

## İZOLE LARİNGEAL HAVAYOLUNDA HİPOKSİ VE HİPEROKSİNİN VENTİLASYON ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Nermin KARATURAN YELMEN, Gülderen ŞAHİN, Tülin ORUÇ, İbrahim GÜNER, Lütfi ÇAKAR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa, İSTANBUL

### ÖZET

Laringeal mekanoreseptörlerin, hiperkapni ile uyarıldıkları bilinmesine karşın, bu reseptörlerin lokal hipoksi ve hiperoksi ile uyarılıp uyarılmadıkları ve ventilasyon üzerindeki etkileri kesin olarak ortaya koyulmamıştır. Bu nedenle tiyopentan (25 mg/kg) ile uyutulan tavşanların larinksinde solunum pompası aracılığı ile %7-O<sub>2</sub>-%93N<sub>2</sub>'lik hipoksi gaz karışımı ve %100 O<sub>2</sub> geçirilmesinde ventilasyonda meydana gelen değişimler incelendi. Larinks, oropharyngeal boşluktan ve trakeadan ayrıldı. Aşağı trakeal kanül aracılığı ile soluk hacmi (VT), soluk frekansı (f/dk), kaydedildi ve solunum dakika hacmi (VE) hesaplandı. Ayrıca sistemik arteriyel kan basıncı kaydedildi. Her bir fazda alınan arteriyel kan örneklerinde PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> ve pH ölçümleri yapıldı. Larinksten 500 ml/dk hızda hipoksik gaz karışımının geçirilmesinde gerek soluk hacmi ve gerekse soluk frekansında artış gözlemlendi. %100 O<sub>2</sub> geçirilmesinde yine soluk hacminde artış gözlemlenmiş, soluk frekansında ise azalma saptanmıştır. Bilateral servikal vagotomiden sonra hipoksik gaz karışımı ve %100 O<sub>2</sub>'nin larinksten geçirilmesinde, frekanstaki değişim ortadan kalkmıştır. VT' de ise vagotomi öncesi gözlenen cevaplar elde edilmiştir. Larinksin duysal siniri olan superior laringeal sinirin bilateral olarak kesilmesinden sonra hipoksik gaz karışımı ve %100 O<sub>2</sub> geçirilmesinde VT' de herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Bulgularımız laringeal mekanoreseptörlerin hipoksi ve hiperoksiye duyar olduğunu ve bu gaz karışımlarının hava akımı ile oluşan solunumsal inhibisyonu ortadan kaldırdığını göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** hiperoksi, hipoksi, laringeal mekanoreseptörler, solunum düzenlenmesi

(Solunum 2003;5:112-116)

### SUMMARY

#### The Effects of Hypoxia and Hyperoxia on Ventilation In Isolated Laryngeal Airway

The stimulation of laryngeal mechanoreceptors is known to decrease ventilation; however, whether these receptors are stimulated by hypoxia and hyperoxia has not been evident. The aim of our study is to investigate the effects of hypoxia and hyperoxia in the isolated laryngeal airway and the consequent changes of the ventilatory parameters.

The experiments were performed in spontaneously air breathing rabbits, anesthetized with thiopentane (25 mg/kg iv). The larynx was separated from the oropharyngeal cavity and the trachea. Tidal volume (VT) and frequency of respiration (f/min) were recorded from the lower tracheal cannula below the separation level. Respiratory minute volume (VE) was calculated. Systemic arterial blood pressure was recorded. After each experimental phase systemic PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> and pH levels were obtained. The larynx was insufflated at a flow rate of 500 mL·min<sup>-1</sup>, with 7% O<sub>2</sub>- 93% N<sub>2</sub> and 100% O<sub>2</sub> by the respiratory pump. Insufflation of the larynx with hypoxic gas mixture increased VT (+25±3.6) f/min and VE (+29.6± 5.1). When the larynx was insufflated 100% O<sub>2</sub>, f/min showed a decrease (- 0.4± 0.8) while VT showed a significant increase (+15.3±2.9). Following bilateral cervical vagotomy, f/min was diminished during hypoxia (-1.04 ±-0.2) and hyperoxia (-0.4±0.4). VT was found to increase significantly (+22±2.9+13±4.3). When the superior laryngeal nerve was cut, the response of tidal volume to both gas mixtures were abolished (-0.6±1.2, 0.0%0.0).

**Yazışma adresi:** Doç. Dr. Nermin Karaturan Yelmen, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı  
Cerrahpaşa 34303 - İSTANBUL  
Tel. (0212) 540 00 00 / 215 59

*The results of this study propose that both hypoxia and hyperoxia in the larynx induce a stimulatory effect on ventilation. Conversely, the effects of these gas mixtures on laryngeal mechanoreceptors abolish the ventilatory inhibition produced by air flow.*

**Key words:** control of breathing, hyperoxia, hypoxia, laryngeal mechanoreceptor

(Solunum 2003;5:112-116)

## GİRİŞ

Superior laringeal sinirin (SLN) elektriksel uyarılması, uyarının şiddetine ve süresine bağlı olarak solunum ritmi üzerinde etkili olmaktadır. Çoğu türlerde fonksiyonel residüel kapasitede apneye neden olur<sup>(1,2)</sup>. Ayrıca SLN'nin uyarılması fetus ve yenidoğanlarda santral inspiratuar nöronlarda inhibisyon oluşturur<sup>(1,3)</sup>. Anesteziye hayvanlarda ise, ekspiratuar efor veya öksürük ve yutma refleksi meydana getirir<sup>(3)</sup>.

Benzer şekilde laringeal epitelin mekanik ve kimyasal irritasyonları solunum ve kardiovasküler sistemlerde refleks değişikliklere neden olur<sup>(3-7)</sup>.

Kimyasal uyarılardan sigara dumanı ve amonyak apne oluştururken, kedilerde %5'lik CO<sub>2</sub>'in larinksten geçirilmesinin solunumu yavaşlattığı gösterilmiştir<sup>(3,8,9)</sup>.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda farklı konsantrasyonlardaki O<sub>2</sub>'nin aşağı solunum sistemi ve solunum merkezleri üzerindeki etkileri üzerinde durulmuştur. Biz bu çalışmamızda çok sayıda sonlanmalar içeren larinksten belirli hızda hipoksik ve hiperoksik gazların geçirilmesinin, solunum ve kardiovasküler sistemde değişiklik meydana getirip getirmeyeceğini incelemek ve eğer bir etki gözlersek, bu etkilerin vagal yoldan mı, yoksa direkt afferent impulslardan mı kaynaklandığını belirlemek istedik.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

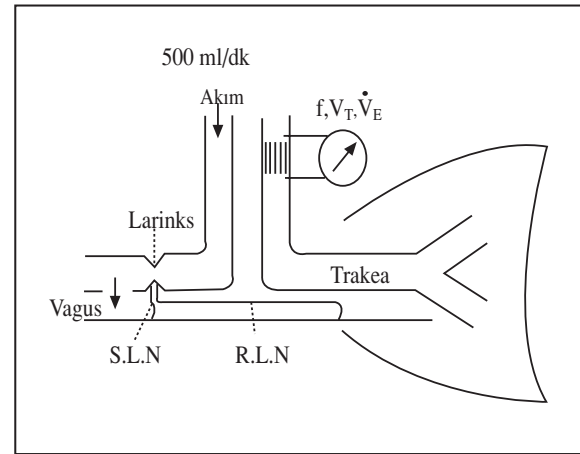
Deneyler her iki cinsten ortalama ağırlıkları 3 kg olan tiyopentan ile uyutulan (25 mg/kg iv) tavşanlarda yapıldı.

Aşağı servikal trakeostomiden sonra, trakeaya kaudal olarak bir tüp yerleştirildi ve hayvanın bu kanül aracılığı ile solunması sağlandı. Daha sonra farinks hiyoid kemiğe sağ rostral tarafta genişçe açıldı ve epiglottis yavaşça ventral olarak çekildi. İkinci trakeal kanül hemen krikoid kartilajın altına rostral olarak yerleştirildi. Bu işlemler sırasında larinksin afferent (superior laringeal sinir) ve efferent (rekurrent laringeal sinir) sinirlerinin haraplanmamasına dikkat edildi<sup>(10)</sup> (Şekil 1).

Deney hayvanlarının larinksinde solunum pompası

aracılığı ile belirli akım hızında (500 mL/dk) hava ve hipoksik (%7O<sub>2</sub>-%93N<sub>2</sub>), hiperoksik (%100 O<sub>2</sub>) gazlar geçirildi. Bu fazlar sırasında deney hayvanları daima aşağı trakeal kanül aracılığı ile normoksik oda havası soludular. Ayrıca bu kanül ve pneumatograph aracılığı ile deney hayvanlarının soluk hacmi (V<sub>T</sub>) ve soluk frekansı (f/dk), Grass 7 Poligrafta (West Warwick, RI, USA) kaydedildi. Bu parametreler aracılığı ile solunum dakika hacmi (V̇<sub>E</sub>) hesaplandı.

**Şekil 1:** Deney prosedürünün şeması



SLN=Superior laringeal sinir

RLN=Rekurrent laringeal sinir

Sağ femoral arter aracılığı ile ortalama sistemik arter kan basıncı (OAB) fizyolojik basınç transuderi (Statham Laboratories Inc. Hato Rey, Puerto Rico) ile Grass 7 poligrafta kaydedildi. Her bir fazda alınan arteriyel kan örneklerinde PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> ve pH değerleri, "Blood Gas Ciba Corning 860" (Medfield, MA, United States) kan gazı cihazında ölçüldü. Deney prosedürü sırasında aşağıda belirtilen gazlar belirtilen sürelerde larinksten pompa aracılığı ile geçirilmiştir.

15 dak. Normoksik hava

5 dak. Hipoksi (%7O<sub>2</sub>-%93 N<sub>2</sub>)

15 dak. Normoksik hava

5 dak. Hiperoksi (%100 O<sub>2</sub>)

Sonuçlar küçük eşlendirilmiş serilerde t testi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

**Hipoksinin etkileri**

Larinksten 500 mL/dak. akım hızında %7 O<sub>2</sub>-% 93 N<sub>2</sub>'lik gazın geçirilmesinde, hava fazına göre soluk frekansının ve soluk hacminin anlamlı olarak arttığını gözledik (Tablo I). Solunum dakika hacminde, V<sub>T</sub> ve f/dak'daki artışlara bağlı olarak anlamlı artış saptanmıştır (Tablo I). Ortalama sistemik arteryel kan basıncında ise anlamlı bir değişim gözlenmedi (Tablo I). Bilateral servikal vagotomiden sonra larinksten hava ve hipoksik gaz geçirildiğinde, soluk frekansında anlamlı bir değişim saptanmamıştır (Tablo I). Soluk hacminde ise kontrol gruptakine benzer şekilde bir artış gözlenmiştir (Tablo I). V<sub>T</sub>'deki artışa bağlı olarak

V̇<sub>E</sub>'de de anlamlı artış saptanmıştır (Tablo I). Ortalama sistemik arteryel kan basıncında ise anlamlı bir değişim bulunmamıştır (Tablo I).

Bilateral vagotomiyi takiben larinksin afferent siniri olan superior laringeal sinirin kesilmesinden sonra larinksten hipoksik gaz akımları geçirildiğinde V<sub>T</sub>'deki değişim tamamen ortadan kalkmıştır (Tablo I). Ortalama sistemik arteryel kan basıncında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (Tablo I).

**Hiperoksinin etkileri**

Larinksten 500 mL/dak. akım hızında %100 O<sub>2</sub>'lik gaz geçirildiğinde soluk frekansında, hava fazına göre anlamlı bir azalma gözlenirken, soluk hacminde anlamlı bir artış saptanmıştır (Tablo II). Solunum dakika

**Tablo I:** Larinksten 500 mL/dak hızda Hava ve Hipoksik gaz karışımı (%7 O<sub>2</sub>-%93 N<sub>2</sub>) geçirilmesinde belirtilen deney gruplarında soluk frekansı (f/dk.), soluk hacmi (V<sub>T</sub>), solunum dakika hacmi (V̇<sub>E</sub>) ve ortalama arteryel kan basıncı (OAB) değerlerinde gözlenen değişimler (M±SE)

Deney fazı		f (/dak)	V <sub>T</sub> (mL)	V̇ <sub>E</sub> (L/dak)	OAB (mmHg)
<b>Kontrol</b> (n=11)	<b>Hava</b>	44.34±2.31	51.3±4.06	2.43±0.35	73.20±4.50
	<b>Hipoksi</b>	46.33±2.64***	64.7±3.48***	3.16±0.36***	74.54±4.72
<b>Vagotomi</b> (n=11)	<b>Hava</b>	30.28±2.50	58.84±4.17	1.76±0.34	70.25±4.45
	<b>Hipoksi</b>	29.62±1.99	72.32±4.93***	2.16±0.36**	70.50±4.27
<b>Vagotomi</b> <b>+SLN</b> (n=11)	<b>Hava</b>	23.53±2.11	48.26±4.64	1.15±0.35	66.44±4.71
	<b>Hipoksi</b>	25.58±2.77	47.68±3.77	1.13±0.26	67.02±4.95

SLN=Superior Laringeal Sinir, \*Hava fazına göre değişimin anlamlılığını göstermektedir., \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

**Tablo II:** Larinksten 500 mL/dak hızda Hava ve Hiperoksik gazın (%100 O<sub>2</sub>) geçirilmesinde belirtilen deney gruplarında soluk frekansı (f/dk.), soluk hacmi (V<sub>T</sub>), solunum dakika hacmi (V̇<sub>E</sub>) ve ortalama arteryel kan basıncı (OAB) değerlerinde gözlenen değişimler (M±SE)

Deney fazı		f (/dak)	V <sub>T</sub> (mL)	V̇ <sub>E</sub> (L/dak)	OAB (mmHg)
<b>Kontrol</b> (n=11)	<b>Hava</b>	46.25±2.00	44.40±3.85	2.07±0.26	63.57±3.41
	<b>Hiperoksi</b>	44.00±4.75***	52.67±4.20***	2.32±0.27	61.40±3.10
<b>Vagotomi</b> (n=11)	<b>Hava</b>	23.35±5.10	60.90±5.42	1.42±0.37	74.03±3.75
	<b>Hiperoksi</b>	23.25±4.50	70.00±4.55**	1.67±0.33	70.62±3.72
<b>Vagotomi</b> <b>+SLN</b> (n=11)	<b>Hava</b>	17.75±3.10	61.25±5.60	1.18±0.26	66.28±2.48
	<b>Hiperoksi</b>	18.00±2.02	61.40±5.25	1.21±0.23	67.48±2.01

SLN=Superior Laringeal Sinir, \*Hava fazına göre değişimin anlamlılığını göstermektedir., \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

hacminde,  $V_T$ 'deki artışa bağlı olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Tablo II). Ortalama sistemik arteryel kan basıncında anlamlı bir değişim saptanmamıştır (Tablo II).

Bilateral servikal vagotomiden sonra larinksten hiperoksik gaz akımı geçirildiğinde, kontrol grupta soluk frekansında gözlenen azalma, tamamen ortadan kalktı (Tablo II).  $V_T$ 'de ise yine anlamlı bir artış gözlendi (Tablo II).  $\dot{V}_E$ 'deki değişimin de anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo II). Ortalama sistemik arteryel kan basıncında ise anlamlı bir değişim saptanmadı (Tablo II).

Bilateral vagotomiden sonra bilateral superior laringeal sinirlerin kesilmesi, hiperoksiye karşı  $V_T$ 'de gözlenen cevabı tamamen ortadan kaldırdı (Tablo II). Sistemik arteryel kan basıncında ise anlamlı bir değişim saptanmamıştır (Tablo II).

**Tablo III:** Belirtilen deney fazlarına ait kan gazları değerleri ( $M \pm SE$ )

Deney Fazı	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	pH
Hava	80.7±3.1	38.4±2.0	7.26±0.001
Hipoksi	79.2±4.8	38.9±2.6	7.36±0.002
Hava	84.7±2.4	38.5±1.0	7.36±0.002
Hiperoksi	85.9±2.4	37.9±2.4	7.36±0.002

### Arteryel kan gazları

Larinksten %7 O<sub>2</sub>-%93 N<sub>2</sub> ve %100 O<sub>2</sub>'lik gazların geçirilmesinde femoral arterden alınan kan örneklerinde PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> ve pH tayin edildiğinde, hava fazına göre hiçbir değişim gözlenmemiştir (Tablo III).

## TARTIŞMA

Laringeal mekanoreseptörlerin hava ve hiperkapnik gaz akımına duyar oldukları bilinmektedir<sup>(1,3,9)</sup>. Özellikle hiperkapnik gazın hem soluk frekansını, hem de soluk hacmini azaltarak ventilasyonu azalttığı gösterilmiştir<sup>(11)</sup>. Hipoksi ve hiperoksinin mekanoreseptörler üzerinde etkileri tam açık değildir. Bu çalışmamızda hipoksik (%7 O<sub>2</sub>-%93 N<sub>2</sub>) gazın 500 mL/dak'lık hızda larinksten geçirilmesinde, hiperkapniye karşı gözlenen cevabın tam tersi oluşmuş, hem soluk frekansını hem de soluk hacmi artmış ve dolayısıyla ventilasyonda artma gözlenmiştir. Boushey ve ark.<sup>(8)</sup> yaptıkları çalışmada bizim bulgularımızın aksine larinksten geçirilen hipoksik gazın solunumu

değiştirmedigini ileri sürmüşlerdir. Diğer taraftan çalışmamızda larinksten hiperoksik gazın geçirilmesinde, soluk hacminde yine anlamlı azalma saptanmıştır. Yine Boushey ve ark.<sup>(8)</sup> aynı çalışmada CO<sub>2</sub>'e karşı duyarlık gösterdiği tespit edilen bir deserebre kedide saf O<sub>2</sub>'den saf N<sub>2</sub>'ye kadar çeşitli konsantrasyonlarda O<sub>2</sub> geçirdiklerini ve ne solunum frekansında ne de soluk hacminde herhangi bir değişim gözlemediklerini belirtmişlerdir. Biz deneylerimizde deney hayvanı olarak tavşan kullandık ve deney hayvanları tiyopentan anestezisi altında idiler. Bu durumda sonuçların farklılığını deney hayvanı türünün farklı olmasına bağlayabiliriz. Çünkü yapılan çalışmalarda tavşanda laringeal mekanoreseptörlerin son derece duyarlı oldukları gösterilmiştir<sup>(3,5)</sup>. Diğer taraftan biz daima oda havası geçirdikten sonra hipoksik veya hiperoksik gaz geçirdik. Laringeal mekanoreseptörlerin CO<sub>2</sub>'e karşı duyarlılığını başka bir deney grubunda inceledik. Boushey ve ark., çalışmasında, belki de CO<sub>2</sub>'le uyarılan mekanoreseptörler, hipoksiye karşı cevapsız kalmış olabilirler.

Laringeal mekanosensitiv sonlanmalardan basınç reseptörleri tonik olarak aktiftir. Larinksin gerilmesinden çok kollapsında (negatif basınç) uyarılarak, yukarı hava yolu obstrüksiyonuna neden olur. Diğer taraftan iritan-sensitiv sonlanmaların %10 – 30 CO<sub>2</sub>, sigara dumanı, SO<sub>2</sub>, amonyak ve mekanik deformasyonla uyarıldıkları bilinmektedir<sup>(8,9)</sup>. Havayolu entübasyonunda, laringeal mekanosensitiv sonlanmaların basınç etkisiyle uyarılmaları söz konusudur<sup>(4)</sup>. Ayrıca bu durumda artan dirence bağlı lokal hipoksik durum oluşabileceğinden ventilasyonun artması beklenebilir.

Bulgularımızda gerek hipoksidede gerekse hiperoksidede solunum frekansında gözlenen cevapların vagotomiden sonra ortadan kalkması, cevapların vagal yolla refleks olarak meydana geldiğini gösterir. Ayrıca hipoksi ve hiperoksidede soluk hacminde gözlenen cevapların, larinksin afferent siniri olan superior laringeal sinirin kesilmesinden sonra ortadan kalkması, bu refleksin, laringeal kaynaklı olduğunu gösterir. Biz bundan sonraki çalışmalarımızda larinksten hipoksik ve hiperoksik gazların geçirilmesinde, frenik sinirden aksiyon potansiyelleri kaydetmeyi, soluk frekansını ve soluk hacmindeki değişimlerle inspirasyon ve ekspirasyon sürelerini karşılaştırmayı planlıyoruz.

Sonuç olarak, larinkste lokal hipoksi ve hiperoksi ventilasyonu stimüle eder. Hipoksinin stimülatör etkisi hem soluk frekansındaki, hem de soluk hacmindeki artışla meydana gelir. Hiperoksi ise yalnızca soluk hacmini arttırarak ventilasyonu arttırır.

### KAYNAKLAR

1. Al-Shway SF, Mortola JP. Respiratory effects of airflow through the upper airways in newborn kittens and puppies. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol* 1982;53:805-814.
2. Boggs DF, Barlett D. Chemical specificity of a laryngeal apneic reflex in puppies. *J Appl Physiol Res Environ Exercise Physiol* 1982;53:455-462.
3. Widdicombe JG. Reflex from the upper respiratory tract. In *Handbook of Physiology, section 3: The respiratory system Vol. II, Control of breathing. Part I. Chapter II*, American Physiological Society, Bethesda, USA 1986;363-394.
4. Mc Bridge B, Whitelaw WA. A physiological stimulus to upper airway receptors in humans. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol* 1981;51:1189-1197.
5. San't Ambrogio G, San't Ambrogio FB, Fisher JT. Laryngeal cold receptors. *Respir Physiol* 1985;59:35-46.
6. Delacourt C. Physiopathology of the cough. *Archives de Pediatrie* 2001;8:600-602.
7. San't Ambrogio G, San't Ambrogio FB. Role of laryngeal afferents in cough. *Pulmonary Pharmacology* 1996;9:309-314.
8. Boushey HA, Richardson PS. The reflex effects of intralaryngeal carbon dioxide on the pattern of breathing. *J Physiol* 1973; 228:181-192.
9. Boushey HA, Richardson PS, Widdicombe JG, Wise JCM. The response of laryngeal afferent fibers to mechanical and chemical stimuli. *J Physiol London* 1974;240:153-175.
10. Stransley A, Szereda-Przestaszawska M, Widdicombe JG. The effects of lung reflexes of laryngeal resistance and motoneurone discharge. *J Physiol London* 1973;231:417-438.
11. Szereda-Przestaszawska M, Pulev PE, Pokorski M. Hypoventilatory effects of increased CO<sub>2</sub> in the laryngeal airway. *Eur Respir J* 1992;5:457s.

**Asya Pasifik**  
**Kongresi'yle ilgili bilgileri**  
**[www.apcdc2003.org](http://www.apcdc2003.org)**  
**adresinden öğrenebilirsiniz**