

## AKUT BAŞLANGIÇLI, UZUN SÜRELİ ORTA DERECELİ HİPOKSİDE OLUŞAN SOLUNUMSAL DEPRESYON VE OLASI NEDENLERİ

Nermin Karaturan YELMEN

### ÖZET

Arterial O<sub>2</sub> satürasyonunun % 70-90 olduğu akut hipoksi seviyeleri normalde solunumu stimüle eder. Ancak uzun süreli (20-30 dk) izokapnik modere hipoksi (% 13-15 O<sub>2</sub>) de solunum cevabı bifaziktir. Uzun süreli hipoksinin ilk dakikalarında solunum faaliyeti artar. Akut hipoksik solunum cevabı oluşur. Uzun süreli hipoksinin devam eden dakikalarında ise özellikle soluk hacmindeki azalmaya bağlı olarak ventilasyon azalır- Hipoksik Solunum Depresyonu oluşur. Akut hipoksik solunum cevabı periferik kimoreseptörlerin uyarılmasından kaynaklanmaktadır. Periferik kimoreseptörlerin uyarılması bütün hipoksi fazı süresince devam ederken hipoksik solunum depresyonunun oluşmasının nedeni tam olarak açıklanamamaktadır. Son yıllarda Hipoksik solunum depresyonunun santral orijinli olduğu ve yavaş nörokimyasal olaylarla meydana geldiği üzerinde durulmaktadır. Gerek bizim Anabilim Dalımızda yapılan gerekse diğer araştırmacıların yaptığı çalışmalarda, uzun süreli hipoksi sırasında beyinde adozin, dopamin ve  $\gamma$ -amino butirik asid gibi inhibitör nörotransmitterlerin ve endojen opioidler gibi nöromodülatörlerin biriktiği gösterilmiştir. Hipoksi sırasında beyinde biriken bu nörotransmitter ve nöromodülatörler uzun süreli hipoksidede gözlenen hipoksik solunum depresyonundan sorumlu tutulmaktadırlar. Hipoksi sırasında beyinde adozin miktarının arttığı bilinmektedir. Biz yaptığımız bir çalışmada hipoksik solunum depresyonu üzerine adozinin etkisini araştırdık. Bu amaçla deney hayvanlarına adozin reseptör antagonisti teofilini

\* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL.

### Yazışma adresi:

Doç.Dr. Nermin Karaturan Yelmen. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL.

Tel: 0212 586 15 23

intravenöz ve sisternal ponksiyonla santral olarak verdiğimiz zaman uzun süreli modere hipoksidede ventilasyonun ilk dakikalar içinde arttığını ve hipoksi fazı süresince yüksek kaldığını hipoksik solunum depresyonu oluşmadığını gözledik. Bizim bulgularımız hipoksi sırasında beyinde biriken adozinin hipoksik solunum depresyonunda etkili olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipoksik depresyon, Solunum regülasyonu, Karotid cisimcikler, Frenik sinir aktivitesi.

### SUMMARY

#### POSSIBLE CAUSES OF THE VENTILATORY DEPRESSION IN SUSTAINED HYPOXIA

Acute Hypoxia in the range of 70-90 % arterial saturation of O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>) is a strong respiratory stimulant. However ventilatory response to isocapnic moderate sustained hypoxia (13-15 %) is biphasic; there is an initial abrupt increase in ventilation at the onset of hypoxia (known as the acute hypoxic ventilatory response), which is then followed by a subsequent slower decline in ventilation (known as hypoxic ventilatory depression or decline). The Acute hypoxic ventilatory response arises as a reflex response to the increase in chemoreceptor discharge from the carotid body, but the origins of hypoxic ventilatory depression remains a matter for debate. It is thought to be of central origin, Ventilatory depression during and after sustained hypoxic stimulus is thought to occur because of the release of inhibitory neurotransmitters (adenosine, dopamine,  $\gamma$ -aminobutyric acid) and neuromodulators (endogenous opioids). These accumulate in the brain during hypoxia and cause ventilatory depression Adenosine concentrations in brain are increased during hypoxia. In our previous studies the respiratory response to sustained isocapnic moderate hypoxia and the role of adenosine in hypoxic depression in anesthetized cats was investigated. The hypoxic ventilatory depression that we observed in cats with intact peripheral chemoreceptors was absent in theophylline (a specific antagonist) injected group. This finding indicates that adenosine which accumulates in the brain during hypoxia inhibits the central mechanisms and prevents their response to peripheral chemoreceptor impulses.

**Key words:** Hypoxic depression, regulation of respiration, carotid bodies, phrenic nerve activity

## GİRİŞ

### **Akut Başlangıçlı Uzun Süreli Orta Dereceli Modere Hipokside Oluşan Solunumsal Depresyon ve Olası Nedenleri:**

Akut şiddetli hipokside pulmoner ventilasyonun arttığı uzun yıllardır bilinmektedir (1). Buna karşın orta dereceli (modere= $\text{PaO}_2$  40-50 torr) hipoksiyle ilgili araştırmalar daha sonraki yıllarda yoğunlaşmıştır. Bu konuyla ilgili ilk çalışmalar premature yeni doğanlarda yapılmıştır. Yeni doğanlarda yaşamın ilk haftalarında orta dereceli hipokside solunumun bifazik karakterli olduğu gösterilmiştir (2,3,4,5). Erişkinlerde ise devamlı modere hipoksinin ventilasyonu azalttığı ilk olarak Well ve Zwillich (6) tarafından gösterilmiştir.

Kagawa ve ark. (7) da devamlı hipoksili 4 kişide bifazik solunumsal cevap olduğunu ve bu cevaptan endorfinlerin sorumlu olabileceğini ileri sürmüşler ancak cevabın nedenini tam açıklayamamışlardır. Son yıllarda bizim hayvanlarda yaptığımız ve çeşitli araştırmacıların yenidoğan, erişkin insan ve hayvanlarda yaptıkları çalışmalarda  $\text{PaO}_2$  40-50 Torr seviyesinde (orta dereceli=orta dereceli hipoksi) 20-30 dakika süreli hipokside (süreklili=uzun süreli hipoksi) solunumsal cevabın bifazik olduğu kesin olarak gösterilmiştir (5,8,9,10,11). Ventilasyon modere hipoksinin ilk 4-5 dakikasında normoksideki değere göre % 75-100 kadar artar. Bu faza akut hipoksik solunum cevabı (AHSC) adı verilir. İlk 5 dakikadan sonra ventilasyon artışı yavaş yavaş düşmeye başlar ve dakika ventilasyon yeni bir steady-state oluşturur. Bu faza hipoksik solunum depresyonu (HSD = roll-off) adı verilir. Hipoksik solunum depresyonu fazında ventilasyon akut cevaptaki değere göre anlamlı olarak düşüktür. Yenidoğanlarda depresyon sırasında ventilasyon değeri hipoksi öncesi normoksik değerle karşılaştırıldığında bu değere yakın veya daha düşük olduğu görülmüştür (10,11). Erişkinlerde ise depresyon fazı sırasında ventilasyon değeri normoksik cevaptaki değerden daha yüksek bulunmaktadır (12,13) (Pik cevabın % 25-30 aşagısında). Ancak bizim erişkin anesteziye kedilerde yaptığımız deneylerde orta dereceli hipokside ventilasyonda gözlenen depresyonu başlangıç değerden düşük bulduk.(8). Her ne kadar çalışma sonuçlarına göre depresyon değerleri arasında farklılıklar gözlenirse de yapılan bütün çalışmalarda uzun süreli orta dereceli hipoksinin başlangıcından 4-5 dakika sonra solunumda depresyon meydana geldiği kesin olarak gösterilmiştir.

Depresyon, özellikle soluk hacmindeki azalmaya bağlı olarak dakika ventilasyonunu azaltmaktadır. Bu fazda, soluk frekansında anlamlı bir değişim gösterilmemiştir. Buna göre orta dereceli hipoksi inspiratuar off-switch

yada ekspirasyon süresini etkilemeden hacim outputunu etkilemektedir. Easton ve ark. (12) soluk hacminin ( $V_T$ ) azalmasıyla birlikte ortalama inspiratuar akım hızında ( $V_T/T_I$ ) azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu da inspirasyon ve ekspirasyon sürelerinde değişim olmadan soluk hacminde azalma olduğunu göstermektedir. Hipoksik depresyon, hem uyanık hem de anesteziye yeni doğan ve erişkinlerde gösterilmiştir (6,8,9,14). Buna göre hipoksik depresyonun, anestezinin genel depresif etkilerinden kaynaklanamayacağı açıktır. Bifazik solunumsal cevabın oluşumu incelenirse, Akut hipoksik solunumsal cevap (AHSC); karotid cisimciklerinin uyarılmasıyla buradan giden impulsların artmasından kaynaklanmaktadır (15,16). Bu durum karotid sinüs sinirinden potansiyel kaydıyla gösterilmiştir. AHSC fazında karotid sinüs aktivitesi yanısıra, frenik sinir aktivitesinde yükselmekte (13) ve bunlara paralel olarak ventilasyon artmaktadır.

Ancak hipoksik depresyonun oluşum nedeni henüz açıklık kazanmamıştır (13,17,18,19,20). Hipoksik solunum depresyonundan sorumlu olabilecek mekanizmaları üç grupta toplayabiliriz.

- 1 - Hipoksinin uzaması nedeniyle, Periferik kimoreseptörlerin uyarılmasında azalma veya adaptasyon olabilir.
- 2 - Karotid cisimciklerinden merkezi sinir sistemine gelen sinirsel uyarılarda bir azalma yani M.S.S'den çıkan impulslardaki azalma
- 3 - Frenik aktiviteye solunum kaslarının cevabının azalması veya akciğer mekaniğinde meydana gelebilecek olumsuz değişimler nedeniyle olabilir.

Yavru ve erişkin kedilerde yapılan çalışmalarda karotid sinüs aktivitesinin tüm hipoksi süresince değişmeden kaldığı gösterilmiştir. Her ne kadar aortik cisimciklerden ve diğer kimoreseptörlerden giden impulslar araştırılmamışsada, aortik cisimciklerden giden impulsların hipoksik ventilasyonda rollerinin çok önemli olmadığı (21) bilinmektedir. Buna göre hipoksik depresyondan karotid cisimciklerden giden impulsların sorumlu olamayacağı söylenebilir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda bifazik cevapta görülen başlangıç artışın büyüklüğünün bunu takiben gözlenen depresyonun büyüklüğünü etkilediği ve başlangıç ventilasyon artışıyla ikincil ventilasyon azalması arasında bir korelasyon olduğu belirtilmektedir (8,12,22). Ayrıca başlangıç cevabı arttıran veya azaltan ajanlar sonraki azalma cevabını da etkilemektedir. İnsanlarda akut hipoksik cevap almitrinle arttırıldığı zaman hipoksik depresyonunda daha fazla olduğu görülmüştür (22). Oysa, Dopamin veya somatostatinle periferik kimoreseptör aktivitesi azaltıldığı zaman, hipoksiye akut cevap azalırken sonraki fazda yeterli depresyon

oluşmadığı gözlenmiştir (23,24).

Hipoksik solunum depresyonu sırasında, merkezsel aktivitede azalma olup olmadığı ise, frenik aktivite üzerinden araştırılmıştır. Bilindiği gibi frenik aktivite solunum merkezlerinin aktivasyon durumunu gösterir. Frenik aktivite hipoksik depresyon sırasında azalır ve bu azalma ventilasyon azalmasıyla orantılıdır (10). Bu durum merkezsel aktivitenin azaldığını gösterir. Diğer taraftan solunum kas yorgunluğu veya akciğer mekaniğindeki olumsuz değişikliklere bağlı olarak ventilasyon azalıyorsa frenik aktiviteyle orantılı bir ventilasyon azalması beklenemez.

Solunum depresyonu sırasında; periferik kimoreseptör deşarjda değişiklik olmaması ve solunum mekaniğinde bir azalma görülmemesi, depresyondan sorumlu mekanizmanın santral sinir sisteminden kaynaklanacağını gösterir. Hipoksik depresyon sırasında karotid sinüs aktivitesi artmakta ve bu faz süresince yüksek olarak devam etmekteyken, frenik aktivite azalmaktadır. Kimoreseptör aktivitenin frenik aktiviteye çevrilmesindeki değişiklik de bu görüşü desteklemektedir (10).

Uzun süreli orta dereceli hipoksi M.S.S.'ni ne şekilde etkileyerek solunum depresyonuna neden olabilir?

- 1 - Hipoksinin genel depresif etkileri nedeniyle (25),
- 2 - Beyin kan akımını artırarak santral alkalozu neden olarak,
- 3 - Yüksek kimoreseptör deşarja rağmen herhangi bir nedenle solunum merkezlerinin duyarlılığını azaltarak

Hipoksinin M.S.S.'ne direkt etkisiyle hipoksik solunum depresyonu oluşabilir. Ancak PaO<sub>2</sub> 25 Torr seviyesinde şiddetli hipoksi nöral metabolik fonksiyonları etkilemektedir (18,25). 35 Torr'luk orta hipoksinin beyin metabolik fonksiyonlarını değiştirmediği (26) ve bu sırada arterial ve jugular venöz kan laktat konsantrasyonlarında değişiklik olmadığı belirtilmektedir (27). Bu nedenle 45-50 Torr'luk hipoksinin solunumda depresyon oluşturması olasılığı çok azalmaktadır. Ayrıca solunum depresyonu sırasında büyük inspiratuar effortlar saptanmıştır (10). Bu durumda orta dereceli hipokside yaygın merkezsel depresyondan söz edilemez.

Hipoksi serebral kan akımını artırır. Bu ise beyinde CO<sub>2</sub> ve H gibi asit metabolitlerin azalmasına neden (28,29,30) olur. Uyanık insanlarda devamlı hipoksi sırasında beyin doku PCO<sub>2</sub>'nin düşmediği, bununla beraber 15 dakikalık hipoksi sırasında arterial ve jugular venöz PCO<sub>2</sub> arasında 2 Torr'luk bir fark olduğu ve bunun arterial PO<sub>2</sub> düşmesiyle serebral kan akımının artmasından kaynaklandiğı belirtilmektedir (31). Anesteziye kedilerde ventral medulladaki ekstrasellüler sıvıda PCO<sub>2</sub> ve pH sabit tutulduğu zamanda hipoksik

depresyon oluşmaktadır (32). Uyanık insanlarda da jugular venöz PCO<sub>2</sub> ve pH sabit tutulduğunda 5 dakikalık orta dereceli hipoksiden sonra solunumda yine azalma olduğu görülmüştür (32). Diğer taraftan uzun süreli hipoksiyi takiben 5 dakikalık bir hava solunumu ve sonra tekrarlanan ikinci hipoksiye verilen cevaba bakıldığı zaman (25,33) hipoksik solunum cevabının az olduğu saptanmıştır. Bunu serebral kan akımındaki değişikliklerle açıklamak güçtür. Gerek beynin isokapnik durumu sırasında hipoksik depresyon görülmesi, gerekse hipoksiden sonra ikinci hipoksiye verilen cevabın normoksiden sonra bile az olması depresyonun beyin kan akımının değişmesi ve alkali durumuyla açıklanamayacağını göstermektedir.

Solunum depresyonu oluşturabileceği düşüşün bir başka nedeni de yüksek kimoreseptör deşarja rağmen başka nedenlerle solunum merkezlerinin duyarlılığının azalması olabilir.

İnsan ve hayvanlarda devamlı isokapnik hipokside ventilasyondaki azalma yavaş başlamakta sonra bir dengeye ulaşmaktadır. Gerçekten insanlarda 25 dakikalık hipoksiden sonra 15 dakikalık hava solunumuyla yapılan araştırmalarda bile, hipoksik duyarlılığının tam düzelmediği gösterilmiştir (33). Hipoksik depresyonun yavaş başlaması ve geç düzelmesi diğer bir deyimle hipokside zamanla ilgili değişiklikler olayın nörokimyasal mekanizmalardaki değişikliklerden kaynaklandiğını düşündürmektedir.

\*Akut devamlı hipokside görülen solunum depresyonu (34,35,36) büyük bir olasılıkla solunumsal nöron havuzuna yavaş oluşan inhibitör etkili nörontransmitterlerin salınması veya birikimiyle olabileceği gibi eksitatör maddelerin bozulması veya geri alınımıyla ilgili olabilir (37). Solunum depresyonunda etken olduğu ileri sürülen nörokimyasal maddeler: Adenosin, dopamin, GABA, endorfinler, glutamat, glutamat-GABA çifti ve serotoninidir.

Son yapılan çalışmalarda özellikle uyanık durumda insan ve hayvanlarda uzun süreli hipokside oluşan solunum depresyonundan periferik kimoreseptörlerin sorumlu olduğu belirtilmektedir (23,34,38). Uyanık kimodenerve insan ve hayvanlarda orta dereceli hipokside solunumda ventilasyonda gözlenen ne başlangıç artış ne de sonraki azalma gözlenmemekte, anesteziye periferik kimoreseptörleri sağlam veya kimodenerve durumda ise solunumsal depresyon oluşmaktadır (16,17,19,20,39,40). Periferik kimoreseptörleri intakt durumda depresyona anestezinin neden olmadığı yapılan bir çok araştırma ile gösterilmiştir. Bu durumda uyanık insan ve kedilerde hipoksik depresyondan kimoreseptörlerin sorumlu olabileceği söylenebilir. Solunumda başlangıç artışın

büyükülüğünün sonraki azalmayı etkilemesi de bunu destekler niteliktedir. Ancak anesteziye durumda kimodenervasyonun hipoksik cevabı etkilememesinin nedeni bu gün için açıklık kazanmamıştır. Belki de anestetikler hipoksi sırasında nörotransmitter veya nöromodülatör yapım ve turnoverine etki ediyor olabilirler. Buna göre uyanık ve anesteziye durumda hipoksik depresyondan farklı mekanizmaların sorumlu olduğunu söyleyebiliriz.

Uyanık durumda, periferik kimoreseptörlerden giden impulsların hipoksik depresyonda etkili oldukları, oysa anesteziye durumda periferik kimoreseptörlerden bağımsız bir mekanizmanın nörotransmitter dengeyi değiştirdiği söylenebilir. Uyanık durumda hipoksinin başında karotid cisimciklerden giden afferentler M.S.S.'de solunum nöronlarında veya onlara yakın bir yerde eksitator nörotransmitter glutamat salınımına neden olabilirler. Glutamat hipoksinin ilk dakikalarında görülen akut solunumsal cevabı oluşturur. Hipoksinin devamında glutamatın GABA'ya dönüşmesiyle bu kez GABA'nın etkisi ortaya çıkmakta ve solunumsal depresyon oluşmaktadır (41). Bilindiği gibi glutamat-GABA'nın öncüsüdür ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD) etkisiyle glutamat'tan GABA oluşmaktadır (42). Bu mekanizma uyanık durumda görülen solunumsal cevabı açıklar özelliğindedir. Çünkü uyanık kimodenerve insanlarda orta dereceli hipokside, ventilasyonda ne başlangıç artış ne de sonraki azalış görülmemektedir. Uyanık durumda; glutamat ve aspartat gibi eksitator amino asitlerle GABA gibi inhibitör amino asitlerin dengesinin değişmesi hipoksik depresyondan sorumlu olabilir. Glutamatın santral olarak verilmesi erişkin hayvanlarda (43,44) solunumda artma meydana getirirken NMDA reseptör blokeri (N-methyl-D-aspartat) ise hipoksiye solunumsal cevapta anlamlı azalmaya neden olmuştur (45). Yeni doğanlarda hipoksi sırasında Nükleus Traklus solitariusta anlamlı olarak glutamat artışı saptanmıştır (37). Glutamat konsantrasyonu hipoksinin ilk dakikalarında anlamlı olarak artmakta 5 dakikadan sonra azalmaktadır.

Uzun süreli hipokside M.S.S.'de biriktiği öne sürülen maddelerden birisi adenosindir. Biz yaptığımız bir çalışmada (8) orta dereceli anesteziye erişkin kedilerde uzun süreli modere hipokside oluşan solunum depresyonunda adenosinin etkisini araştırdık. Bu amaçla kedilere İ.V ve sisternal ponksiyonla adenosin reseptör blokeri teofilin verdik. İntravenöz ve sisternal teofilin verilen gruplarda soluk hacmi ve solunum dakika hacmi ilk dakikalar içinde anlamlı olarak arttı ve 20 dakikalık isokapnik hipoksi süresince yüksek kaldı. Buna karşın theophylline verilmeyen (kontrol) grupta 20 dakikalık isokapnik hipoksinin ilk 4-5 dakikasından sonra hipoksik

depresyon gözlemlendi. Bu bulgularımız, anesteziye durumda hipokside oluşan depresyonda adenosinin etkili olduğunu göstermektedir. İntravenöz olarak teofilin verilen grupta hipoksi fazında santral teofilin grubundan farklı olarak soluk frekansında anlamlı artma gözlemlendi. Ayrıca soluk hacmi ve dakika ventilasyon değerlerindeki artışlar daha yüksek bulundu. Bu durum teofilin intravenöz olarak verildiği zaman periferik etkileri yanı sıra santral etkileride birlikte ortaya çıkarmasından kaynaklanmaktadır. Teofilin, fosfodiesteraz enzimi inhibe ederek cAMP'yı artırır. cAMP ise kardiyak stimülasyon, bronkodilatasyon ve vazodilatasyona neden olur (46). Ayrıca teofilin adenosin reseptörlerini inhibe etmek suretiyle bronkodilatasyona neden olur. Teofilinin bu etkileri intravenöz ve santral etkiler arasındaki farklılıkları açıklamaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hipoksinin başlangıcında glutamat ve GABA seviyelerinin geçici olarak arttığı ve bu sırada frenik sinir aktivitesinin yüksek olduğu belirtilmektedir (47,48). Santral apne sırasında ise frenik aktivite değerinin kontrolün altına düştüğü bu faz sırasında serotonin ve adenosin miktarının arttığı belirtilmektedir (47,48).

Sonuç olarak gerek uyanık gerekse anesteziye deneklerde, uzun süreli modere hipokside gözlenen solunumsal cevapların oluşumunda merkezi sinir sisteminde bulunan bazı nörotransmitter ve nöromodülatörlerin belirli bir sırayla salınmasının etken olduğu ve hipoksik solunum bozukluklarının oluşumunda bunların her birinin spesifik bir role sahip oldukları söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Şahin G, Terzioğlu M.: Tavşanda kronik hipoksi ile meydana getirilen polisitemide 2,3-DPG düzeyi ve akut hipoksik durumda kimoreseptörlerin duyarlılığının incelenmesi. Solunum 6, 1984; 95-108.
2. Cross KS, Oppe TW. The effect of high and low concentrations of oxygen on the respiration of the premature infant. J.Physiol. Lond 1952; 117:38-55.
3. Rigatto H, Brady JP. Periodic breathing and apnea in preterm infants. II. Hypoxia as a primary event. Pediatrics 1972; 50: 219-228.
4. Rigatto H, Brady JP, De La Torre Verduzco R. Chemoreceptor reflexes in preterm infants I. The effect of gestational and postnatal age on the ventilatory response to inhalation of 100% and 15 % oxygen. Pediatrics 1975; 55:604-613.

5. Woodrum DE, Standaert TA, Mayock DE, Guthrie RD. Hypoxic ventilatory response in the newborn monkey. *Pediatr. Res.* 1981; 15:367-370.
6. Weil JV, Zwillich CW. Assessment of ventilatory response to hypoxia: methods and interpretation. *Chest* 1976; 70. Suppl: 124-128.
7. Kagawa S, Stafford MJ, Waggener TB Severinghaus JW. No effect of naloxone on hypoxia-induced ventilatory depression in adults. *J Appl Physiol* 1982; 52:1030-1034.
8. Karaturan, N, Turgut G. Şahin G, Oruç T. Uzun Süreli İzokapnik Modere Hipoksiye Solunum Kontrol Mekanizmalarının cevabı. *Journal of the Turkish Anaesthesiology and Reanimation* 24: 1996; 6. 244-249.
9. Bureau MA, Zinman R, Foulon P, and Begin P. Diphasic ventilatory response to hypoxia in newborn lambs. *J. Appl Physiol* 1984; 56:84-90.
10. Blanco CE, Hanson MA. Johnson P, Rigatto H. Breathing pattern of kittens during hypoxia. *J Appl Physiol* 1984; 56: 12-17.
11. Cotton EK, and, Grunstein MM. Effets of hypoxia on respiratory control in neonates at high altitude. *J Appl Physiol* 1980; 48: 587-595.
12. Easton PA, Slykerman LJ, Anthonisen NR. Ventilarty response to hypoxia in normal adults. *J. Appl. Physiol* 1986; 64:521-528.
13. Vizek M, Pickett CK, Weil JV. Biphasic ventilatory response of adult. Cats to sustained hypoxia has central origin. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63:1658-1664.
14. Huang SY, Alexander JK, Grover RF, Maher JT, Mc Cullough RE, Mc Cullough RG. Moore LG, Sampson JB, Weil JV. Reeves JT. Hypocapnia and sustained hypoxia blunt ventilation on arrival at high altitude. *J Appl Physiol* 1984;56:602-606.
15. Vizek M, Pickett CK, Weil JV. Interindividual variation in hypoxic ventilatory response: poteintial role of carotid body. *J Appl Physiol* 1987; 63:1884-1889.
16. Lambertsen CJ. Chemical control of ventilation at rest. In: *Medical Physiology* (14 th ed.) edited by V.B. Mount castle. St. Louis, MO: Mosby 1980, Vol, 11, p 1175-1829.
17. Ward DS, Berkenbosch A, De Goede J, Olivevier JN. Dynamics of the ventilatory response to central hypoxia in cats. *J Appl Physiol* 1990;68:1107-1113.
18. Cherniack N S, Edelman NH, Lahiri S. Hypoxia and hypercapnia as respiratory stimulants and depressants. *Respir Physiol* 1970/71;11:113-126.
19. Neubauer JA, Melton JE, Edelman NH. Modulation of respiration during brain hypoxia. *J Appl Physiol* 1990;68:441-451.
20. Robbins PA. Hypoxic ventilatory decline: Site of action. *J Appl Physiol.* 1995; 79:373-374.
21. Fitzgerald RS. Lahiri S. Reflex responses to chemoreceptor stimulation. In: *Hand book of physiology. The respiratory system. Control of Breathing.* Bethes da, MD: Am Physiol Soc, 1986, sect. 3, vol II, part 1, chapt. 1.p. 332.
22. Georgopoulos B, Walker W. Anthonisen NR. Increased chemoreceptor output and the ventilatory response to sustained hypoxia. *J Appl Physiol* 1989;67:1157-1163.
23. Filuk R, Benezanski BDJ, and Anthonisen NR. Depression of hypoxic ventilatory response in humans by somatostatin. *J Appl Pysiol* 1988; 65:1050-1054.
24. Dahan A. Ward B, Elsen MVD, Temp J. Berkenbosch A, Influence of reduced corotid body drive during sustained hypoxia on hypoxic depression of ventilation in humans. *J Appl Physiol* 1996; 81:565-572.
25. Morrill CG, Meyer JR, Weil JV. Hypoxic ventilatory depression in dogs. *J Appl Physiol* 1975;38:143-146.
26. Dempsey JA, Forster HV. Mediation of ventilatory adaption. *Physiol Rev* 1982; 62:262:331.
27. Seisjö BK. Nilson L. The influence of arterial hypoxemia upon labile phosphates and upon extracelluler and intracelluler lactate and pyruvate concentrations in the rat brain. *Scand J Clin Lab Invest* 1971;60: 83-96.
28. Honda Y, Hata N, Sakakibara Y, Nishino T, Satomura Y. Central hypoxic hypercapnic interaction in mild hypoxia in man. *Pfluegers Arch* 1981; 391:289-295.
29. Lee LY, Millhorn HT, Jr. Central ventilatory response to O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> at three levels of carotid chemoreceptor stimulation. *Respir Physiol* 1975;25: 319-333.
30. Weiskopf RB, Gabel RA. Depression of ventilation during hypoxia in man. *J Appl Physiol* 1975;39: 991-915.
31. Suzuki A, Nishimura M, Yamamoto H, Miyamoto K, Kishi F, Kawakami Y. No effect of brain blood flow on ventilatory depression during sustained hypoxia. *J Appl Physiol* 1989;66:1674:1678.
32. Javaheri S, Teppema LJ. Ventral medullary extracellular fluid pH and PCO<sub>2</sub> during hypoxemia. *J Appl Physiol* 1987;63:1567-1571.
33. Long, Wenging D, Lobchuk, Anthonisen NR. Ventilatory responses to CO<sub>2</sub> and hypoxia after sustained hypoxia in awake cats. *J Appl Physiol* 1994;76:2262 -2266.
34. Dahan A, Ward DS, Effect of i.v. midazolom on te ventilatory response to sustained hypoxia in man.

- Br J Anaesth 1991;66:454-457.
35. Easton P A, Anthonisen NR. Ventilatory response to sustained hypoxia after pretreatment with aminophylline. *J Appl Physiol* 1988; 64:1445-1450.
  36. Tatsumi K, Pickett CK, Weil JV. Effect of haloperidol and domperidone on ventilatory roll off during sustained hypoxia in cats: *J Appl Physiol* 1992;72: 1945-1952.
  37. Mc Cormick A, Suguihara C, Huang J, Devia C, Hehre, Bruce JH, Bancalari E Depressed ventilatory response to hypoxia in hypothermic newborn piglets: role of glutamate. *J Appl Physiol* 1998; 84:830-836.
  38. Long W, Giesbrecht GG, and Anthonisen NR, ventilatory response to moderate hypoxia in awake chemodenevated cats. *J Appl Physiol* 1993;74:805-810.
  39. Dahan A, Van den Elsen MJLJ, Berkenbosch A, De Goede J, Olievier ICV, Burm AGL, Van Kleef JW. Influence of subanesthetic concentrations of halothane on the ventilatory response to step changes in to and out of sustained isocapnic hypoxia in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1994;81:850-859.
  40. Knill RL, Gelb AW. Ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia during halothane sedation and anesthesia in man. *Anesthesiology* 1978;49:244-251.
  41. Kazemi H, Hoop B. Glutamic acid and aminobutyric acid neurotransmitters in central control of breathing. *J Appl Physiol* 1991; 70:17.
  42. William F Ganong: Review of Medical Physiology 19 nd. Ed. A Simon & Schuster Company, United States of America. 1999:101.
  43. Chiang C H, Pappagianopoulos P, Hoop B, Kazemi H. Central cardiorespiratory effects of glutamate in dogs. *J Appl Physiol* 1986;60:2056-2062.
  44. Gatti PJ, Taveira A, da Silva, Hamosh P, Gillis RA. Cardiorespiratory effects produced by application of L-glutamic and kainic acid to the ventral surface of the cat hind brain. *Brain Res*. 1985; 330:21-29.
  45. Lin J, Suguihara C, Huang J, Hehre D, Devia C, Bancalari E. Effect of N-methyl- D-aspartate receptor blockade on hypoxic ventilatory response in unanesthetized piglets. *J Appl Physiol* 1996;80: 1759-1763.
  46. Goodman and Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8nd Pergaman New York, 1990, p.619.
  47. Richter DW, Schmidt-Garcon P, Pierrefiche O, Bischoft A M, Lalley PM. Brainstem amino acid neurotransmitters and hypoxic ventilatory response. *J Physiol (Lond)* 1999; 514 (pt 2):567-78.
  48. Madl JE, Royer SM. Glutamate dependence of GABA levels in neurons of hypoxic and hypoglycemic rat hippocampal slices. *Neuroscience*. 2000;96:657-64.