.0±4.6	-4.9±2.5
	SLN+RLN kesik	9	1.0±0.0	-3.9±2.8	9	4.4±0.3	-4.0±1.4	9	7.1±0.5	+8.0±5.0	9	135.7±3.7	-5.7±2.6

n: Deney sayısı, K: İnjesiyondan önceki değer.

*: İnjesiyon 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 anlamlılığını göstermektedir.

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

*	**	***
/ $p<0.05$,	† $p<0.01$,	‡ $p<0.001$,
Δ	ΔΔ	ΔΔΔ

TARTIŞMA

Deney hayvanlarına süperior laringeal arter aracılığı ile adenozin verilmesinde T_i ve TE'nin anlamsız olarak artması f'de anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Tavşanlara adenozin anoloğu (PIA) verilmesinin solunum hızını önemli derecede azalttığı bildirilmektedir (18). Bu bulgu bizim f'de gözlediğimiz azalma ile uygunluk göstermektedir. Adenozin uygulanmasında VT'de oluşturduğu artışın, madde injeksiyonunu takiben ortaya çıkması, adenozin'in sistemik dolaşıma geçerek, karotid cisimciğini ya da diğer ilgili reseptörleri uyarması ile oluşan bir cevap olmadığını göstermektedir (16,21). Nitekim SLN'lerin kesilmesinden sonra VT ve f'deki cevapların kalkarak ters yönde oluşması, adenozone verilen cevabın direkt laringeal afferent impulsların etkisi ile oluştuğunu göstermektedir. Bu bulgumuz SLN'lerin uyarılmasında oluşan apnö ve hipovantilasyona ters bir cevap gibi görülmektedir (5,13,20). Ancak ipsilateral nukleus traktus solitarius (NTS)'deki solunumsal nöronların çoğunda, SLN stimülasyonunu ile eksite edici post sinaptik potansiyel (EPSP) oluştuğu ve bu nöronların aktivasyonlarının inspirasyonu arttırdıkları da ileri sürülmektedir (6). Bulgularımızda adenozin'in trakeal kas tonusunda oluşturduğu anlamlı artışın, SLN'lerin kesilmesinden sonra oluşmaması, larinkste adenozone duyarlı reseptörlerin bulunduğunu, cevapların SLN ile iletilen refleks bir mekanizma ile oluştuğunu göstermektedir. Nitekim adenozin astmatik insanlarda hem in vivo hem de in vitro koşullarda A1, A2B ve A3 reseptör alt tipleri aracılığı ile bronkokonstriksiyon oluşturduğu bildirilmiştir (17). Ayrıca, A1 reseptör agonisti (R-PIA)'nin deney hayvanlarının trakeal halkalarında kasılma oluşturduğu ve bu kasılmadan 5-HT'nin sorumlu olduğu bildirilmektedir (14). Adenozin injeksiyonunda kan basıncında az bir artış meydana gelmiş ve bu cevap SLN'lerin kesilmesinden sonra engellenmiştir. SLN'lerin kesilmesinden sonra cevabın devam etmemesi kan basıncında gözlenen artışın, laringeal sempatiklerin uyarılmasıyla gerçekleşen bir cevap olmadığını göstermektedir. Çünkü SLN'ler çoğunlukla parasempatik lif içerirler (23). O nedenle reseptör tipine bağlı bir artış

olabilir. Larinkste hangi tip reseptörlerin lokalize olduğu bilinmemektedir.

Deney hayvanlarına serotonin verilmesinde VT'de anlamlı bir hiperventilasyon meydana gelmiştir. Özellikle VT'de oluşan bu artışa bağlı olarak VE'de de anlamlı bir artışın olduğu belirlenmiştir. T1'de gözlenen anlamsız azalma ve TE'de oluşan anlamsız artış sonucunda f'de anlamsız bir azalma gözlenmiştir. Larinkste bir çok afferent sinir sonlanmaları bulunmaktadır (11,12). SLN afferentlerinin uyarılmasının solunumu kısa bir süre için inhibe ettiği biliniyorsa da, yine NTS'deki solunumsal nöronların bazılarının uyarılmasıyla inspirasyonunun aktive olduğu bildirilmektedir (6). Serotonin injeksiyonuyla solunumda gözlediğimiz artış, serotonin'in sistemik dolaşıma geçerek kemoreseptörleri ya da trakeobronşial reseptörleri uyarması ve bu reseptörlerden kalkan fasilitatör impulsların solunumu uyarmasıyla gerçekleşmiş olamaz (10). Çünkü SLN'ler kesildikten sonra VT'de gözlenen cevap tamamen ortadan kalkmıştır. Bu nedenle oluşan cevap laringeal afferentlerin serotonin ile uyarılması sonucu gerçekleşmiştir. Serotonin injeksiyonundan sonra anlamsız bir trakeal konstriksiyon meydana gelmiştir. Bilindiği gibi serotonin çeşitli hayvan türlerinde allerjik hava yolunu daraltan önemli bir maddedir. Serotonin sıçanlarda 5-HT_{2A} reseptörlerini uyararak izole trakeal halkalarda konstriksiyonlara neden olmaktadır (25). Bu konstriksiyona Ca⁺⁺ kaynakları ve protein kinaz-C (PKC)'nin neden olduğu belirlenmiştir (27). Çalışmamızda gözlediğimiz trakeal konstriksiyon SLN'in kesilmesinden sonra azalmakla birlikte devam etmiştir. Ancak bu cevabın SLN+RLN'lerin kesilmesinden sonra ortadan kalkması serotonin injeksiyonu ile Pt'de oluşan cevaplarda santral impulsların da etkili olabileceğini düşündürmektedir. Serotonin AB'de anlamlı bir azalma oluşturmuştur. Bu azalma büyük ihtimalle afferent sinir sonlanmalarının uyarılmasına bağlıdır. Çünkü SLN'lerin kesilmesinden sonra anlamlı vazodilatasyon oldukça azalmıştır. Dolayısıyla bu cevap serotonin'in sistemik dolaşıma karışıp kalp ve akciğer afferentlerini uyararak Bezold-Jarisch refleksi yoluyla kan basıncında düşüşe neden olmuş olamaz. Nitekim serotonin, damar düz kaslarındaki 5-HT₁ ve /veya 5-HT_{2A} reseptörlerini aktive ederek direkt bir etkiyle damar düz kaslarında kasılma oluştururken, kısmen damar endotelinden 5-HT₁ benzeri reseptör aracılığı ile EDRF (nitrik oksit) salıvermesine bağlı olarak vazodilatasyon da oluşturmaktadır (10).

Periferde bazı damar yataklarındaki düz kaslarda, gastrointestinal düz kaslarda ve adrenerjik (sempatik) sinir uçlarında dopaminergik reseptörlerin bulunduğu bildirilmektedir. Periferdeki dopamin reseptörleri DA1

ve DA₂, düz kaslarda bulunanlar DA₁, adrenerjik sinir uçlarında bulunanlar ise DA₂ tiptedirler (10). Dopamin injeksiyonunda f'de anlamsız bir azalma oluşurken, VT'de anlamlı bir artış gözlenmiştir. Dopamin anlamlı bir trakeal konstriksiyon meydana getirirken sistemik arterial kan basıncında anlamlı bir azalma oluşturmuştur. Woodson ve arkadaşları (29), hipoksi ve isoproterenol'ün karotid cisimciklerini uyararak apnö süresini azalttığını, bununla beraber dopamin'in karotid kimoreseptörlerini inhibe ederek anlamsız değişikliklere sebep olduğunu bildirmişlerdir. Uzamış apnö ve kemoreseptör stimülasyonundan sonra hipotansiyon ve bradikardi gözlenmiş, laringeal kemorefleksin kardiovasküler komponentinin, laringeal kemostimülasyona direkt bir yanıtından ziyade kan gaz konsantrasyonunda oluşan değişiklikler sonucunda olduğu açıklanmıştır. Ayrıca anesteziye köpeklerde intravenöz infüzyonla verilen dopamin'in (4-12 µg.kg/dk) kan basıncını arttırdığı, solunum hızı ve akışını azalttığı bildirilmektedir veya daha yüksek oranda infüzyon yapılmasında ise intralüminal basıncın azar azar arttığı ve infüzyonun sonunda düzeldiği açıklanmıştır (21). Bizim bulgularımızda VT'e gözlediğimiz artış SLN'lerin kesilmesinden sonra ortadan kalkarken, oluşan trakeal konstriksiyon etkilenmemiştir. Ancak SLN+RLN kesilmesinden sonra azalmıştır. Bu nedenle VT'de gözlenen artışı oluşan trakeal konstriksiyona bağlayamayız. Cevabın, larinkste dopamin'e duyarlı reseptörlerden giden impulslarla oluştuğunu düşünebiliriz. İlginç olan SLN'lerin kesilmesi f'yi etkilemezken, efferent innervasyonun engellenmesinden sonra f'nin anlamlı olarak artmasıdır. Bu cevabın özellikle ekspirasyon süresindeki anlamlı azalma sonucunda oluştuğunu düşünmekteyiz. Kan basıncında gözlenen anlamlı azalma SLN'lerin kesilmesinden sonra azalmakla beraber, tamamen ortadan kalkmaması sistemik faktörlerinde etkili olduklarını düşündürmektedir. Sonuç olarak, bulgularımız larinkste non-nöral maddelere duyarlı reseptörlerin lokalize olduklarını ve bu reseptörlerden kalkan impulsların solunum tipini değiştirebildiklerini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Barillot JC, Bianchi AL, Gogan P. Localization of synaptic inputs of central and peripheral origin on laryngeal respiratory motoneurons. *Neurosci Lett* 1984; 47: 292-296.
2. Barillot JC, Grelot L, Reddat S, Bianchi AL. Discharge patterns of laryngeal motoneurons in the cat an intracellular study. *Brain Research* 1990; 509: 99-106.

3. Bellingham MC, Lipski J, Voss MD. Synaptic inhibition of phrenic motoneurons evoked by stimulation of the superior laryngeal nerve. *Brain Research* 1989; 486: 391-395.
4. Berger AJ. Dorsal respiratory group neurons in the medulla of cat: Spinal projections, responses to lung inflation and superior laryngeal nerve stimulation. *Brain Res* 1977; 135: 231-254.
5. Boggs DF, Bartlett D Jr. Chemical specificity of a laryngeal apneic reflex in puppies. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1982; 53:455-462.
6. Dawid-Milner MS, Silva-Carvalho L, Goldsmith GE, Spyer K.M. Hypothalamic modulation of laryngeal reflexes in the anaesthetized cat: Role of the nucleus tractus solitari. *J Physiol (Lond.)* 1995; 487: 739-749.
7. Donnelly DF, Sica AL, Cohen MI, Zhang H. Dorsal medullary inspiratory neurons: Effects of superior laryngeal afferent stimulation. *Brain Research* 1989; 491:243-252.
8. Jodkowski JS, Berger AJ. Influences from laryngeal afferents on expiratory bulbospinal neurons and motoneurons. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1337-1345.
9. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 6.baskı 1993; (cilt.3):2231-2757.
10. Kirchner JA, Wyke B. Afferent discharges from laryngeal articular mechanoreceptors. *Nature* 1965; 205: 86-87.
11. Kirchner JA, Wyke BD, Conn NH. Articular reflex mechanisms in the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1965; 74: 794-769.
12. Lewis J, Bachoo M, Polosa C, Glass L. The effects of superior laryngeal nerve stimulation on the respiratory rhythm: Phase-resetting and after effects. *Brain Research* 1989; 517:44-50.
13. Matera MG, De Santis D, D'agostino B, Pallotta M, Vacca C, Cazzola M, Rossi F. Role of 5-hydroxytryptamine in mediating adenosine-induced airway contraction. *Immunopharmacology* 1995; 29:73-78.
14. Monteau R, Hilarre G. Spinal respiratory motoneurons. *Progr Neurobiol* 1991; 37: 83-144.
15. Morgan-Hughes NJ, Corris PA, Healey MD, Dark JH, McComb JM. Cardiovascular and respiratory effects of adenosine in humans after pulmonary denervation. *J Appl Physiol* 1994; 76:756-759.
16. Pauwels RA, Joos GF. Characterization of the adenosine receptors in the airways. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 1995; 329:151-160.
17. Runold M, Lagercrantz H, Fredholm BB. Ventilatory effect of an adenosine analogue in unanaesthetized rabbit pups during development. *J Appl Physiol* 1986; 61: (abst.).
18. Sasaki CT, Suzik M. Laryngeal reflex in cat, dog and man. *Arch Otolaryngol* 1976 ;102: 400-402.
19. Shme CH, Chen CJ. The effect of exogenous dopamine on canine trachea. *Chin J Physiol* 1991; 34:341-350.
20. Suzuki M, Kirchner JA, Conn NH: Sensory fibres in the recurrent laryngeal nerve. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1969; 78: 21-31.
21. Şahin G, Oruç T, Terzioğlu M. Larincial vasküler rezistans ve kas tonusu sinirsel regülasyonu. *Solunum* 14 1989; 352-360.
22. Tapan KG, Mathew OP. Influence of intralaryngeal CO₂ on the response of laryngeal afferents to upper airway negative pressure. *J Appl Physiol* 1994; 76:2720-2725.
23. Tolloczko B, Jia YL, Martin JG. Serotonin-evoked calcium transients in airway smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1995; 269 (2 Part1): L 234-L 240.
24. Watts SW, Cox DA, Johnson BG, Schoepp DD, Cohen ML. Contractile serotonin-2A receptor signal transduction in guinea pig trachea: Importance of protein kinase C and extracellular and intracellular calcium but not phosphoinositide hydrolysis. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:832-844.
25. Widdicombe JG. 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 1986; p 375.*
26. Woodson GE, Brauel G. Arterial Chemoreceptor influences on the laryngeal chemoreflex. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107 (6 Pt1): 775-782.