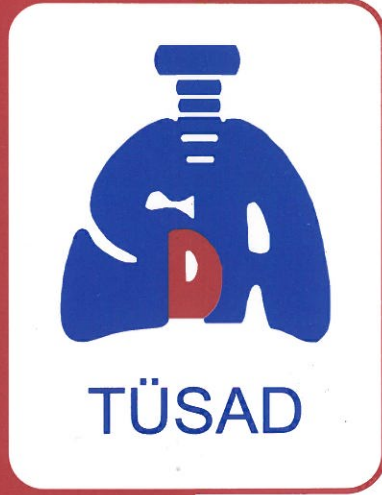


Cilt: 7 / Özel sayı / Ekim 2005

ISSN 1302-4922



SOLUNUM

**Prof. Dr. Meliha Terzioğlu
Günü**

Türkiye
Solunum Araştırmaları Derneği
Yayın Organıdır

www.solunum.org.tr



SAHİBİ

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

EDİTÖR

Mustafa YAMAN

EDİTÖR YARDIMCILARI

Serdar ERTURAN
Bülent TUTLUOĞLU

YAYIN KURULU

Günay AYDIN Mustafa ERELEL
Mehmet Ali BEDİRHAN Filiz KOŞAR
Benan ÇAĞLAYAN Attila SAYGI
Ferah ECE Gülderen ŞAHİN

DANIŞMA KURULU

Turan ACICAN (Ankara Tıp Fak)
Hadi AKAY (Ankara Tıp Fak)
Ahmet AKKAYA (Süleyman Demirel Tıp Fak)
Atilla AKKOÇLU (Dokuz Eylül Tıp Fak)
Canan AKMAN (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Sedat ALTUN (Yedikule Göğüs Hast)
Bülent ARMAN (H. ada Göğüs Cer)
Orhan ARSEVEN (İstanbul Tıp Fak)
Mustafa ARTVİNLİ (Hacettepe Tıp Fak)
Sibel ATIŞ (Mersin Tıp Fak)
Zeynep AYDIN (İstanbul Tıp Fak)
Adnan AYDINER (İstanbul Tıp Fak)
Ülkü BAYINDIR (Ege Tıp Fak)
Kürşat BOZKURT (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Yıldız CAMCIOĞLU (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Berrin CEYHAN (Marmara Üniv. Tıp Fak.)
Tuncay ÇAĞLAR (Trakya Tıp Fak)
Lütfü ÇAKAR (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Güven ÇETİN (Atatürk Göğüs Hast ve Cer Mer)
Sadettin ÇIKRIKÇIOĞLU (Yedikule Göğüs Hast)
Arif ÇİMRİN (Dokuz Eylül Tıp Fak)
Orhan ÇILDAĞ (Aydın Tıp Fak)
Gökhan DEMİR (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Yavuz DEMİREL (Ankara Tıp Fak)
Fuat DEMİRELLİ (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Gülnur DENİZ (İstanbul Üni DETAE)
Yalım DİKMEN (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Fazilet Öner DİNÇBAŞ (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Turhan ECE (İstanbul Tıp Fak)
Numan EKİM (Gazi Tıp Fak)
Ertürk ERDİNÇ (Ege Tıp Fak)
Münevver ERDİNÇ (Ege Tıp Fak)
Sinan ERGİNER (Osmangazi Tıp Fak)
Müzeyyen ERK (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Feyza ERKAN (İstanbul Tıp Fak)
Levent ERKAN (Ondokuz Mayıs Tıp Fak)
Zayre ERTURAN (İstanbul Tıp Fak)
Ziya GÜLBARAN (İstanbul Tıp Fak)
Gül GÜRSEL (Gazi Tıp Fak)
Atilla GÜRSES (Yedikule Göğüs Hast ve Cer Mer)
Nilgün GÜRSES (Haseki Kardiyoloji Enstitüsü)
Semih HALEZEROĞLU (Süreyyapaşa Göğüs Cer)
Hüseyin HALİLÇOLAR (Suat Seren Göğüs Hast ve Cer Mer)
Canan HASANOĞLU (Atatürk Göğüs Hast ve Cer Mer)
Osman HATİPOĞLU (Trakya Tıp Fak)
Ahmet ILGAZLI (Kocaeli Tıp Fak)
Recep IŞIK (Dicle Tıp Fak)
Aydan İKİNCİOĞLULLARI (Ankara Tıp Fak)
Ahmet İLVAN (Çamlıca GATA)
Oya İTİL (Ege Tıp Fak)
Göksel KALAYCI (İstanbul Tıp Fak)
Emin KANSU (Hacettepe Tıp Fak)
Gülseren KARABIYIKOĞLU (Ankara Tıp Fak)
Turan KARAGÖZ (Süreyyapaşa Göğüs Hast ve Cer Mer)
Celal KARLIKAYA (Trakya Tıp Fak)
Kamil KAYNAK (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Günseli KILINÇ (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Sedat KOCA (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Lale KOLDAŞ (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Oğuz KÖKTÜRK (Gazi Tıp Fak)
Bahar KURT (Atatürk Göğüs Hast ve Cer Mer)
Melahat KURUTEPE (Heybeliada Göğüs Hast ve Cer Mer)
Nil Molinas MANDEL (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Muzaffer METİNİTAŞ (Osmangazi Tıp Fak)
Zeynep MISIRLIGİL (Ankara Tıp Fak)
Firuzan NUMAN (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Gül ÖNGEN (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Çetin ÖNSEL (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Büge ÖZ (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Rıfat ÖZACAR (Suat Seren Göğüs Hast ve Cer Mer)
Mustafa ÖZESMİ (Erciyes Tıp Fak)
Mustafa ÖZGÜROĞLU (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Mustafa ÖZHAN (Ege Tıp Fak)
Mine ÖZMEN (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Ayşe ÖZSÖZ (Suat Seren Göğüs Hast ve Cer Mer)
Can ÖZTÜRK (Gazi Tıp Fak)
Recep ÖZTÜRK (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Sevgi SARYAL (Ankara Tıp Fak)
İsmail SAVAŞ (Ankara Tıp Fak)
Abdullah SAYINER (Ege Tıp Fak)
Toros SELÇUK (Hacettepe Tıp Fak)
Mecit SÜERDEM (Selçuk Tıp Fak)
Levent TABAK (İstanbul Tıp Fak)
Türkan TATLICIOĞLU (Gazi Tıp Fak)
Füsun TOPÇU (Dicle Tıp Fak)
Erkan TOPUZ (İstanbul Tıp Fak)
Hasan TÜZÜN (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Eyüp Sabri UÇAN (Dokuz Eylül Tıp Fak)
Sema UMUT (Cerrahpaşa Tıp Fak)
Sema YAVUZER (Ankara Tıp Fak)
Şinasi YAVUZER (Ankara Tıp Fak)
Tülin YILMAZ (Erenköy PTT Hastanesi)
Veysel YILMAZ (Yedikule Göğüs Hast ve Cer Mer)
Arzu YORGANCIOĞLU (Celal Bayar Tıp Fak)
Mustafa YÜKSEL (Marmara Tıp Fak)

YAZARLARA BİLGİ

"Solunum" dergisi Türkiye Solunum Araştırmaları Derneğinin yılda 6 kez yayınlanan, solunum sisteminin yapı, fonksiyon ve hastalıkları (solunum yolları, akciğerler ve göğüs hastalıkları) ile ilgili yayını olup, klinik ve deneysel çalışmalara, düşüncelere yer verir. Derleme yazıları, Dernek Yönetim Kurulunca belirlenerek istenir.

Derginin yayın kurulu Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği yönetim kurulunca belirlenir.

Yayın kurulu, yayın kurallarına uymayan yazıları yayınlamamak, biçim olarak düzenlemek, yazar ya da yazarlardan izin alarak yayının özünü değiştirmeyen kısaltmalar yapma yetkisine sahiptir. Yazının "Solunum" dergisinde yer alabilmesi için daha önce başka bir dergide basılmamış olması ve dergi kurulu tarafından uygun görülmesi gerekir.

Yazıların yayınlanması öncesinde iki hakemden olumlu görüş alınması ilkesine ve inceleme aşamasında yapılacak değerlendirme ve eleştirilerin gizliliği ilkesine özen gösterilecektir. "Solunum" dergisine gönderilen klinik ve deneysel çalışmalar 10, derleme yazıları 10, olgu bildirimleri 5 daktilo sayfasını geçmemelidir. Gönderilen yazılar standart A-4 kağıdının bir yüzüne çift aralıkla daktilo edilmeli, sayfa kenarlarında 3'er cm boşluk bırakılmalı ve diskette gönderilmelidir.

Yazım dili Türkçe ve İngilizcedir.

Araştırma yazılarında; **1. Başlık** (Title), **2. Özet** (Summary) (Hem İngilizce, hem de Türkçe yazılar Türkçe ve İngilizce özet içermeli ve iki özet birbirinin aynı olmalıdır. Özetlerden hemen sonra en fazla 5 adet olmak üzere anahtar kelimelere (Key words) ve metinde kullanılan kısaltmalara yer verilmelidir.

3. Giriş (Introduction), **4. Gereç ve Yöntemler** (Material and Methods) **5. Bulgular** (Results) **6. Tartışma** (Discussion) ve **7. Kaynaklar** (References). Olgu bildirimlerinde gereç ve yöntemler ile bulgular bölümü yer almaz. Türkçe ve İngilizce özetlerden sonra giriş, olgu veya olgular ve tartışma bölümleri yer almalıdır. Yazar veya yazarların isimleri ayrı bir başlık sayfasında verilmelidir. Bu sayfada yazının adı, yazarların açık isim, soyadı ve ünvanları ile birlikte açık adresleri, çalışmanın yapıldığı kurum ve kuruluşların isimleri, sorumlu yazarın ismi yazılmalıdır. Çalışma daha önce bir kongrede tebliğ edilmişse ya da bir kurum ya da kuruluşca desteklenmiş ise bu sayfada belirtilmelidir. Yazışma adresi, telefon ve faks numaralarına, elektronik posta adresine yer verilmelidir. Özellikle insan çalışmalarında Helsinki deklarasyonuna uyulup uyulmadığı, etik kuruldan izin alınıp alınmadığı belirtilmelidir. Araştırmada kullanılan istatistik metod bir diğer araştırıcının kullanabileceği açıklıkta detaylandırılmalıdır.

Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre verilmelidir ve Index Medicus'taki kısaltma ve kurallara uyulmalıdır. Bu konuda yayın yapmış Türk araştırmacıların yayınlarının kaynaklarda yer almasına özen gösterilmelidir.

Dergiden alıntı:

1. Barsch J, Binbara C, Eggers GWN. Positive pressures a cause of respiratory induced lung disease. Ann Intern Med 1970;72:810-815.
2. Kolubow T, Monetti MP, Fumagalli R, ve ark. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1987;135:312-315

Kitaptan alıntı:

1. Jones NL. Clinical exercise testing. 3 rd ed. Philadelphia WB Saunders, 1988.
2. Redlins S, Tishler PV. Familial influences on sleep apnea. In: Saunders NA, Sullivan CE, eds. Sleep and breathing. 2 nd ed. New York, Marcel Dekker 1994; (cilt, volüm, chapter) 363-377.

Tezden alıntı:

1. Ertürk S. Digitalis cariensis bitkisinin kinonlarının incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Fakültesi, Yüksek Lisans Tezi, 1991.

Şekil ve Tablolar:

Fotoğraflar (siyah-beyaz) tekniğine uygun, parlak kağıda basılmış 2 nüsha olmalıdır. Her fotoğrafın arkasına yönü, numarası, yazarın ismi kurşun kalemle belirtilmelidir. Şekiller aydınlatıcı kağıda veya beyaz resim kağıdına iyi kontrast verecek şekilde profesyonellerce çizilmelidir. Bütün şekil ve resimler numaralandırılmalıdır. Metin içinde yeri geldikçe bu numaralar belirtilmelidir. Şekil ve fotoğrafların alt yazıları ayrı bir kağıda sırasıyla yazılmalıdır. Şekil ve fotoğraf alt yazıları açıklayıcı bilgi içermelidir.

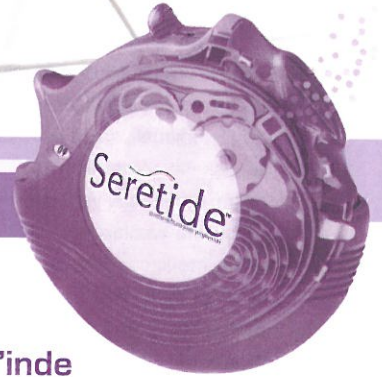
Şekil ya da fotoğraf bir başka kaynaktan aynen ya da değiştirilerek alınmış ise bu şekil altında alıntı yapılan literatür belirtilerek verilmelidir (Yazıda kullanılan şekil ve resimler için yazardan izin alınması yazarın sorumluluğundadır). Şekil ve fotoğraflar kesinlikle Türkçeleştirilmelidir.

Tablolar romen rakkamlarıyla numaralandırılmalıdır. Tablo başlığı tablonun üstünde olmalıdır. Tablonun alt ve üstünde tabloyu yazıdan ayıran iki yatay çizgi yer almalıdır. Tablo ve şekillerde kullanılan kısaltmalar tablo ve şekil altında açıklanmalıdır.

Tablo, şekil ve fotoğrafların sayısı daktilo edilmiş metin sayfa sayısının yarısını geçmemelidir.

Yazılar 1 asıl, 2 kopya toplam 3 nüsha gönderilmelidir. Yayın için kabul edilmeyen yazılar iade edilmez.

Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazı, yazar veya yazarların tümünün onayladıklarını ve daha önce yayınlamamış olduğunu belirten bir sunu yazısıyla gönderilmelidir.



ASTIM GOAL'Ü YEDİ.

GOAL çalışmasına göre, Seretide ile hastaların % 41'inde TAM KONTROL sağlandı.¹

Seretide™ 100 mcg, 250 mcg ve 500 mcg Diskus™ Kısa Ürün Bilgisi Formülü: Seretide 100 mcg, 250 mcg, 500 mcg Diskus'un her biri bir uygulamada 50 mcg salmeterol ve 100 mcg, 250 mcg veya 500 mcg flutikazon propiyonat içeren inhalasyon preparatlarıdır. **Endikasyonları:** Seretide, kombinasyon (bronkodilatör ve inhale kortikosteroid) kullanımının uygun olduğu yetişkin ve 12 yaş ve üstü çocuklarda astım dahil reversibl obstrüktif akciğer hastalığının düzenli tedavisinde endikedir. Ayrıca orta ve ağır KOAH'lı hastalarda 6 hafta-3 ay içinde Seretide tedavisine cevap alındığında (veya semptomatik iyileşme görüldüğünde) düzenli tedavide endikedir. **Kontraindikasyonları:** Preparat bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar, Önlemler:** Reversibl obstrüktif havayolu hastalıklarının tedavisi normalde kademel bir program izlemelidir ve hastalar hem klinik olarak hem de akciğer fonksiyon testleriyle izlenmelidir. Seretide Diskus hızlı ve kısa etkili bronkodilatör (ör. salbutamol) gerektiren akut semptomlarda hemen rahatlamak için önerilmez. Hastalara hemen rahatlamak için kullanmaları gereken ilaçları her zaman yanlarında bulundurmaları hatırlatılmalıdır. Semptomları kontrol için kısa etkili inhale beta-2 adrenerjik agonistlerin kullanımında artış astımın kötüleştiğini gösterir. Astımda ani ve artan kötüleşme hayatı tehdit edicidir ve hasta tekrar bir hekime görünmelidir. Kortikosteroid dozunun artırılması düşünülmelidir. Yetersiz adrenal cevap olasılığından dolayı, oral steroid tedavisinden inhale flutikazon propiyonat tedavisine geçirilen hastalar özel olarak tedavi edilmeli ve adrenal fonksiyon düzenli olarak izlenmelidir. Sistemik kortikosteroidlerin kesilmesinden sonra HPA fonksiyonlarının düzelmesi için birkaç ay geçmesi gerekmektedir. Stres ve şiddetli astım ataklarında sistemik steroid tedavisi kesilmiş olan hastalar tekrar oral kortikosteroid tedavisine başlamaları ve acil olarak hekimlerine başvurmaları hususunda bilgilendirilmelidir. Inhale flutikazon propiyonat tedavisine geçildiğinde, sistemik steroid dozu yavaş yavaş azaltılmalı, ve hastalar stres zamanlarında ve şiddetli astım ataklarında ilave tedavi için gerekliliği olabileceğini gösteren steroid uyarı kartları taşınmaları hususunda teşvik edilmelidir. **Gebelik ve emzirme döneminde kullanımı:** Gebelik kategorisi C'dir. Salmeterol ksinafoot ve flutikazon propiyonatın insan gebelik ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili deneyim yoktur. Gebelerde ve emziren annelerde Seretide kullanımı ancak ilacın anneye sağlanması beklenen yararları fetüse ya da çocuğa olan muhtemel zararlarından büyük ise düşünülmelidir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Seretide salmeterol ve flutikazon propiyonat kombinasyonu olduğundan advers etkilerin tipi ve şiddetinin her bir bileşikle ilgili olması beklenebilir. Bu iki bileşimin birarada verilmesiyle ilave advers etkiler bildirilmemiştir. **Salmeterol:** Titreme, subjektif palpasyon, başağrısı gibi beta-2 agonistlerin farmakolojik yan etkileri bildirilmemiştir, bunlar geçici olup, düzenli tedavi ile azalır. Özellikle hassas olan bazı hastalarda kardiyak anizmler (atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi ve ekstrasistolli içeren) bildirilmiştir. **Flutikazon propiyonat:** Bazı hastalarda ağızda ve boğazda kandidiyazis ve ses kısıklığı görülür. Hem kandidiyazis hem de ses kısıklığı önlemek için inhalasyonu takiben ağız su ile gargara yapılarak çalkalanması yararlı olabilir. Semptomatik kandidiyazis, Seretide Diskus tedavisine devam edilirken topikal antifungaliler ile tedavi edilebilir. Ciltte aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. **İlaç Etkileşimleri:** Tiazid diüretiklerinin ortaya çıkardığı EKG değişiklikleri/hipokalemi, beta-agonistler beraber uygulandığında (özellikle beta-agonistlerin önerilen dozları aşıldığında) daha da kötüleşebilir. Selektif veya selektif olmayan beta-blokerler reversibl obstrüktif havayolu hastalığı olanlarda kullanılmaları zorunlu gelecek bir neden yoksa kullanılmamalıdır. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örneğin ketokonazol, ritonavir) ile birlikte kullanıldığında, flutikazon propiyonata sistemik olarak maruz kalma potansiyeli artacağından dikkat edilmelidir. Seretide Diskus monoaminoksidad inhibitörleri ve trisiklik antidepressanlar ile beraber uygulanırken ya da bu tedavilerin birakılmasından sonra henüz 2 hafta geçmediyse çok dikkatli olunmalıdır. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Seretide Diskus sadece oral inhalasyon yoluyla kullanılır. Optimum terapötik yarar sağlamak için semptomları olması bile Seretide'in düzenli kullanılması şarttır. Hastalar düzenli olarak doktor kontrolünde bulundularak Seretide dozunun optimum düzeyde kalması sağlanmalı, sadece doktor önerisi ile değiştirilmelidir. **Reversibl Obstrüktif Akciğer Hastalığı:** Hastalara hastalıklarının şiddetine göre uygun flutikazon propiyonat dozu içeren Seretide Diskus verilmelidir. **Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklar:** Günde 2 defa bir inhalasyon Seretide 100 mcg Diskus (50 mcg salmeterol ve 100 mcg flutikazon propiyonat) veya bir inhalasyon Seretide 250 mcg Diskus (salmeterol 50 mcg ve flutikazon propiyonat 250 mcg) veya bir inhalasyon Seretide 500 mcg Diskus (salmeterol 50 mcg ve flutikazon propiyonat 500 mcg) kullanılabilir. **4 yaş ve daha büyük çocuklar:** Günde 2 defa bir inhalasyon Seretide 100 mcg Diskus kullanılmamalıdır. 4 yaştan küçük çocuklarda Seretide kullanımı ile ilgili bilgi yoktur. **Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı:** Yetişkin hastalar için önerilen doz bir inhalasyon şeklinde günde iki kez Seretide 250 mcg Diskus ile Seretide 500 mcg Diskus salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu şeklindedir. **Yaşlılar, böbrek yetmezliği ve hepatic yetmezlik olan hastalar:** Dozu ayarlamaya gerek yoktur. **Aşırı Dozaj:** Seretide'in aşırı dozajı ile ilgili klinik çalışmalarında elde edilen herhangi bir veri yoktur. Ancak her iki ilacın aşırı dozu ile ilgili bilgiler aşağıda verilmiştir: Salmeterolün aşırı dozajında görülen semptomlar tremor, başağrısı ve taşikardidir. Seretide Diskus aşırı dozajında tıbbi olarak kardiyoselektif bir beta-bloker ajandır. Eğer Seretide, ilacın içindeki beta-agonist aşırı dozajından dolayı kesilmişse, uygun steroid replasman tedavisine başlanması düşünülmelidir. Flutikazon propiyonatın aşırı dozları geçici olarak adrenal fonksiyonun baskılanmasına yol açabilir. Bu durum acil önlem alınmasını gerektirmez. Flutikazon propiyonatın aşırı dozajı durumunda Seretide tedavisine hala semptomları kontrol edecek düzeyde devam edilmelidir. **Ticari Takdim Şekli ve Ambalaj Muhtzası:** Seretide 100 mcg, 250 mcg, 500 mcg Diskus, 60 blisterlik alüminyum folyo taşıyan bir adet Diskus cihazı içeren karton kutularda satılmaktadır. **Ruhsat Sahibinin İsim ve Adresi:** GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş. Levent-İstanbul Ruhsat Tarih ve Numarası: Seretide 100 mcg, 250 mcg, 500 mcg Diskus, 01.07.2003 **Recete ile satılır.** 03.08.2004 tarihli KDV dahil perakende satış fiyatı Seretide 100 mcg Diskus 66.200.000 TL, Seretide 250 mcg Diskus 90.240.000 TL, Seretide 500 mcg Diskus 120.830.000 TL. 01.03.2005 tarihli KDV dahil perakende satış fiyatı Seretide 100 mcg Diskus 66.20 YTL, Seretide 250 mcg Diskus 90.24 YTL, Seretide 500 mcg Diskus 120.83 YTL'dir. **Prospektüs Kodu:** Seretide 100 mcg, 250 mcg, 500 mcg Diskus: 12/18.06.03/MDPI/C.

Referans:

1. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJK, Pauwels RA, Pedersen SE, and The GOAL Investigators Group. Can Guideline-defined Asthma Control be Achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170:836-844.

DAHA GENİŞ BİLGİ İÇİN FİRMAMIZA BASVURUNUZ.

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

1. Levent Plaza Büyükdere Cad. No:173 B Blok 34394 1. Levent/İSTANBUL

www.gsk.com.tr



www.solunumuzmani.com



Seretide™
salmeterol/özünleflutikazon propiyonat
Promise



Fizyolojide İlk Kadın Öğretim Üyesi Prof. Dr. Meliha Terzioğlu

1915 yılında Soma'da doğan Meliha Terzioğlu, İstanbul Amerikan Kız Kolejinden mezun olmuş ve burslu olarak Amerika Birleşik Devletleri'ne gönderilmiştir. Lisans ve Yüksek Lisans eğitimini Wellesley Kolejinde tamamlamıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Yale Üniversitesi Tıp Fakültesinde Prof. Dr. John Fulton'un yanında "Magna Cum Laude" derecesi ile doktorasını verdikten sonra 1938 Ekiminde yurda dönmüş, İstanbul Tıp Fakültesinde Ord. Prof. Dr. Hans Winterstein'in başkanı olduğu Genel Fizyoloji Enstitüsüne asistan olarak atanmıştır. 1944 yılında doçent, 1949 yılında da profesörlüğe yükselmiştir. 1967 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesinin kurulmasıyla Cerrahpaşa'ya geçmiş, Fizyoloji ve Biyofizik Kürsü Başkanlığı, daha sonra Temel Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığını yürütmüştür. 31 Aralık 1983'te emekliye ayrılmış; önce sözleşmeli öğretim üyesi ve son yılda da danışman olarak görevine devam etmiş; 15 Mart 1995 tarihinde vefat etmiştir.

Prof. Dr. Meliha Terzioğlu Tıp Fakültesi, Dişhekimliği Fakültesi ve Eczacılık Fakültesi, Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü öğrencilerine fizyolojinin her konusunda Lisans ve Yüksek Lisans düzeyinde uzun yıllar dersler vermiş, Türkiye'de ve dünyanın çeşitli memleketlerinde çok sayıda hekim ve bugün öğretim üyesi olan birçok bilim adamı yetiştirmiştir. Eritropoez mekanizmaları, solunum regülasyonu, asid-baz dengesi, hava kirliliği konularında çalışmaları ile tanınan Prof. Dr. Meliha Terzioğlu'nun 250 adet makalesi; tıp öğrencileri için birçok baskısı yapılmış 6 ders kitabı bulunmaktadır. Cerrahpaşa Tıp Bilimine katkılarından dolayı adı Temel Bilimler binasındaki bir dershaneye verilmiştir.

1970 yılında kurucuları arasında bulunduğu Türkiye Solunum Araştırmaları Derneğinin 24 yıl aralıksız başkanlığını yürütmüştür. Dünyada da çok iyi tanınan hoca, Avrupa Solunum Klinik Fizyolojisi Derneğinin Yönetim Kurulunda 4 yılı ikinci başkan olmak üzere 8 yıl görev almıştır. Mesleğindeki üstün başarısı ve yurt dışındaki haklı şöhreti ile 1988 yılında Cambridge International Biographical Center tarafından hazırlanan 20. yüzyılın önde gelen Bilim Kadınları Listesinde yerini almıştır. Hayatta iki şeye çok değer vermiş ve bunların ilerlemesini görmekten büyük gurur duymuştur. Bunlardan biri fizyoloji diğeri ise her zaman gurur duyduğu oğlu Prof. Dr. Tosun Terzioğlu'dur.

Değerli Hocamızı bir kez daha minnet ve şükran ile anar kendisine ulu tanrıdan rahmet dileriz.

PROF. DR. MELİHA TERZİOĞLU VE SOLUNUM FİZYOLOJİSİ

Lütfi ÇAKAR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Hocamızın Akademik yaşantısı, Amerika Birleşik Devletleri, Yale Üniversitesi Tıp Fakültesinde Prof. Dr. John Fulton'un yanında hazırlamış olduğu ve 1938 haziranında Magna Cuma Laude derecesi ile başarılı olduğu 'The relation of thymus gland to growth in albino rat' başlıklı Doktora Tezi(Ph.D. thesis) ile başlamıştır⁽¹⁾. İlk bilimsel yayını timus bezinin ağırlığını etkileyen faktörler üzerinedir ve American Journal of Physiology'de makale olarak yayınlanmıştır⁽²⁾.

1938 haziran sonunda İsviçre'de bir bilimsel toplantıya katılarak yurda döndüğünde, Maarif Vekaleti burslusu olduğundan, tayin ve mecburi hizmetini İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Enstitüsünde tamamlamayı arzulamış ve ekim 1938 de Ord. Prof. Dr. Hans Winterstein'in başkanı olduğu Genel Fizyoloji Enstitüsü'ne asistan olarak atanmıştır.

Ord.Prof.Dr. Hans Winterstein, 1933 Üniversite Reformu ile Almanya'dan İstanbul Üniversitesine gelmiş, solunumun kimyasal yoldan düzenlenmesi ile ilgili olarak 1908 yılında ortaya attığı kimoreseptörlerin en tabii uyarınının hidrojen iyonları olduğunu ileri sürdüğü birinci reaksiyon teorisi ve 1921 yılında buna karşı ileri sürülen görüşleri cevapladığı ikinci reaksiyon teorileri ile solunum regülasyonu konusunda, dünyada çok tanınan ve önde gelen fizyologlar arasındadır. Winterstein aynı zamanda hipnoz, periferik ve merkez sinir sisteminde eksitasyon olayları ve yüksekliğe adaptasyon konularıyla da ilgilidir. Böyle bir otoritenin asistanı olan Meliha Terzioğlu, Winterstein ile birlikte kaslarda ihraç edilen amonyak miktarı, mekanik basıncın etkileri ve kurbağa omuriliğinde intersegmental inhibisyon başlıklı yayınların ardından nihayet 1943 yılında 'Uzuvların parçalanmasının oksijen sarfiyatı üzerine tesiri' başlıklı bilimsel makalesi ile solunum fizyolojisi konusunda çalışmalara başlamıştır⁽³⁾. Doçent

olduktan sonra, 1944 ve 1945 yıllarındaki makaleleri kan pH'sı ve asit-baz denge ile ilgili olmakla birlikte, bu parametrelerin kan rejenerasyonu üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Profesörlüğe yükseltildiği 1949 yılında yayınlanan dört makalesinin konusu; glukoz enjeksiyonlarının kan rejenerasyonu, kan glukoz düzeyi, alkali rezerv, kan ve idrar pH değerleri üzerindeki etkileridir. Aynı yıllarda yüksekliğe adaptasyon mekanizmalarının araştırıldığı 1850 m yükseklikteki Uludağ araştırmaları başlamıştır. Yaz aylarında tıp fakültesi öğrencilerinin gönüllü denek olarak görev aldığı bu orta irtifa araştırmalarında, özellikle düşük basınç ve hipoksik hipoksinin kan hacmi, kan morfolojisi, hemoglobin konsantrasyonu, eritrosit ve retikülosit sayıları ile kan gazları ve kanın asit-baz denge durumları, enerji tüketimleri araştırılmıştır. Bir yandan da reaksiyon teorisine karşı diğer araştırmacılar tarafından yapılan itirazlara cevap vermek üzere, kan ve beyin-omurilik sıvısı asit-baz denge durumu hakkındaki araştırmalar Winterstein ve Gökhan tarafından sürdürülmüştür. Elde edilen bulgular gerek yurtiçi gerekse yurtdışı önemli bilimsel dergilerde yayınlanmıştır. 1953 yılında Ord. Prof. Dr. Hans Winterstein'in emekliye ayrılmasıyla, Dr. Nuran Gökhan da gruba dahil olmuş ve Uludağ araştırmalarının 'arteryel kanın asit-baz denge ve gaz içerikleri' bölümü Dr. F. Özer, Dr. N. Gökhan ile birlikte 1954 te J. Appl. Physiol. 6. cildinde yayınlanmıştır⁽⁴⁾. Bu tarihten itibaren deneysel çalışmalar direkt solunum regülasyonu üzerinde yoğunlaşmaktadır. C. Göral ve J. Bardavit ile, 'Tavşanlarda kimoreseptör denervasyonundan sonra uygulanan aralıklı hipoksinin eritropoez ve asit-baz denge üzerine etkileri' başlıklı araştırmaları 1955'te Am. J. Physiol. 182. ciltte; "Normal ve kimodenerve tavşanlarda CO inhalasyonunun kan asit-

Yazışma adresi: Lütfi ÇAKAR, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
Tel: 0212 414 30 00 / 21570

Alındığı tarih: 01. 06. 2005, kabul tarihi: 11. 07. 2005

baz durumu ve solunum aktivitesi üzerine etkileri” başlıklı deneysel araştırma Dr. F. Emiroğlu ile birlikte Arch. Internat. Physiol. Bioch. 65. ciltte 1957 yılında 14 sayfa olarak yayınlanmıştır^(5,6).

Hidrojen iyonlarının solunum regülasyonundaki önemi bilinirken, hipotermik koşullarda organizmada bir asidemi oluşmasına karşı, literatür bilgilerine ters bir şekilde solunum dakika hacmi azalmaktadır. Bu hipovantilasyonda, soluk frekansında daha belirgin, soluk hacminde ise daha az olmak üzere meydana gelen azalmalar etkili olmaktadır. İşte bu noktadan hareketle solunumun periferik ve santral düzenleme mekanizmalarını açıklığa kavuşturmak amacıyla, yüzeysel soğutma, lokal hipotermi ve çapraz dolaşım teknikleri ile oluşturulan hipotermik koşullarda çeşitli gaz karışımları solunumu sırasında solunum parametrelerinin incelendiği bir dizi araştırmalar düzenlenmiştir.

Bu konuda ilk araştırma N.Gökhan ve F.Altınkapı ile birlikte düzenledikleri “Hipotermi sırasında köpeklerde kan ve beyin-omurilik sıvısı asit-baz dengesi” üzerinedir⁽⁷⁾. A. Akçasu ve R. Aykut ile beraber, kanın asit-baz durumunun hipotermik kalpte ventriküler fibrilasyonla ilişkisi⁽⁸⁾, N.Gökhan, F. Altınkapı, F. Emiroğlu, F. Özer ve E. Çırpılı ile birlikte hipotermik deney hayvanları üzerinde gerçekleştirdikleri dizi araştırmalarda, normo- ve hipoksik gaz karışımları solunumuna karşı solunumsal ve kardiyovasküler değişikliklerin arteriyel kan gazları, kan ve beyin-omurilik sıvısı asit-baz dengesi ile ilişkileri araştırılmıştır (9, 10, 11).

Bu deneylerden elde edilen bulgulara dayanılarak Prof. Dr. Meliha Terzioğlu, 1967 yılında Forschung. Praxis. Fortbildung, 'da yayınlanan “Soluk frekansı ve hacminin düzenlenmesinde muhtemel mekanizmalar” başlıklı bir makalede; periferik mekanizmaların esas olarak soluk frekansı; santral mekanizmaların da soluk hacmi regülasyonu ile ilgili olduklarını ileri sürmüştü⁽¹²⁾ ve konuda ilk araştırmaları Dr. Cinemre ile birlikte başlamıştır. Ayrıca, orta yükseklikte egzersizin solunum ve kardiyovasküler parametreler üzerine etkileri konusundaki çevre fizyolojisi ile ilgili araştırmaları da devam etmektedir⁽¹³⁾.

1967 yılında İstanbul Tıp Fakültesinin ikiye ayrılmasıyla, Prof. Dr. Meliha Terzioğlu Cerrahpaşa Tıp Fakültesine geçmiş; yoğun bilgi birikimi ve tecrübesiyle burada iki ayrı çalışma grubu oluşturarak deneysel çalışmalarını sürdürmüştür. Bu çalışma

gruplarından biri solunumun periferik ve santral düzenleme mekanizmaları, ikincisi de eritropoez mekanizmaları üzerinedir.

Hocamız, ilk çalışmaları asistanlarına uzmanlık ve doktora çalışmaları olarak vermiş, daha sonra konuyu derinlemesine araştırmak üzere yeni araştırmalar düzenlemiş ve bunların çeşitli yurtiçi ve yurtdışı bilimsel kongrelerde sunulması ve makale olarak yayınlanması için büyük çaba harcamıştır. Hocamızın danışmanlığında Solunum Fizyolojisi konusunda tamamlanan doktora ve uzmanlık tezlerinin listesi aşağıda belirtilmiştir.

Dr. Lütfi Çakar: Normo- ve hipotermide Kontrol ve Kimodenerve Tavşanların Hiperkapniye Karşı Solunum Cevapları ve Nöro-Musküler İleti. (1972)

Dr. Sabri Derman: Normo ve Hipotermide Periferik Kimoreseptörlerin Duyarlıklarının Karşılaştırılması. (1976)

Dr. Tülin Oruç: Normo- ve Lokal Hipotermide Kimoreseptörlerin Hipoksiye Duyarlıklarının Çapraz Dolaşım Tekniği ile İncelenmesi. (1978)

Dr. Şahap Demirboğan: Belli bir Hızda ve Farklı Eğimlerde Yürüme Esnasında Solunumsal ve Kassal Uyumlarda Oluşan Değişimler. (1978)

Dr. Şefik Dursun: Hiperoksik ve Hipoksik Gaz Karışımları Solunmasında, Solunum Parametrelerindeki Değişiklikler ile Kan ve Serebrospinal Sıvıdaki Gaz Basınçları ve Asit-Baz Parametrelerinin Karşılaştırılması. (1981)

Dr. Hidayet Sarı: Sporcular ve Sedanter Kişilerde Egzersiz, İstirahat ve Dinlenme Durumlarında Solunum ve Dolaşım Parametrelerinin İncelenmesi. (1981)

Dr. Gülderen Şahin: Tavşanda Kronik Hipoksik Hipoksi ile Oluşturulan Polisitemide 2,3-DPG Düzeyi ve Akut Hipoksik Durumda Periferik Kimoreseptörlerin Duyarlılığının İncelenmesi. (1983)

Dr. Nazan Fırat: Hipoksik ve Hiperoksik Koşullarda Serebral Kan Akımı Değişimlerinin Ventilasyon Parametrelerine Etkisi. (1988)

Dr. Ertan Yurdakoş: Periferik ve Santral Kontrol Mekanizmalarının İntegratif Faaliyetlerinin Solunum Düzenlenmesine Etkisi. (1989)

Dr. Semih Ayhan: Çapraz Dolaşım Tekniği ile Glomus Caroticum Bölgesinin Hipoksik, Hiperoksik ve Hiperkapnik Kanla Perfüzyonunda Solunum ve Dolaşım Parametreleri ile Kan Gazları, Asit-baz Parametrelerinde Gözlenen Değişiklikler. (1990)

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Biofizik Kürsüsünde solunum kontrol mekanizmaları üzerinde ilk araştırma Prof. Dr. Meliha Terzioğlu danışmanlığında Dr. Lütfi Çakar'ın doktora çalışmalarıdır. Bu çalışmada, solunum regülasyon mekanizmalarını açıklığa kavuşturmak amacıyla, normo- ve hipotermik koşullarda kontrol ve kimoderve tavşanlara hiperkapnik, hipoksik ve hiperoksik gaz karışımları solutularak solunum cevapları araştırılmış ve hipotermide nöro-musküler ileti mekanizması incelenmiştir. Kontrol grupta, hiperkapnik-normoksik gaz karışımı solunumu sırasında soluk frekansı benzer deney koşullarındaki kimoderve gruptakinden daha fazla artmıştır. Ayrıca, hipotermide kimoderve gruptaki frekans artışı, 29°C civarında sona ermiş; kontrol grupta ise gerek hiperkapni gerekse hipoksiye karşı 23°C ye kadar devam etmiştir(14). Aynı koşullarda Hering sinirinden potansiyeller kaydeden Dr. Sabri Derman'ın çalışmaları da aynı sonuçları işaret etmiştir(15). Bu gözlemler, periferik kimoreseptörlerin soluk frekansı düzenlenmesindeki önemini göstermektedir. Aynı bir bulgu da % 100 O₂ solutulduktan sonra hipoksik gaz karışımları solutulan deney hayvanlarında, soluk frekansındaki artış hava grubuna göre çok daha yüksek olmaktadır. Bu artış daha ziyade ekspirasyon sürelerinin kısalmasıyla sağlanmaktadır (16). Bu bulgu da periferik mekanizmaların etkisinin solunum merkezlerinin oksijenasyon durumuyla çok yakın ilişkili olabileceğini de düşündürmektedir. Bu araştırmaların hiperkapni ile ilgili sonuçları Türkiye Solunum Araştırmaları, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı ve Societas Europaea Physiologiae Clinicae Respiratoriae ve International Union of Physiological Sciences'in ortaklaşa olarak 4-7 Eylül 1972 tarihleri arasında düzenledikleri ve İstanbul Üniversitesine uzun yıllar hizmet veren Ord. Prof. Dr. Hans Winterstein'in anısına ithaf edilen "Chemical Regulation of Ventilation and its Related Disorders" başlıklı Uluslararası sempozyunda sunulmuş ve 1973 te Bull. Physiopath Resp.'in 9. cildinde tam makale olarak yayımlanmıştır (17).

Tabii ki bu deneylerde hiperkapni hem periferik ve hem de santral kimoreseptörleri uyarmaktadır. Daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için sadece periferik veya sadece santrali uyaranlarla bu deneylere devam edilmesi ve hipotermideki aksaklığın periferik mi yoksa santral kaynaklı mı olduğu sorusuna açıklık getirmek üzere ileri araştırmaların düzenlenmesi gerekmektedir. Nitekim, Dr. T. Oruç ve Terzioğlu bu

kez hipotermide santral ve periferik etkileri ayrı ayrı inceleyebilmek amacıyla, çok güç bir yöntem oluşturarak bir dizi deneyler yapmışlardır. I. Grup deneylerde alıcı köpeğin glomus bölgesi kendi sistemik dolaşımından ayrılarak verici köpeğin sistemik kanı ile perfüze edilmiş; alıcı köpek normal hava solurken verici köpeğe hipoksik gaz karışımı solutulmuştur. II. Deney grubunda ise alıcı köpeğin beyin dolaşımı sistemik dolaşımından ayrılmış ve vericinin dolaşımına bağlanmıştır. Verici hayvana uygulanan hipotermi ile alıcı hayvanda normotermik kimoreseptör bölgesi ve hipotermik beyin bölgesi oluşturulmuş, verici köpeğe solutulan hipoksiye karşı solunum cevapları incelenmiştir. Böylece, periferik bölge ve santral bölgelerde ayrı ayrı oluşturulan hipotermiye karşı hipoksik cevaplar araştırılmıştır. Bulgular; periferik kimoreseptörlerden merkeze ulaşan impulsların CIA ve IOS mekanizmalarına etki ederek inspirasyon ve ekspirasyon süreleri, dolayısıyla soluk frekansı ve soluk hacmi, düzenlemelerinde etkili olduklarını göstermişlerdir(18).

Hipoksi ve hiperoksinin periferik ve santral mekanizmalar üzerine birbirinden farklı etkiler göstermesi üzerine Dr. Şefik Dursun ile birlikte hiperoksi ve hipoksinin kontrol, vagotomize, kimoderve ve vagotomize deney gruplarında solunum parametreleri, kan gazları ve kan ve beyin-omurilik asit baz denge değişiklikleri incelenerek solunumun periferik ve santral kontrol mekanizmaları üzerindeki etkileri araştırmışlardır. Bulgulara göre, intakt organizmada frekans regülasyonunda akciğer reseptörlerinden vagal yolla ve periferik kimoreseptörlerden gelen impulsların esas rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca, serebral oksijenasyonun santral kontrol mekanizmalarının faaliyetinde çok önemli olduğu, oksijenasyonun yeterli olması durumunda santral inspiratuar aktivitenin eksitator etkisinin arttığı sonucuna varmışlardır. Kimoderve-vagotomize grupta hipoksiye karşı frekans cevabının az ancak anlamlı artışı frekans düzenlemesinde başka bir mekanizmanın da rolü olabileceğini düşünmüşler, bu mekanizmanın da santral hipokside aktive olduğu ileri sürülen santral frekans jenerasyon mekanizması olabileceğini belirtmişlerdir(19).

Anabilim Dalında yapılan araştırmalarda, hipoksinin kimoderve grupta bir depresyon; hiperoksinin ise santral mekanizmalar üzerine bir fasilitasyon meydana getirerek soluk hacmini arttırdığı gözlenmiştir. Bu bulgulara

dayanarak, periferik ve santral kontrol mekanizmaların etkisini hipoksi ve hiperoksi deneyleri ile ayrı ayrı araştırmak amacıyla, Dr. T. Oruç ve arkadaşları yeni ve güç bir yöntem geliştirmişlerdir⁽²⁰⁾. Bu yöntemde farklı gaz karışımları soluyan deney hayvanının bir kateterle femoral arterinden alınan kan dolaşım pompasından geçirilerek gaz basınçları ayarlanmış ve sabit bir hızda, aynı deney hayvanının vertebral arterlerine verilerek beyin sapı normoksik, hipoksik veya hiperoksik kanla perfüze edilmiştir. Bulgular, soluk hacminden sorumlu santral mekanizmalar üzerine serebral hipoksinin inhibitör etkisi bulunduğunu; hiperoksinin fasilitatör etkisinin serebral vasküler dirençten bağımsız olduğunu, serebral vasküler direncin hiperoksinin neden olduğu hiperventilasyona bağlı olarak azalan PCO₂ nedeniyle daha sonra arttığını göstermişlerdir.

Solunumun periferik düzenleme mekanizmalarında vagusun ince ve kalın duysal liflerinin rollerini araştırmak amacıyla da vagusa orta servikal bölgede soğuk bloğu uygulanarak hipoksi ve hiperkapninin etkileri araştırılmıştır^(21,22).

Yükseklerde doku hipoksisi ve asit-baz denge değişikliklerine rağmen, organizmada hipoksiye karşı zamanla bir duyarlık azalması meydana gelmektedir. Dr. Gülderen Şahin ile birlikte yüksekliğe adaptasyonda hipoksiye karşı duyarlık azalmasının nedenlerini araştırmak amacıyla; kontrol, normal-polisitemik ve kimodenerve-polisitemik deney gruplarında, hipoksiye karşı solunum cevapları incelenmiş ve ayrıca, kimoreseptörleri sağlam gruplarda Hering sinirinden potansiyeller kaydedilerek kimoreseptörlerin duyarlığı kontrol edilmiştir⁽²³⁾. Sonuçlar; polisitemide periferik kimoreseptörlerin hipoksiye karşı duyarlığının azaldığını göstermiştir. Neden olarak da, artmış eritrositer 2,3-DPG konsantrasyonunun O₂-Hb eğrisini sağa kaydırması ve serebral vasodilatasyon nedenleriyle kanın oksijen kapasitesinin artmasına bağlamışlardır. Kimodenerve grupta ise hipoksiye karşı cevap olarak frekansın değişmeyip, buna karşı soluk hacminin azalmasını soluk frekans regülasyonunda periferik kimoreseptörlerin birinci derecede önemli rol oynadığını, hacimdeki azalmanın ise hipoksinin solunum merkezlerini direkt olarak deprese etmesi sonucu oluştuğunu belirtmişlerdir.

Dr. Gülderen Şahin, 1986-1987 yılları arasında Prof. Dr. J.G. Widdicombe'un yanında bilgi ve görgüsünü artırmak üzere bulunduğu süre içinde yukarı havayolları vasküler direncinin refleksi, sinirsel ve kimyasal kontrolü

konularında çalışmalar yaparak bunları yurt dışında uluslararası bilimsel kongrelerde sunan ve önemli fizyoloji dergilerinde yayımlamıştır. Dr. Gülderen Şahin, anabilim dalımıza döndükten sonra aynı konu üzerindeki çalışmalarını ekip arkadaşlarıyla da sürdürmüştür. Yapılan deneysel çalışmalarda, izole larinjeal havayollarının hipoksi, hiperoksi ve hiperkapnik gazlarla perfüzyonunda mekanoreseptörlerin solunum faaliyeti üzerine etkileri araştırılmıştır. Bulgulara göre; hipoksi ve hiperoksi hava akımıyla oluşan solunum inhibisyonunu mekanoreseptörler yoluyla ortadan kaldırırken karbondioksit, oluşan inhibisyonu daha da artırmaktadır.

Diğer yandan anabilim dalımızda, indirekt verilere dayanılarak bulbusun ventrolateral bölgesinde yüzeyel olarak buldukları ileri sürülen santral kimoreseptörlerin lokalizasyonları hakkında elektrofizyolojik araştırmalar düzenlenmiştir⁽²⁴⁾. Bu araştırmalarda, kedilerde bulbusun ventral bölgesi açılarak gerek hiperkapnik gaz karışımları solunumu sırasında gerekse vertebral arter yoluyla CO₂ ile doyurulmuş Ringer-Locke sıvısının enjeksiyonu sırasında cam mikroelektrodlarla çeşitli derinliklerden spike potansiyelleri kaydedilerek kimoduyar ünitelerin yerleri saptanmıştır. Bulgulara göre; rostral alanda CO₂'e karşı duyar üniteler bulbusun ventrolateral bölgesinde 500-600µm derinlikte daha yoğun olmak üzere 400 ile 1.000 µm arasında bulunmaktadır. Bu araştırmanın bir bölüm sonuçları, 1976 da Varşova'da⁽²⁵⁾, 1977'de Paris'te⁽²⁶⁾ Dr. Lütfi Çakar; tüm sonuçlar bildiri olarak 1981'de Şiraz'da⁽²⁷⁾ ve 5-7 ekim 1981'de H.H.Loeschcke'nin onuruna Bochum'da⁽²⁸⁾ düzenlenen Uluslararası Kongrelerde Prof. Dr. Meliha Terzioğlu tarafından sunulmuş ve büyük ilgi uyandırmıştır. Hocamızın ayrıca, çeşitli kongre ve sempozyumlarda panel veya konferans şeklinde sunulmuş ve ayrı baskı olarak yayınlanmış makaleleri de bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; On the problem of the effects of hypoxia of mid altitude (Forschung. Praxis. Fortbildung 15: 441-445, 1967), Possible mechanisms concerning the regulation of respiratory frequency and tidal volume⁽¹²⁾, The regulation of respiration and of acid-base balance in acute hypothermia (S.E.P.C.R., Symposium s. 188-199, 1968), Atmosferden dokulara kadar oksijen iletimi (Cer.Tıp Fak. Der. 7: 123-134, 1976), The functional regulation of pulmonary receptors distal to the terminal bronchioles (Italian Journal of Chest Diseases-Milano, 1:21-24, 1980), 2,3-DPG'nin

Hemoglobinin Oksijen Affinitesine Etkisi (Solunum:3, 22-35, 1982), Havacılık tıbbi ile ilgili bazı fizyolojik sorunlar (Solunum. 5: 74-84,1982), Yüksekliğe adaptasyonda rol oynayan mekanizmalar (Solunum, 4: 32-54,1983) Solunum Santral Kontrol Mekanizmalarının Fonksiyonel Organizasyonu ve Buna Etkili Faktörler (Solunum,7:27-31,1984) dir.

Meliha hoca, bilimsel çalışmaların sadece kendi kürsülerinde yapılmasıyla kısır döngü içine girileceğine inanır; muhakkak ilgili konuda çalışmaları ile öne çıkmış bir yurtdışı araştırma merkezinde bilgi ve görgü artırmak amacıyla bulunulmasını ve orada yapılan araştırmalara iştirak edilmesini önemle vurgulardı. Bu açıdan solunum regülasyonu konusunda çalışmalar yapan meslektaşlarına önemli araştırma merkezlerinde önemli araştırmacıların yanında çalışma olanakları ayarlamış ve yurtdışına göndermiştir. Bu amaçla, Hering siniri izolasyonu ve kayıt tekniğini öğrenmesi açısından Dr. Sabri Derman'ı bir ay süre ile Londra'da Prof.Dr. Eric Neil'in kürsüsüne göndermiştir. Dr. Lütfi Çakar, 1975-1976 yılları arasında 9 ay süre ile University of London Middlesex Hospital Medical School Department of Physiology'de kimoreseptörler konusunda bir otorite olan Prof.Dr. Eric Neil'in laboratuvarına potansiyel kayıt yöntemlerini öğrenmek ve bu konuda araştırmalar yapmak üzere; Dr. Gülderen Şahin'i 1986-1987 yılları arasında bir yıl süre ile St Georges Hospital Medical School Department of Physiology'de Prof. Dr. John G. Widdicombe'un yanında "yukarı havayolları vasküler direncinin refleks, kimyasal ve sinirsel kontrolü" konularında araştırmalar yapmak üzere; 1990-1991 yılları arasında 1.5 yıl süreyle Dr. Ertan Yurdakoş'u yine aynı araştırma merkezine, "havayolu mukus sekresyonunun refleks, kimyasal ve sinirsel kontrolü" konularında araştırmalar yapmak üzere; Dr. Sabri Derman'ı University of New York Medical School Department of Physiology'de önemli bir solunum fizyoloğu olan Prof. Dr. F.F.Kao'un yanına göndermiştir. Dr.Sabri Derman, daha sonra Texas Houston Tıp Fakültesinde Prof.Dr. İsmet Karacan'ın yanında uyku bozuklukları konusunda çalışmalarda bulunmuş, uzun süre Amerika'da kalan arkadaşımız o dönemde anabilim dalımızdan ayrılmıştır.

Anabilim dalımızda onun yönlendirmesiyle sürdürülen araştırmaların tüm bulgularını, gerek yurtiçi gerekse yurtdışı bilimsel kongrelerde sunulmak üzere bizleri teşvik etmiş, cesaretlendirmiş ve bazen de adeta sürükleyerek götürmüştür. Nitekim Anabilim Dalımızda

sürdürülen solunum regülasyonu ile ilgili tüm çalışmalar çalışma ekipleri tarafından Avrupa Solunum Derneği, Uluslararası Fizyoloji Ünyonu gibi enternasyonal kongrelere götürülmüş, hepsi abstrak kitabında, çoğunluğu da yurtiçi ve yurtdışı dergilerde makale olarak yayınlanmıştır.

Anabilim dalımızda Solunum Düzenleme Mekanizmaları alanında sürdürülen bazı çalışmalara bilime katkıları nedeniyle ödüller de verilmiştir. Hocamızın da katkılarının bulunduğu bu araştırmaların bazılarının başlıkları, araştırmacıların adları ve ödül veren kuruluşlar aşağıda belirtilmektedir.

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Teşvik Ödülü (1983): Dr. Lütfi Çakar: Localization of CO₂ Sensitive Units in the Rostral Medullary Chemosensitive Area of the Cat. Pp: 52-60. In "Central Neurone Environment" eds. M.E. Schaeffe, H.P.Koepchen and W.R.See. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1983. Eczacıbaşı Bilimsel Araştırma Teşvik Ödülü (1987): Dr. Gülderen Şahin: Tavşanda kronik hipoksik hipoksi ile oluşturulan polisitemide 2,3-DPG düzeyi ve akut hipoksik durumda periferik kimoreseptörlerin duyarlılığının incelenmesi.

TÜSAD Meliha Terzioğlu Bilimsel Araştırma Ödülü (1997): Dr. Gönül Şimşek, Dr. Nermin Yelmen, Dr. Gülderen Şahin ve Dr. Tülin Oruç: Hipotiroidili anesteziye tavşanlarda hipoksi ve hiperkapniye karşı duyarlık azalmasında periferik kimoreseptör aktivitenin rolü. Bu ödül hocamızın vefatından sonra Kurucusu olduğu ve 24 yıl kesintisiz başkanlığını üstün başarı ile yürüttüğü Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği tarafından, onun adına her yıl vermeyi kararlaştırdığı ilk Bilimsel Araştırma Ödülüdür.

Hocamızdan sonra da, solunum düzenleme mekanizmaları üzerindeki çalışmalar; hipo ve hipertiroidili tavşanlarda solunum düzenlenmesi, akciğer nöroepitelyel cisimcikler, nörotransmitter ve nöromodülatörlerin etkilerinin incelenmesiyle aynı hız ve heyecanla devam edilmektedir.

Hocamızı en mutlu eden olaylardan biri de kendisine 1988 yılında "Cambridge International Biographical Center" tarafından Solunum Regülasyonu, Yüksekliğe Adaptasyon ve Hipokside Eritropoez Düzenleme Mekanizmaları üzerindeki çalışmalarından ötürü "Şeref Sertifikası" verilmesidir. Merkez tarafından yayınlanan "Foremost Women of Twentieth Century" adlı kitabın 1. cildi Hocamızın da içinde bulunduğu 35 Bilim Kadınına ithaf edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. İnay M. The relation of thymus gland to growth in the albino rat. (Ph. D. thesis) Laboratory of Physiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, U. S. A., 1938.
2. İnay M, Thompson K. Factors influencing the weight of the thymus gland of the rat. *Am J Physiol* 1938;123:106.
3. Winterstein H, Terzioğlu M. Uzuvarların parçalanmasının oksijen sarfiyatı üzerine tesiri. *İst Tıp Fak Mec* 1943;5:2908-2910, (Zusammenfassunf, s. 2954-2955).
4. Terzioğlu M, Özer F, Gökhan N. Variations in gaseous content and acid-base equilibrium of arterial blood at 1.85 km altitude. *J Appl Physiol* 1954;6:423-428.
5. Terzioğlu M, Göröl C, Bardavir J. Influence of chemoreceptors denervation and subsequent discontinuous anoxia on erythropoiesis and acid-base equilibrium in the rabbit. *Am J Physiol* 1955; 182:100-104.
6. Terzioğlu M, Emiroğlu F. The effect of CO₂-inhalation on respiratory activity and blood acid-base equilibrium of normal and chemoreceptorless rabbits. *Arch Internat Physiol Bioch* 1957;65:13-26.
7. Terzioğlu M, Gökhan N, Altınkapı F. The acid-base equilibrium of blood and cerebrospinal fluid of the dog during hypothermia. *Scand J Clin Lab Invest* 1957;10:315.
8. Terzioğlu M, Akçasu A, Aykut R. The relation of acid-base equilibrium of blood to the onset of ventricular fibrillation in the hypothermic heart. *Arch Internat Physiol Bioch* 1959;67: 195-213.
9. Terzioğlu M, Gökhan N, Altınkapı F. Acid-base relations between arterial blood and cerebrospinal fluid with reference to variation in respiratory activity during hypothermia. *Arch Internat Physiol Bioch* 1959;67:404-416.
10. Terzioğlu M, Emiroğlu F, Gökhan N, Özer F. The respiratory responses to hypoxia and variations in arterial gas tensions and acid-base balance of normal dogs in hypothermia. *Arch Internat Physiol Bioch* 1961;69:161-175.
11. Terzioğlu M, Gökhan N, Emiroğlu F, Özer F. The respiratory and cardiovascular responses to hypoxia and variations in arterial gas tensions and acid-base balance of chemoreceptorless dogs in hypothermia. *Arch Internat Physiol Bioch* 1961;69:177- 193.
12. Terzioğlu M. Possible mechanisms concerning the regulation of respiratory frequency and tidal volume. *Forschung Praxis Fortbildung* 1967;15:477-480.
13. Terzioğlu M, Gökhan N, Kayserilioğlu A. Respiratory and cardiovascular responses to moderate exercise at mid-altitude. *Schweizerische Zeitschrift Für Sportmedizin (Revue Suisse de Medecine Sportive)* 1966;14:35-48.
14. Çakar L. Normo- ve hipotermide kontrol ve kimodenerve tavşanların hiperkapniye karşı solunum cevapları ve nöro-musküler ileti. Doktora Tezi, İstanbul, 1972.
15. Derman S. Normo ve hipotermide periferik kimoreseptörlerin duyarlıklarının karşılaştırılması. Doktora Tezi, İstanbul, 1976.
16. Çakar L, Terzioğlu M. Normo ve hipotermik şartlarda hipoksinin solunum regülasyon mekanizmalarına etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1974;5:454-465.
17. Çakar L, Terzioğlu M. The ventilatory responses of normal and chemoreceptor-denervated rabbits to the breathing of hypercapnic gas mixtures in normo-and hypothermia. *Bull Physio-path Resp* 1973;9:676-684.
18. Oruç T. Normo- ve lokal hipotermide kimoreseptörlerin hipoksiye duyarlıklarının çapraz dolaşım tekniği ile incelenmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1978
19. Dursun Ş. Hiperoksik ve hipoksik gaz karışımları solunmasında, solunum parametrelerindeki değişiklikler ile kan ve serebrospinal sıvıdaki gaz basınçları ve asit-baz parametrelerinin karşılaştırılması. Doktora Tezi, İstanbul, 1981.
20. Oruç T, Çakar L, Terzioğlu M, ve ark. The effect on the pattern of breathing of artificial perfusion of the brain stem with hyperoxic and hypoxic blood. *Societas Europaea Physiologiae Clinicae Respiratoriae*. "Chest wall and ventilatory failure" Annual Meeting, Barcelona, 11-15 June 1984, Abstracts, 18. *Bull Eur Physio-pathol Respir* 1985;21:28 A.
21. Akyolcu M C. Kimodenerveasyondan önce ve sonra vagal impulsların solunum merkezlerinin aktivasyon durumuna etkisi. Doktora Tezi, İstanbul, 1989.
22. Karaturan N. İnce ve kalın vagal afferentlerin solunum tipine ve CO₂'e karşı oluşan solunumsal cevaba etkileri. Doktora Tezi, İstanbul, 1991
23. Şahin G. Tavşanda kronik hipoksik hipoksi ile oluşturulan polisitemide 2,3-DPG düzeyi ve akut hipoksik durumda periferik kimoreseptörlerin duyarlılığının incelenmesi. Doktora Tezi, İstanbul, 1983.
24. Çakar L. Beyin sapındaki kimosensitif alanlarda karbondioksit karşı duyar ünitelerin lokalizasyonlarıyla ilgili araştırmalar. Doçentlik Tezi, İstanbul. 1977.
25. Çakar L, Terzioğlu M. The response of the chemosensitive areas of the cat to the breathing of hypercapnic gas mixture. Abstracts, p.3, Symposium on CO₂ and Breathing. September, 12-16, 1976, Warsaw. Poland. *Bull Europ Physio-path Resp* 1976;12:224-225.
26. Çakar L. The localization of the carbon-dioxide sensitive units within the medullary chemosensitive areas. *Proc Int Physiol Sci XIII*. 1977;322.
27. Çakar L, Terzioğlu M. The chemosensitivity of the brainstem respiratory areas. Abstracts, p.24-25. Fourth Congress of the Iranian Society of Physiology and Pharmacology. Pahlavi

University, Shiraz, Iran, May 1977;14-19.

28. akar L, Terzioğlu M. The localization of CO₂ sensitive units in the rostral chemosensitive area of the cat. Symposium Held in Honour of Hans H. Loeschke. Abstract Book. Bochum,

October 5-7, 1981. Schlaefke M E, Koepchen H P, See W R, eds. Central neurone environment and the control systems of the breathing and circulation. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, Newyork, 1983, pp. 52-60.

PROF. DR. MELİHA TERZİOĞLU VE ERİTROPOEZ

Günnur YİĞİT

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Prof. Dr. Meliha Terzioğlu fiziyojinin bilimsel ve akademik gelişiminde ayrı ve özel yeri olan bir bilim insanıdır. Amerika'dan dönüşünden sonra, 1940'lı yıllarda, Prof. Dr. Hans Winterstein'in asistanı olarak solunum regülasyon mekanizmalarını araştıran çalışmalarına başlamıştır. Solunumun sinirsel, kimyasal regülasyonu ile ilgili araştırmalarına benzer koşullarda eritropoez mekanizmalarının incelenmesi konuları eklenmiştir⁽¹⁾. Solunumsal Hipoksemi ve Eritropoez başlığı altında, orta yükseklik (Uludağ)te yapılan uygulamalı araştırmaları toplanabilir^(2, 3, 4, 6).

Prof. Dr. Terzioğlu araştırma ekibinin bir grup tıp öğrencisi ile birlikte Uludağ'da yapmış oldukları bilimsel araştırmalar, ülkemizde orta irtifa (yükseklik) çalışmalarının ilklerini teşkil eder. Bu çalışmalarda deniz seviyesinden yükseklere çıkıldıktan sonra kan tablosunda gözlenen değişimler incelenmekte, yüksekliğe aklimitizasyon ve adaptasyon mekanizmaları ele alınmaktadır. Araştırmaların yapıldığı yükseklik, yaşam merkezlerinin yoğun olduğu bölgelerdir. Bu bölgelerde yaşayan insanların deniz seviyesine göre farklılıkları, fiziyojik normları önemlidir. Bu bölgeler, örneğin kış sporlarının yapıldığı, sportif amaçlı kullanılan alanlardır. Bu bağlamda, belirtilen yükseklikte saptanan solunumsal, kardiyovasküler ve kan parametreleri ile ilgili değişimler, toplum sağlığının korunması açısından gereklidir. Çünkü, çalışmalarda belirtilen sistemlerle ilgili regülasyon mekanizmaları ele alınmaktadır. Yüksek bölgelerde yaşanan ilk günlerde, fiziyojik değişimlerin bilinmesi, her şeyden önce kişinin yaşam paniğini azaltır. Kişide kardiyovasküler veya solunum sistemlerine ait patoloji şüphesi oluşmaz. Bilinen fiziyojik değişimlerin yetersiz kalması durumunda ise olası semptomların dikkatle izlenmesi gereklidir. Prof. Dr. M. Terzioğlu 1950'li yıllarda fiziyojik yükseklik sendromlarını ele alarak

fiziyojik mekanizmaların çözülmesinin klinik açıdan önemini vurgulamıştır. Yükseklik çalışmaları sürecinde, deniz seviyesindeki normal hematolojik değerlerin belirlenmesi⁽⁵⁾ ise Türk toplumuna ait bir sağlık normunun saptanması açısından çok önemli bir adımdır. Prof. Dr. Terzioğlu hocamız yükseklikte kan hacmi değişimlerini incelerken enfeksiyon riskinin önemli kanıtı olabilecek lökosit sayısı, lökosit tipleri gibi kan parametrelerini incelemeyi de önemsemiştir^(6,7).

Yükseklik hipoksemisi lökosit fonksiyonlarını, fagositik aktivite veya immun yanıt reaksiyonlarını etkileyen bir koşul olarak günümüzde açıklanmamış önemli bir araştırma konusudur. Organizmanın savunma hücreleri oksidan-antioksidan sistemlerle bağıntılı olarak incelenmektedir. Prof. Terzioğlu hocamızın konuya 1950'li yıllarda yaklaşması, yükseklik koşullarında patojenlerle savaşın fiziyojik önemini vurgulaması açısından çok önemlidir.

Yükseklik çalışmalarının bilim ortamında önemsenmesi 1965 yılında Kudüs'e yapılan çağrılı konferansla kanıtlanmaktadır⁽⁸⁾. Hocamızın bu kongrede sunduğu konferansta düşük barometrik basınçta hematopoez uyarılma mekanizmaları ele alınmakta, eritropoez konusuna yoğunlaştığı görülmektedir.

1966 yılında İsviçre'den alınan bir başka konferans davetinde ise orta yükseklikte egzersiz problemleri, solunum ve kardiyovasküler sistemlerle dile getirilmektedir⁽⁹⁾. 1967 ve 1969 yıllarındaki yayınlarında orta yükseklikte hipoksi problemleri, ilk kez genel hipoksik hipoksi ve renal iskemiyle bağlantılı olarak ele alınmakta, Eritropoietin hormonundan söz edilmektedir^(10,11). Eritropoietin ülkemizde Prof. Dr. Meliha Terzioğlu'nun ismiyle birlikte telaffuz edilen bir hormondur. Hipoksemi bağlamında eritropoezin stimülasyonu kanıtlandıktan sonra, Prof. Dr. Terzioğlu hormonun yapım organlarını araştıran çalışmaları

başlatmıştır. Dr. Hayrünnisa Çavuşoğlu'nun renal iskemide yapılan tavşanlarda eritropoietin araştırmaları, Dr. Abidin Kayserilioğlu'nun⁽¹¹⁾ düşük basınç kamara-sında tutulan tavşanlarda plazma eritropoetik aktivite tayinleri, Eritropoietin konusunda yapılan ilk uzmanlık tezleridir.

1972 yılında Prof. Dr. Terzioğlu'nun yönetmiş olduğu Doktora tezleri (Dr. G. Yiğit⁽¹⁴⁾ ve Dr. A. Süer⁽¹³⁾) köpeklerde hipoksik kanla perfüze edilen böbrek dokusunun plazma ekstrelerinde eritropoietin araştırmasıyla ilgilidir. Dr. R. Yiğit⁽¹²⁾in, Histoloji Doktora tezinde ise belirtilen böbrek dokularının Eritropoietin ile bağlantısı, histokimyasal yöntemlerle araştırılmıştır.

1973-1977 yılları içinde Prof. Dr. Terzioğlu grubunun araştırmaları renal anemiler, polisitemi, kronik lösemi, kronik renal yetmezlikler gibi çeşitli kan hastalıklarında eritropoietin (Epo) incelemeleriyle ilgilidir^(15, 16, 17, 18, 19). Prof. Dr. Terzioğlu, Dr. Ayla Süer, Dr. Sinan Önen'in TÜBİTAK Tıp Araştırma Kurumu projeleri ile gerçekleşen araştırma serisi, Eritropoietinin ülkemizde duyulması, klinik hekimlerini konu hakkında bilgilendirmesi adına çok önemlidir. Konunun Prof. Dr. M. Terzioğlu ile bağlantılı bir başka önemi ise hasta veya sağlıklı kişilerin plazmalarında, eritropoetik aktivite ölçümünün ilk kez Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında yapılabilir olmasıyla ilgilidir. Eritropoetik aktivitesi ölçülecek test plazmalarının deney sıçanlarına enjekte edilmesiyle, % retikülosit artışının saptanması, aktivitenin yüksek olduğunun göstergesi olarak alınmıştır. İleri yıllarda, plazma örnekleri polisitemik farelerde test edilmiş, eritrosit Fe⁵⁹ uptake (%)si ölçülmüştür. Eritropoetik aktivitesi yüksek olan plazmaların, Fe⁵⁹ uptake (%) yüksek bulunarak değerlendirilmeleri yapılmıştır. Nükleer Tıp Hocamız Prof. Dr. İrfan Urgancıoğlu'nun öğretisiyle Fe⁵⁹ ve Cr⁵¹ radyoisotopları, eritropoez konusunda kullanım alanına girmiştir. Eritropoetik aktivite testleri, plazma eritropoietin hormon düzeylerinin tayini ile gelişim göstermiştir. Bir grup test faresine farklı dozlarda standart Epo verilerek, hormona uyan % Fe⁵⁹ uptake değerleri belirlenmiştir. % Fe⁵⁹ uptake ile hormon dozu arasındaki ilişkiye göre, doz-cevap eğrisi hazırlanmıştır. Büyük sayıda farelerde test edilerek hazırlanan standart eğri, test plazma örneklerindeki hormon düzeyinin ölçülmesinde kullanılmıştır. Belirtilen yöntemle ülke çapında, hasta materyelinin Epo düzeylerini ölçebilen tek merkez Cerrahpaşa Tıp

Fakültesi Fizyoloji kürsüsü olmuştur.

1977 yılı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji kürsüsünde renal ve ekstrarenal eritropoietinin incelendiği, doçentlik tezlerinin veriliş yılıdır. Prof. Dr. M. Terzioğlu ile çalışan doçent adayları (Dr. Günnur Yiğit ve Dr. Ayla Süer) eritropoietin konusunda pekçok araştırmacının yöneticisi konumuna yükselmişlerdir. Ekstrarenal eritropoietin kaynakları bilateral nefrektomi yapılan deney hayvanlarının dalak, karaciğer ve glomus caroticum bölgelerinin hipoksik kanla perfüzyonu yapılarak araştırılmıştır^(21,22,23,27).

Ekstrarenal Epo araştırmalarında deneysel koşulların oluşturulması, standart Epo ile test plazmaların Epo düzeylerinin ölçülmesi, pre-eklampsi, Rh uyumsuzluğu, korpulmonale, diabetes mellitus, gibi pekçok hastalıklarda rutin Epo tayinleri Prof. Dr. Terzioğlu'nun öngörülerıyla başardığımız önemli çalışmalarımızdır^(25,26,35,36,37)

Prof. Dr. M. Terzioğlu multidisipliner çalışmayı kendisine prensip edinmiş, temel bilimlerde pekçok akademisyenin kariyer ilerlemesine destek vermiş bir hocamızdır. 1978 yılında İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji asistanı Dr. Refik Yiğit'in Amerika-New Orleans/Tulane Üniversitesinde Epo otoritesi olan Prof. Dr. J. Fisher'in yanına gönderilmesini sağlamıştır. Dr. R. Yiğit Amerika'da fetal eritropoez ve hücre kültürü çalışmalarıyla Epo hormonunu araştırmış, eritroid hücre kolonilerinin (CFU-E) oluşumunda Epo'nun etkisini in-vitro ortamda incelemiştir⁽²⁹⁾. Normal fare kemik iliği ve fare fetus karaciğer hücre kültürlerinde Epo, androjenler, 5 b-DHT hormonlarının etkileri karşılaştırılmıştır. Ülkeye döndükten sonra, Epo tayininde biyolojik yöntemlerin geliştirilmesinde önemli katkıları olmuştur. Hücre kültürü araştırmalarını hematoloji kongrelerinde sunan ilk araştırmacıdır.^(29,30,31)

Prof. Dr. Terzioğlu doku hipoksisi ile 2,3 DPG bağımlı araştırmalarını polisitemik tavşanlarda, diabet ve solunum hastalarında incelemiştir^(32, 33, 34,35,37). Prof. Dr. Terzioğlu hocamızın başlattığı eritropoez araştırmaları fizyoloji kürsüsünde; sağlıklı öğrencilerde, yurtlarda yaşayan gençlerde, orta öğretim öğrencilerinde plazma eser elementleri (Zn⁺², Fe⁺², Ca⁺², Mg⁺²), eritrositer parametreler, demir statüsü (ferritin, tr. sat, serbest Fe) Epo hormonlarının ölçülmesiyle sürdürülmüştür^(38, 39, 40, 41, 42, 43).

Kronik hastalıklar, tiroid hastalıkları ve deneysel hipertiroidili sıçanlarda eritropoezle ilgili çeşitli

koşullarda araştırmalar yapılmıştır^(44, 45). Hipertiroidili sıçanlarda oksidatif stres modelleri oluşturularak, antioksidan sistemler incelenmiş, hipertiroidizm koşullarında kemik metabolizmasındaki değişimler eritropoezle bağlantılı olarak çalışılmıştır^(46,47,48,49). Prof. Dr. M. Terzioğlu 14 Mart 1995 tarihinde vefat ettiğinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında büyük bir heyecanla başlatmış olduğu ve takip ettiği eritropoez araştırmaları, devam ediyordu. Bu gün ise farklı araştırma grupları tarafından yine aynı heyecanla sürdürülmektedir. Hocamızın tükenmez enerjisi, bitmez çalışma dürtüsü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalının her köşesinde hocamızla birlikte çalışmış her akademisyenin içinde yaşamaktadır. Onun çalışma potansiyeli içinde yetişmiş olan bizler, bıraktığı unutulmaz izler doğrultusunda bilime hizmet etmek prensibi ile çalışmalarımızı sürdürüyoruz. Aynı duyguları yaşayarak ve yaşatarak gençleri eğitiyoruz.

Aşağıda sunulan yayın listesi, Prof.Dr. Meliha Terzioğlu'nun 1945 yılından ölüm (1995) üne kadar geçen süreç içinde eritropoezle ilgili araştırmalarından örnekler içermektedir. Yayınlar genel başlıklar altında sınıflandırarak eritropoez kapsamındaki farklı alanlar belirtilmiştir. 1995 sonrası verilen örnek yayınlar ise hocamızın çizdiği yolda ilerleyen, araştırma spektrumunu genişleten çalışmalarla ilgilidir.

Prof.Dr. Meliha Terzioğlu hocamızı saygı ile anıyoruz.

SOLUNUMSAL HİPOKSEMİ VE ERİTROPOEZ (1945-1952)

- 1- Terzioğlu M. The effect of acid-base equilibrium changes on the regeneration of blood in the rabbit. Bull Pac Sciences İstanbul (Serie B) 1945;10:96-114.
- 2- Terzioğlu M, Özer F. Studies in blood physiology at mid-altitude: The variations in hemoglobin concentration, erythrocyte and reticulocyte counts at Uludağ. Bull Fac Med İstanbul 1949;12:334-352.
- 3- Terzioğlu M, Peköz N, Özer F, Songar A. Studies in blood physiology at mid-altitude (I). Variations in blood morphology at Uludağ. Arch Intern Physiol 1952;60:233-252.
- 4- Terzioğlu M, Peköz N, Özer F. II. Gaseous content and acid base equilibrium of blood at equilibrium. Arch Intern Physiol 1952;60:253-265.

YÜKSEKLİĞE ADAPTASYON VE ERİTROPOEZ

- 5- Terzioğlu M, Savcı D, Özek M, Kartal R. Türklere normal hematolojik değerler Ist Tıp Fak Mec 1953;16:192-209.
- 6- Terzioğlu M, Tuna N. Variations in blood volume at 1.85 km altitude J Appl Physiol 1954; 6:417-422.
- 7- Gökhan N, Terzioğlu M. Leucociti e formula leucocitaria a 1850 m. dialtezza. Minerva Medica 1956;2:16-18.
- 8- Terzioğlu M. The possible mechanisms the stimulation of hemopoiesis under reduced barometric pressure. (Çağrılı konferans, Kudüs) Isr J Med. Sci 1965;1:1295-1309.

ORTA YÜKSEKLİKTE EGZERSİZ, HİPOKSİ PROBLEMLERİ (1966-1969)

- 9- Terzioğlu M, Gökhan N, Kayserilioğlu A. Respiratory and cardiovascular responses to moderate exercise at mid altitude. (Çağrılı konferans, Magglingen, İsviçre) Schweiz Ztschr Sport Medizin 1966;14: 35-48.
- 10- Terzioğlu M. On the problem of the effects of hypoxia of mid-altitude. Forschung Proxis Fortbildung 1967;14:441-445.
- 11- Çavuşoğlu H, Kayserilioğlu A, Terzioğlu M. The effects of general hypoxic hypoxia and renal ischemia on erythropoietin production. Arch Intern Physiol Bioch 1969;77:260-274.

RENAL ERİTROPOETİN VE ANEMİ

- 12- Terzioğlu M, Urgancıoğlu İ, Süer A, Önen S. İzole böbrek perfüzyonlarının eritropoetik aktivitesi üzerinde çalışmalar. Hematoloji 1971;II: 155-168.
- 13- Çavuşoğlu H, Kayserilioğlu A, Terzioğlu M. Plazma eritropoietin aktivitesi ve jukstaglomerular granül indeksi münasebeti hakkında. Hematoloji 1971;II: 192-199.
- 14- Terzioğlu M, Önen S, Süer A, Önen K, Ulutin Ş, Efendigil C. Çeşitli etiyolojideki anemilerde, polisitemide ve kronik renal yetmezliğinde plazma

eritropoetik aktivitesinin tesbiti. Hematoloji 1972; III:81-93.

- 15- Çavuşoğlu, H, Kayserilioğlu A, Terzioğlu M. The relation of the severity of general hypoxic hypoxia to erythropoietin liberation in partial renal ischemia. New İstanbul Cont. Clin. Sc. 1972;10:79

BÖBREK PERFÜZYON DENEYLERİ VE ERİTROPOETİN (1972)

- 16- Yiğit R. Normal experimental ve patolojik durumlarda juxtaglomerüler aparat üzerinde histo-kimyasal araştırmalar, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Histoloji Doktora Tezi, 1972
- 17- Süer A. İzole böbreğin hipoksik kan ile perfüzyonundan elde edilen tam plazma ve plazma ekstrelerindeki eritropoietinin assay hayvanlarda tesbiti. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Fizyoloji Doktora Tezi 1972.
- 18- Yiğit, G. Hipoksik hipokside böbrekten salgılanan eritropoietinin eritropoez ve frajilite üzerine etkisi. Cerrahpaşa Tıp Fak. Fizyoloji Doktora Tezi, 1972.

RENAL ANEMİLER VE ERİTROPOETİK AKTİVİTE (1973-1975)

- 19- Önen K, Terzioğlu M, Efendigil C, Süer A, Önen S, Ülkü U. Üremiklerde eritropoetik aktivite ve dializin etkisi üzerinde klinik araştırmalar, 2-3 Mayıs 1973-İstanbul "Aktüel nefroloji konularında konferanslar".
- 20- Terzioğlu M. Eritropoez regülasyon mekanizması ve ekstrarenal eritropoietin yapımı hakkında bazı yeni görüşler. Cerrahpaşa Tıp Fak Dergisi 1973; 4:268-277.
- 21- Terzioğlu M, Süer A, Önen S. Plasma erythropoietic activity in experimental renal hypoxia and various blood disorders (Çağrılı konferans, Sarajova, Yugoslavya) Folia Anatomica 1975;II(Suppl):7-18.

HİPOKSEMİ VE ERİTROPOETİN İLİŞKİSİ ANEMİ VE POLİSİTEMİLERDE ERİTROPOEZ (1975-1976)

- 22- Süer A. Studies on plasma erythropoietic activity in patients with acute and chronic leukemia. Folia

Anatomica 1975;2 (Suppl.):7-18.

- 23- Terzioğlu M., Süer A, Önen S: TUBITAK Tıp Araştırma Kurumu Proje No: TAG-175. Eritropoez regülasyon mekanizmasının incelenmesi: I. Hipoksik koşullarda, eritropoietin yapımı ile ilgili mekanizmanın araştırılması. II. çeşitli etiyolojideki anemi ve polisitemi vakalarında, kronik renal yetmezliklerinde, plazma eritropoietik aktivitenin saptanması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları, 1976.
- 24- Yardımcı T U, Ulutin Ş B, Terzioğlu M. A study of the effects of hypoxia and hyperoxy on the amino acid transport system of red blood cells. The 16 th International Congress of Hematology (5-11 Eylül 1976, Japonya).

RENAL VE EKSTRARENAL ERİTROPOETİN (1977)

- 25- Yiğit G, Terzioğlu M. The role of the spleen in erythropoietin production. Proc Int Un Physiological Sciences XIII. 827 Paris, 1977.
- 26- Yiğit G. Ekstrarenal eritropoietin salgılanmasında glomus caroticum, dalak, karaciğerin rolleri. Cerrahpaşa Tıp Fak. Fizyoloji Doçentlik tezi, 1977.
- 27- Terzioğlu M. Renal ve ekstrarenal eritropoietin yapımı. Doğa Bilim Dergisi 1977;1:119-128.
- 28- Süer A. Deneysel böbrek yetersizliği oluşturulan tavşanda kronik hipoksinin plazma eritropoietik aktiviteye etkisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Doçentlik Tezi, 1977.

SAĞLIK VE HASTALIK KOŞULLARINDA ERİTROPOETİK AKTİVİTE

- 29- Vural Ö, Süer A, Yedigöz N, Terzioğlu M. Erzurum yöresinde yaşayan normal kişilerde ve kor pulmonale olgularında plazma eritropoietik aktivite ile C Vit. düzeylerinin saptanması. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği IX. Ulusal Kongresi özetleri ss.95-96 (1981).
- 30- Süer A, Yedigöz N, Terzioğlu M, Atasü T, Yedigöz V. Pre-eklampside, Rh uyumsuzluğu gösteren gebelerde ve kordon kanında eritropoietik aktivitenin normal kişilerinki ile karşılaştırılması. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği IX. Ulusal kongresi ss. 94-95 (1981).
- 31- Yiğit G, Terzioğlu M, Tunalı H. Morphological

changes in the carotid body and plasma erythropoietic activity of normal and nephrectomized rabbits in chronic hypoxic hypoxia. Cerrahpaşa Med Review 1982;1:58-68.

EKSTRARENAL ERİTROPOETİN VE İN-VİTRO ERİTROİD KOLONİ ÇALIŞMALARI

- 32- Yiğit G., Terzioğlu M, Khraisha S. Extrarenal production of erythropoietin. Hematologie 1978; 63:4.
- 33- Yiğit R. Androjenlerin, normal fare kemik iliği ve fare karaciğer hücre kültürlerinde, eritroid koloni (CFU-E) oluşumuna in vitro etkileri Doçentlik tezi, 1980.

FETAL ERİTROPOEZ – HÜCRE KÜLTÜRÜ ÇALIŞMALARI

- 34- Yiğit R. Kemikliliği ve fare fetus karaciğer hücre kültürlerinde EPO in CFU-E oluşumuna in vitro etkisi. Tıp Fak Mec 1983;46:434-440.
- 35- Yiğit R. Androjenlerin normal fare kemikliliği hücre kültürlerinde CFU-E oluşumuna, in vitro etkileri. İ Ü Tıp Fak Mec 1983;46:636-643.
- 36- Yiğit R, Fisher J W. Differential effects of testosterone and 5b-DHT on erythroid colony forming cells (CFU-E) in mouse bone marrow and fetal mouse liver cultures. Molecular Physiology 1983;4:303-311.

POLİSİTEMİK ORGANİZMADA SOLUNUM KONTROL MEKANİZMALARI (DENEYSSEL) 1986-1987

- 37- Şahin G, Terzioğlu M. The influence of chronic hypoxia on erythrocytic 2,3-diphosphoglycerate and the sensitivity of peripheral chemoreceptors of rabbits. Bull Eur Physiopath Resp 1986;22: 17 S.
- 38- Şahin G, Çakar L, Terzioğlu M. The response to hypercapnia and hypercapnic-hypoxia of the central and peripheral respiratory control mechanisms of polycytemic rabbits. Bull Eur Physiopath Resp. 1986;22:17 s.
- 39- Şahin G, Çakar L, Terzioğlu M. Tavşanda kronik

hipoksik hipoksi ile oluşturulan polisitemide periferik kimoreseptörlerin hiperkapniye karşı duyarlılığının incelenmesi. Solunum 1987;10:276-288.

DIABETİK VE SOLUNUM YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA DOKU OKSİJENASYONUNA ETKİN FAKTÖRLER (2,3 DPG-Hb İLİŞKİSİ)

- 40- Terzioğlu M, Dursun Ş, Candan G, Şahin G, Yiğit G, Sipahioğlu F. Tip I diabetiklerde glikozillenmiş hemoglobin (HbGlc) ve 2,3-Difosfogliserat (2,3-DPG) in O₂ dissosiasyonu ve hemoglobinin O₂'e afinitesi üzerine etkisi. Solunum Dergisi 12:162-171 (1987).
- 41- Yiğit G, Barutçu B, Toktamış N, Gürocak B, Erk M. Solunum yetersizliği düzeyi ile eritrositer parametreler ve eser elementlerin ilişkisi. Solunum Dergisi 1987;12:245-161.
- 42- Candan G, Yiğit G, Dursun Ş, Terzioğlu M, Sipahioğlu F, Civelek S, Gelişgen R. Tip I diabetiklerde insülinin eritrositer parametreler ile 2,3-DPG, plazma elektrolitleri, kan gazları ve asid-baz denge üzerine etkisi. Diabet ve Endokrinoloji Yıllığı 1988;6:258-264.

ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİNDE ERİTROPOEZ VE ESER ELEMENTLERİN İNCELENMESİ

- 43- Toktamış N, Seven A, Hacıbekiroğlu M, Yiğit G, Candan G, Hatemi S, Hatemi H. Fe parameters and erythrocytic parameters in experimental hyperthyroidism. Biochemical Society Transactions 1993;21:223.
- 44- Yurdakoş E, Seymen H O, Toktamış N, Yılmaz T, Güldamla G, Yiğit G, Candan G. Yurtlarda ve aile çevresi içinde yaşayan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi öğrencilerinin eritrositer parametreler, plazma çinko ve magnezyum değerlerinin karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 11. Kurultayı Kitabı ss: 1993;364-372.
- 45- Şimşek G, Seymen, H O, Hacıbekiroğlu M, Metin G, Yiğit, G. Ergenlik dönemi gençlerde eritrosit, lökosit, trombosit değerleri ile ferritin ilişkisinin araştırılması. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp

Fakóltesi 11. Kurultayı, 1993;397-403.

- 46- Şimşek G, Hacıbekiroğlu M, Metin G, Toktamış N, Seymen H O, Davut O, Yiğit G. Adolesan dónemi genęlerde eritropoietin serum ferritini ve O₂ tüketime iliőkinin araştırılması. Solunum 1993;16:671-680.
- 47- Şimşek G, Toktamış N, Hacıbekiroğlu M, Yiğit G. Adólesan grubunda hemoglobın, serum demiri, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin iliőkininin araştırılması. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakóltesi 11. Kurultayı, 1993;397-403.

**KRONİK HASTALIKLARDA (TİROİD)
ERİTROPOİETİN ARAŞTIRMALARI
(DENEYSSEL UYGULAMALI) (1993-1995)**

- 48- Demir AM, Vural Ö. Yorulmaz F, Şimşek G, Yiğit G. Kronik hastalıklar anemisinde eritropoietin düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı ilişkisi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi 1995;12 (1,2,3):139-144.
- 49- Şimşek G, Toktamış N, Hatemi H, Yiğit G. Tiroid hastalarında eritropoietin düzeyinin incelenmesi. Türk Tıp Derneği Dergisi 1995;61(1-12):47-54.
- 50- Toktamış N, Seven A, Hacıbekiroğlu M, Yiğit G,

Candan G, Hatemi S, Hatemi H. Fe parameters and erythrocytic parameters in experimental hyperthyroidism. Biochemical Society Transactions 1993; 21:223.

**DENEYSSEL HİPERTİROİDİ: ERİTROPOEZ,
DEMİR STATÜSÜ, KEMİK METABOLİZMASI
VE OKSİDATİF STRES (1996-2001)**

- 51- Seven A, Seymen O, Hatemi S, Hatemi H, Yiğit G, Candan G. Antioxidant status in experimental hyperthyroidism: effect of vitamin E supplementation. Clinica Chemica Acta 1996;256:65-74.
- 52- Toktamış N, Seven A, Hacıbekiroğlu M, Yiğit G, Candan G, Hatemi H. Deneysel hipertiroidide demir parametreleri ile eritrositer parametreler arasındaki iliőkiler. Endokrinolojide Yóneliőler 1996;5:35-39.
- 53- Şimşek G, Aydın S, Uzun H, Karter Y, Yiğit G, Dondurmacı S, Hatemi H. The role of cytokines in bone metabolism of rats with induced hyperthyroidism. Medical Science Research 1997;25:421-423.
- 54- Civelek S, Seymen O, Seven A, Yiğit G, Hatemi H, Buręak G. Oxidative stress in heart tissue of hyperthyroid and iron supplemented rats. J Toxicol Environ Health Part A, 2001;64:499-506.

SOLUNUM REGÜLASYONU

TülinORUÇ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, İstanbul

Solunum dakika ventilasyonu (VE) fiziyojji koşullarda vücudun gereksinimine göre regüle edilir.

Solunum regülasyonunun amacı arteriyel O₂ parsiyel basıncı (PaO₂)'nı normal düzeyde tutmaktır. Solunum regülasyonu sayesinde organizmanın gereksinimi olan O₂ sağlanırken CO₂'in fazlası atılır. Böylece PaO₂, PaCO₂ ve PH normal düzeyde tutulur. Solunum sinirsel ve kimyasal mekanizmalarla refleks yoldan regüle edilir.

SOLUNUM REGÜLASYONU İLE İLGİLİ MERKEZLER

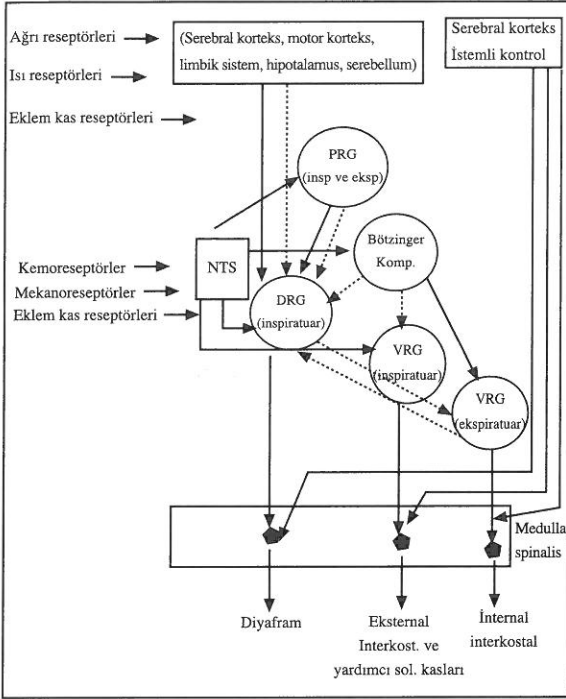
Solunum regülasyonu ile ilgili merkezler bulbus ve pons'ta bulunan çeşitli nöron topluluklarından oluşmuştur. 1920'lerde Lumsden tarafından yapılan çalışmalar ve günümüze kadar yapılan çalışmalar esas solunum merkezlerinin bulbusta olduğunu göstermiştir. Solunum merkezleri, dorsal respiratuar gurup noronlar (DRG), ventral respiratuar gurup noronlar (VRG) ve Bötzinger kompleksinden oluşmaktadır. Pons'ta lokalize olan solunumla ilgili nöron grupları (PRG); n.parabrakialis medialis (NPBH), n.parabrakialis lateralis (NPBL) ve Kölliker-Fuse nukleusundan oluşmaktadır⁽¹⁾. Bulbustaki DRG nöronlar n.traktus solitarius'ta bulunmaktadır. DRG noronların intrinsek aktiviteyi vardır. DRG nöron aktivitesi ipsilateral yoldan medulla spinalise iner ve burada bulunan frenik motor nöronlarda sonlanır. Frenik motor nöron deşarjı da bilindiği gibi frenik sinir aracılığı ile diyaframa gider ve diyaframın kasılmasını dolayısı ile inspirasyonu sağlar. Diğer bir deyim ile DRG nöronları inspiratuar premotor nöronlardır. Diğer gurup inspiratuar premotor nöronlar VRG içinde n.ambiguus ve n. retroambigualis'in rostral kısmında bulunmaktadır. Ventral gurup inspiratuar premotor nöronlar medulla spinaliste eksternal interkostal kaslarla ilgili motor

nöronlara impulsler göndermekte, dolayısı ile eksternal interkostal kasların kasılmasını yani inspirasyonunu sağlamaktadır. Ayrıca inspirasyonla ilgili yardımcı solunum kasları ile ilgili motor nöronlar da VRG noronlar tarafından aktive edilmektedir.

Normal öpneik solunumda inspirasyon aktif bir olaydır. DRG ve VRG içindeki inspiratuar premotor nöronların deşarjı inspiratuar kasların kasılmasına neden olur ve inspirasyon meydana gelir. DRG ve VRG'deki inspiratuar premotor nöron deşarjı aynı zamanda ekspiratuar premotor deşarjı inhibe eder. Öpneik solunumda ekspirasyon ise pasif bir olaydır. İnspiratuar kasların gevşemesi ekspirasyon için yeterlidir. DRG ve VRG'deki inspiratuar premotor nöronlar kimoreseptörlerden ve solunum sistemi mekanoreseptörlerinden gelen impulslarla arttırılıp azaltılabilir. Pons'ta bulunan (PRG) n.parabrachialis lateralis (NPBL) ve köllike fuse nukleusu inspiratuar premotor aktiviteyi arttırır. Ayrıca merkezi sinir sisteminin başka bölgelerinden gelen impulsler da söz konusu nöronların aktivitesini etkilerler. DRG ve VRG'deki inspiratuar premotor nöron aktivitesinin artması soluk hacminin (VT)'nin artmasına neden olur.

Gerek normal öpneik solunumda gerekse VE'nin yükseldiği (VT'nin ve soluk frekansının arttığı) durumlarda inspirasyonun bitmesi ve ekspirasyonun başlayabilmesi için DRG ve VRG'deki inspiratuar premotor nöronların deşarjının inhibe edilmesi gerekmektedir. DRG ve VRG'deki inspiratuar premotor nöronların inhibisyonu NTS aracılığı ile yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR)'lardan gelen impulslarla olur. İnspirasyonda akciğerin gerilmesi ile SAR'lar uyarılır. Bunlardan gelen vagal impulsler NTS aracılığı ile DRG ve VRG'deki inspiratuar premotor aktiviteyi inhibe eder. Ayrıca SAR'lardan gelen impulsler yine NTS aracılığı ile Botzinger kompleksindeki nöronları aktive eder. Bötzinger kompleksinin aktivitesi de

inspiratuar premotor deşarjı inhibe ederek inspirasyonun bitmesine ve ekspirasyonun başlamasına neden olur (Şekil 1). Bötzinger kompleksi Von Euler⁽²⁾ modelindeki inspiratory of switch (IOS)'e uymaktadır.



Şekil 1: Solunum merkezlerinin fonksiyonel organizasyonunu gösteren şema Bray ve arkadaşları (1)ndan modifiye edilerek alınmıştır. Açıklama metindedir.

İnspirasyonun bitirilip ekspirasyonun başlamasını sağlayan diğer bir olay pons (PRG)'de bulunan nucleus parabrakialis medialis (NPBM)'ten gelen impulsların inspiratuar premotor deşarjı inhibe etmesidir. Görüldüğü gibi bulbus ve ponda bulunan nöron toplulukları akciğer mekano reseptörlerinden ve kimoreseptörlerinden gelen impulsların etkisi ile solunum ritmidir. Soluk hacmi (VT) inspirasyon süresini (TT), ekspirasyon süresi (TE)'ni dolayısı ile soluk frekansı (f)'ni düzenlemektedir.

SOLUNUM REGULASYONU İLE LİĞİLİ AFFERENT İMPULSLAR

Solunum regülasyonu ile ilgili reflekslerin afferent impulsları
1-Akciğer mekanoreseptörlerinden
2-Periferik kimoreseptörlerden kaynaklanır.
Ayrıca iskelet kaslarında bulunan reseptörlerden kaynaklanan impulsların da solunum merkezlerine etkisi vardır.

Akciğer mekanoreseptörleri: yavaş asapte olan reseptörler (SAR), hızlı adapte olan reseptörler (RAR) ve C.lifleri olmak üzere üç gruptur.

Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR): Trakea ve aşağı havayollarında düz kaslarda lokalizedirler. Vagusun kalın lifleri ile innerve olurlar Hering-Breuer refleksini oluştururlar. SAR'lar inspirasyonda akciğerlerin gerilmesi ile uyarılırlar. Bunlardan solunum merkezlerine gelen vagal impulslar DRG ve VRG'taki inspiratuar premotor noronları inhibe ederler. Bu suretle inspirasyonu bitirip ekspirasyonun başlamasını sağlarlar. Dolayısı ile VT'nin kontrolü sağlanmış olur.

İnsanda öpneik solunumda SAR'lar etkili değildir. İnsanda Hering-Breuer refleksi VT'nin 1-3L'den büyük olduğu durumlarda ortaya çıkar. Örneğin VT'nin belirgin şekilde arttığı hiperkapni veya egzersiz gibi durumlarda SAR aktivitesi inspiratuar premotor aktiviteyi inhibe etmek simetri ile VT'yi ve TI'yi regüle eder. Böylece akciğerlerin aşırı genişlemesini, VT'nin gereksiz derecede fazla artmasını engeller⁽³⁾. Diğer taraftan, havayolu obstrüksiyonu veya göğüs duvarı kompliansının azaldığı dolayısı ile akciğer genişlemesinin kısıtlandığı durumlarda SAR aktivitesi azalır. SAR'lardan merkeze gelen impulsların azalması TI'nin uzamasına (inspiratuar premotor aktivitenin normalden daha uzun süre devam etmesine) ve bu aktivitenin normalden daha yoğun biçimde devam etmesine neden olur. Bu koşullarda normal VT'ye ulaşmaya çalışılır⁽³⁾. Öte yandan, hava yolu direncinin arttığı, akciğer deflasyonunun yavaşladığı durumlarda SAR'ların uyarılması VRG'taki ekspiratuar premotor noron aktivite yoğunluğunu ve süresini artırır. Bu koşullarda ekspiratuar kasların kasılma kuvveti satar. Ayrıca ekspiratuar kasılma süresi (TE) yani ekspirasyon süresi uzar. Bu refleks ekspirasyon sonu akciğer volümünün artmasını önlemeye yönelik bir refleksdir. Bu refleks etki, aynı zamanda, inspirasyon kaslarının istirahat boylarının normale çekilmesinde etkilidir⁽⁴⁾.

Büyük akciğer hacimlerindeki solunumda TI'nin kısa TE'nin ise uzun olmasının nedeni SAR'lardan kaynaklanan impulslardır. Ayrıca SAR'ların hipokapnide uyarıldıkları, hiperkapninin SAR'ları inhibe ettiği bilinmektedir (Pulmoner CO₂ refleksi)

Hızlı Adapte olan akciğer gerim reseptörleri (RAR): Havayolu epitelinde lokalizedirler. Yukarı hava yolunda bulunanlar toz, sigara dumanı, SO₂, amonyak buharı gibi maddelerin inhalasyonu ile uyarılırlar ve öksürük

refleksine neden olurlar. Bu nedenle bunlara irritan reseptörler de denir.

RAR'lar da kalın vagal afferentlerle innerve olur. Bunların deşarjı inspirasyon veya ekspirasyon fazlarına bağılı değıldir. Örneik solunumda uyarılmazlar. RAR'lar akciğerin kollabe olduğu durumda (pnomotoraks) uyarılır. RAR'lardan merkez gelen impulslar inspiratuar premotor aktiviteyi artırır. Derin inspirasyona neden olur. İspiratuar premotor aktivitenin süresini uzatır. Dolayısı ile inspirasyon süresini (T_I) uzatır. Ekspirasyon süresi (T_E)'nin kısalmasına neden olur. RAR aktivitesi ateletaziye önleyen defansif bir reflekse neden olur^(3,5,6).

C-lifleri: Bunlar vagusun C gurubu (ince,miyelinsiz) afferent lifleridir.

Hava yolu epitelinde, epitelin altında damarların çevresinde, goblet hücreleri, submukozal glandlarda ve hava yolu düz kasında sonlanmaktadır lar. Kanlanmalarına göre pulmoner C lifleri (pulmoner dolaşımdan kan alır) ve bronşiyal C-lifleri (bronşiyal dolaşımdan kanlanır) olmak üzere iki guruptur^(3,6). Pulmoner C-lifleri pulmoner kapillerlerin yakınında sonlanır. Bunlar Juxta-kapiller reseptörler J-reseptörleri adını da alırlar.

Bunlar akciğerdeki mekanik değışikliklere duyarlıdır. Pulmoner emboli, konjesyon, ödemde uyarılır. Pulmoner C-liflerinin uyarılması hızlı basık solunum, bradikardi ve hipotansiyona neden olur. Bronşiyal-lifleri lokal olarak serbestleyen sitokinlere duyarlıdır. Histamin, prostaglandinler ve bradikinin bronşiyal C-liflerini uyarır. Hızlı basık solunum, bronkokonstriksiyon, mukus sekresyonu ve vasküler permeabilite artışına neden olur. C-liflerinin uyarılması akson refleksi ile lif sonlanmalarından takikinlerin (SP, NKA) ve calcitonin gene related peptide (CGRP) salınmasına neden olur. Nörojenik inflamasyon oluşur.

PERİFERİK KİMORESEPTÖRLER

Glomus caroticum ve glomus aorticum'dur. Glomus caroticum a.carotis communis'in bifurkasyon bölgesinde lokalizedir. n.glossofaringicus'un içinde seyreden afferent liflerle (m.caroticus veya Hering siniri) ile innervedir. Glomus aorticum ise arcus aortada bulunmaktadır. Glomus aorticum'un insandaki afferent innervasyonu vagus içinde seyreden liflerle (n.aorticus veya cyon siniri) ile olmaktadır. Periferik kimoreseptörler hipoksi, hiperkapni ve asidemi ile uyarılırlar. Bunlardan merkeze giden impulslar soluk hacmi (VT) ve soluk frekansını arttırmak sureti ile solunum dakika hacmi (VE)'nin artmasına neden olur. İnsanda glomus caroticum'un solunum regülasyonuna etkisi glomus aorticum'ununkinden çok daha fazladır⁽³⁾.

Glomus caroticum insanda hipoksiye karşı oluşan solunumsal cevabın yaklaşık %90'ından sorumludur. Geri kalan %10 ise glomus aorticum tarafından oluşturulmaktadır. Diğer taraftan, hiperkapni ve asidemiye karşı oluşan solunumsal cevabın %20-50'si glomus caroticum'dan başlayan impulslarla oluşturulurken %50-80'i bulbustaki santral kimoreseptörlerin uyarılması ile oluşturulur⁽³⁾.

Glomus caroticum tip I (kemoreseptör) ve Tip II (destek) hücrelerden oluşmuştur. Tip I hücreler hipoksik hipoksi (PaO₂ azalması), histotoksik hipoksi (hücrede O₂ kullanan enzimlerin bloke edilmesi) ve stagnant (durgun) hipoksi ile uyarılır. Buna karşın anemik hipoksi (kanun O₂ taşıma kapasitesinin azalması) glomus caroticumu uyarmaz^(3,6,7). Bunun nedeni glomus caroticum'un kan akımının çok fazla olmasıdır (2L/dk/100 g)⁽³⁾. Glomus caroticum'un O₂ ihtiyacı kanda erimiş halde bulunan O₂ tarafından sağlanmaktadır^(3,7). Bu nedenle anemi veya CO zehirlenmesi gibi bir nedenle kanın O₂ taşıma kapasitesinin azalması glomus caroticumu uyarmaz. Dolayısı ile hipoksik hipoksi, histotoksik hipoksi ve stagnant hipoksiye karşı solunumsal cevap (VE artışı) meydana gelirken insanda, anemik hipoksiye karşı solunumsal cevap oluşmaz⁽³⁾. Glomus aorticum anemik hipoksi ile uyarılır. Ancak normal koşullarda insanda glomus aorticumun solunum regülasyonuna etkisi çok azdır (%10).

Bugün için glomus caroticum'un hipoksi ile uyarılma mekanizması hakkında deneysel kanıtlara dayanan iki önemli görüş vardır^(7,8,9). Bunlardan birincisi Tip I hücreleri membranında bulunan O₂ duyarlı K⁺ kanallarının hipoksizde inaktivasyonu sonucu hücrenin depolarize olmasıdır. Depolarizasyona bağılı olarak voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanallarının açılması ve sitozojik Ca⁺⁺'un artması sonucu Tip I hücrelerden nörotransmitter serbestlediği ileri sürülmektedir^(7,8). Diğer ise Tip I hücrelerindeki hem proteininin veya mitokondri kaynaklı başka bir proteinin O₂'siz ortamda redoks durumunda bir değışiklik olduğu ve bunun nörotransmitter serbestlemesine neden olduğu şeklindedir^(7,8,9).

Her iki durumda da serbestleyen nörotransmitterler (asetil kolin, ATP, substans P) afferent sinus ucunu uyarmakta ve merkeze giden impuls frekansı artmaktadır⁽⁷⁾. Arterial kan O₂ parsiyel basıncının (PaO₂) normalin altına düşmesi glomus caroticumunu uyandırır. Bu koşullarda m.caroticus ta deşarj frekansı artar. Ancak glomus caroticumdan merkeze giden impuls frekansındaki çok belirgin artış PaO₂ 70 mmHg'nin altına düştüğü zaman gözlenir. Glomus caroticumdan merkeze giden impulslar DRG ve VRG inspiratuar premotor deşarjı arttırır Buna bağlı olarak VT artar. Ayrıca inspirasyon (Ti) ve ekspirasyon (TE) süreleri kısalmaya dolayısı ile frekans da artar. VE hem VT'nin hem de frekansın artışına bağlı olarak artar. Hipoksiye karşı oluşan solunumsal cevap (VE artışı) yalnızca periferik kimoreseptörlerden (özellikle glomus caroticum) başlayan refleks sonucu ortaya çıkar. Deneysel koşullarda periferik kimoreseptörleri denerve edilecek veya haraplanacak olursa hipoksi ventilasyonu arttırmaz, tam tersine azalır^(10,11,12,13). Söz konusu azalma VT'deki azalmaya bağlı ortaya çıkar^(10,11,12,13). Bunun nedeni hipoksinin direkt merkezsiz etkisinin depresör nitelikte olmasıdır.

İnsanda bilateral glomus caroticum rezeksiyonu, carotis stenozuna bağlı carotid endarterektominin sonucu olarak ortaya çıkabilir⁽³⁾. Unilateral cerrahi girişim sonucu tek taraflı olarak glomus caroticum harabiyetinde hipoksiye duyarlılığın normal veya çok az oranda azalmış olarak devam ettiği bilinmektedir⁽³⁾. Ancak bilateral enarterektomiye bağlı çift taraflı glomus caroticum harabiyetinde özellikle akut dönemde hipoksiye karşı ventilatuar cevabın olmadığı saptanmıştır⁽³⁾. Bu durumda ayrıca, istirahat durumunda VE'nin normalden düşük olduğu ve arteriyel CO₂ parsiyel basıncının (PaCO₂)'nin normalden 2-4 mmHg daha yüksek olduğu saptanmıştır⁽³⁾. Diğer taraftan glomus aorticumdan rezeksiyonunu izleyen kronik (2 yıldan sonra) dönemde hipoksiye karşı solunumsal cevabın oluşmaya başladığı bilinmektedir. Bu durumda glomus caroticumdan kaynaklanan reseptör seviyesinde bir up-regülasyonun olduğu ileri sürülmektedir⁽⁷⁾. Diğer taraftan, söz konusu up-regülasyonun reseptör düzeyinde olmayıp afferent impulsların değerlendirildiği santral nöronlarda meydana geldiği ve bunun serotonergic mekanizmayla gerçekleştirildiği ileri sürülmektedir⁽¹⁴⁾.

Periferik kimoreseptörler egzersizde de uyarılmaktadır. Egzersizde oluşan solunumsal cevabın faz II ve faz

III'ü periferik kimoreseptörlerin uyarılması sonucu meydana gelmektedir. Egzersiz sırasında laktik asidin periferik kimoreseptörleri uyardığı bilinmektedir. Ancak daha önemli olarak kasılan kaslardan ekstraselüler sıvıya geçen K⁺'un periferik kimoreseptörleri uyardığı gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Glomus caroticum rezeksiyonuna maruz kalmış kişilerde egzersize karşı oluşan solunumsal cevabın Faz II ve Faz III'ünün oluşmadığı⁽¹⁵⁾, ayrıca bu kişilerin egzersiz sırasında hipoksiye girdikleri saptanmıştır⁽⁷⁾.

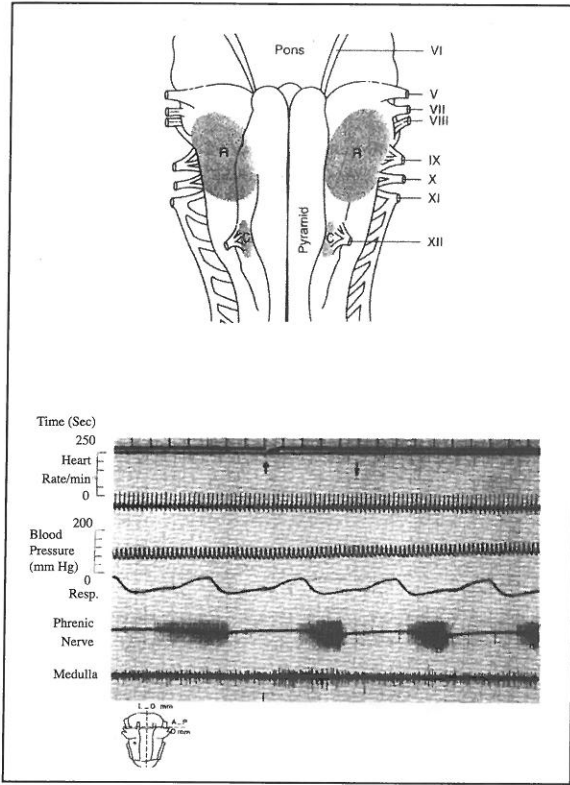
SANTRAL KİMORESEPTÖRLER

Bulbusun ventral yüzeyinde bulunmaktadır. Santral kimoduyar yapıların yüzeyden 600-1200 µm derinlikte olduğu bugün için kabul edilmektedir^(1,16) Şekil 2'de a.vertebralis'e CO₂ ile dengelenmiş zinger solüsyonu injekte edildiğinde bulbusu ventral yüzeyinden 950 µm derinlikteki kimoduyar alandan kaydedilen deşarjın arttığı ve bunu takiben frenik sinir aktivitesinin arttığı gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. Santral kimoreseptörler hiperkapnide uyarılırlar. PaCO₂ arttığı zaman CO₂ bariyeri kolayca geçtiğinden arteriyel kandan serebro spinal sıvıya ve beyin interstisyel sıvısına kolayca geçer ve burada pH'nın azalmasına neden olur. Serebrospinal sıvı veya beyin interstisyel sıvı da (H⁺) artması yani pH azalması santral kimoreseptörleri uyarır. Santral kimoreseptörlerde H⁺ iyonlarına duyar yapının imidazol-histidin olduğu ileri sürülmektedir. Hiperkapniye karşı oluşan solunumsal cevap (VE artışı) saniyeler içinde oluşan hızlı artış fazı ve daha yavaş oluşan yavaş artış fazı olmak üzere iki fazdan oluşur. Hızlı artış fazı CO₂'in hızla serebrospinal sıvıya geçmesi ve burada H⁺ konsantrasyonunu arttırmasına bağlı olur. Yavaş artış fazı ise göreceli olarak daha iyi tamponlanmış olan beyin (bulbus) interstisyumunda H⁺ iyonlarının birikmesine bağlıdır⁽³⁾. Diğer taraftan arteriyel kan pH'sındaki azalma (eğer CO₂ artışına bağlı değilse) H⁺ iyonları bariyeri kolayca geçemediğinden santral kimoreseptörleri yeterince uyaramaz. Bu durumda ventilasyonda belirgin bir artış oluşmaz.

PreBöttinger Kompleksi: M.ambiguus ile lateral retiküler nukleus arasında bulunmaktadır. Buradaki nöronların ritmik olarak deşarj yaptıkları ve bunların pace-maker özelliği taşıdığı gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Solunum ritminin oluşmasında etken oldukları ileri sürülmektedir⁽¹⁷⁾. Pre-Böttinger kompleksindeki nöronlar NK1,

reseptörleri, m opioid reseptörleri içermektedir. Pre-Botzinger kompleksine bir glutamat analogu olan dL homocysteic asid mikro injeksiyonunun frenik motor nöron aktivitesini arttırmıştır⁽¹⁸⁾.

Diğer taraftan gerek sistemik hiperkapninin gerekse mikro injeksiyonla lokal olarak oluşturulan fokal asidozun dL homocysteic asit uygulamasının neden olduğu frenik aktivite artışını daha da arttırdığı gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Bu bulgular solunumun gerek sinirsel gerekse kimyasal yoldan regülasyonunda Pre-Bötzingler kompleksinin önemini göstermektedir.



Şekil 2: Santral kimoduyar alanlardan kaydedilen potansiyeller.

Çakar L, Terzioğlu M (16) dan alınmıştır

KAYNAKLAR

1. Bray JJ, Cragg PA, Macknight ADC, Mills RG. Lecture notes on Human Physiology. Blackwell Science, 1999.

2. Euler C (Von). The functional organization of the respiratory phase- switching mechanism Fed Proc 1977;36:2375-2380.

3. Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. Chest 2000;117:205-225.

4. Dodd DS, Brancatisano T, Engel LA. Chest wall mechanics during exercise in patients with severe chronic air-flow obstruction. Am Rev Respir Dis 1984;129:33-38.

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

6. Richardson DR, Randal DC, Speck DF. Cardiopulmonary system. Fence Creek publishing 1998.

7. Prabhakar NR, Peng YJ. Peripheral chemoreceptors in health and disease. J Appl Physiol 2004;96:359-366.

8. Prabhakar NR. Oxygen sensing by the carotid body chemoreceptors. J Appl Physiol 2000;88:2287-2295.

9. Prabhakar NR. NO and CO as second messengers in oxygen sensing in the carotid body. Respir Physiol 1999;115:161-168.

10. Oruç T, Terzioğlu M, Şahin G, Dursun S. Response of the central respiratory control mechanisms to hyperoxia and hypoxia. Bull Eur Physiopathol Respir 1982;18:439-447.

11. Oruç T, Şahin G, Terzioğlu M, ve ark. The effects of hyperoxia and hypoxia on respiratory parameters and cerebrovascular resistance of chemo denervated dogs. Eur Respir J 1989;2:314.

12. Oruç T. The activation of the central and peripheral respiratory control mechanisms in hyperoxia and hypoxia Bull Europ Physiopath Resp 1982;18:47-48.

13. Miller MJ, Tenney SM. Hypoxia-induced tachypnea in carotid-deafferented cats. Respir Physiol 1975;23:31-39.

14. Forster HV. Plasticity in the control of breathing following sensory denervation. J Appl Physiol 2003;94:784-794.

15. Ward SA. Peripheral and central chemoreceptor control of ventilation during exercise in humans. Can J Appl Physiol 1994;19:305-333.

16. Çakar L, Terzioğlu M. Central Neuron Environment, Springer-Verlag 1983;52-60.

17. Ganong WF. Review of Medical Physiology Mc Graw Hill. 2004,

18. Solomon IC. Focal CO₂/H⁺ alters phrenic motor output response to chemical stimulation of cat pre-Botzinger complex in vivo. J Appl Physiol 2003;94:2151-2157.

UZUN SÜRELİ AKUT HİPOKSİDE SOLUNUMSAL CEVAPLAR

Nermin KARATURAN YELMEN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Uzun süreli akut hipoksi (%13-15O₂)’de solunum cevabı bifazik karakterlidir. Uzun süreli akut hipoksinin ilk dakikalarında (4-5 dk.) ventilasyon artar. Bu başlangıç hiperventilasyon fazı “Akut Hipoksik Solunum Cevabı (AHSC)” olarak adlandırılır. AHSC’yi takiben ventilasyon yavaş yavaş hipoksi öncesi değere doğru azalır. Başlangıç hiperventilasyonu takiben görülen bu sekonder azalma fazı “Hipoksik Solunum Depresyonu (HSD)” adını alır. Hipoksi sırasında beyindeki nörotransmitterlerin konsantrasyonları değişir. Hipoksinin erken periyotlarında beyinde geçici olarak glutamat ve GABA artması AHSC cevabını oluştururken hipoksinin devam eden periyotlarında beyinde diğer inhibitör etkili nörotransmitterlerin birikimi “HSD”yi oluşturmaktadır. Sonuç olarak uzun süreli akut hipoksi sırasında beyinde nörotransmitter ve nöromodulatorların belirli sırayla salınmaları solunumsal cevapları oluşturur. Buna göre hipoksik solunum bozukluklarının oluşmasında da nörotransmitter ve nöromodulatorların önemi unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: GABA, glutamat, solunum düzenlenmesi, uzun süreli akut hipoksi

SUMMARY

The Respiratory Response to Acute Sustained Hypoxia

During acute sustained hypoxia (13-15% O₂), the ventilatory system displays a characteristic biphasic response. There is initial hyperventilation, which is followed by a decline in ventilation below the initial peak. The initial hyperventilation phase is called as the “Acute Hypoxic Ventilatory Response (AHVR)”. The secondary decrease has been termed as the “Hypoxic Ventilatory Depression (HVD)” or “roll-off”. Concentration of neurotransmitters in the brain changes during hypoxia. The transient increase in the glutamate and GABA levels during early periods of hypoxia in the brain causes the “AHVR” while accumulation of other inhibitor neurotransmitters in the brain during hypoxia causes “HVD”.

A temporal sequence of the release of neurotransmitters and neuromodulators in the brain during hypoxia may be responsible from the hypoxic respiratory disturbances.

Key words: acute sustained hypoxia, control of breathing, GABA, glutamate

Hipoksik solunum cevabının tipi hipoksinin şiddet ve süresine bağlıdır. Akut şiddetli hipoksi, solunumsal motor aktiviteyi asemptomatik olarak artırır⁽¹⁾.

Arteriyel oksijen basıncının 40-50 Torr olduğu 20-30 dakikalık hipoksi "uzun süreli akut (orta dereceli) hipoksi" olarak adlandırılır. Orta dereceli hipoksiyle ilgili ilk çalışmalar yeni doğanlarda yapılmıştır. Yeni doğanlarda yaşamın ilk haftalarında orta dereceli hipoksiye solunumsal cevabın bifazik karakterli olduğu saptanmış^(2,3,4), daha sonra bifazik cevabın erişkinlerde de görüldüğü gösterilmiştir⁽⁵⁾. Biz de %14 O₂ N₂ gaz karışımı solutarak yaptığımız çalışmada⁽⁶⁾ akut hipoksinin ilk 4-5 dakikasında ventilasyonun normoksideki değere göre %75 olarak arttığını saptadık. Ventilasyonun arttığı bu faza akut hipoksik solunum cevabı (AHSC) adı verilir. İlk 5 dakikadan sonra ventilasyon artışı yavaş yavaş azalmaya başlar ve dakika ventilasyon yeni bir steady-state oluşturur. Bu faza Akut Hipoksik Solunum Depresyonu (HSD-roll-off) adı verilir. Depresyon fazında ventilasyon, hipoksi öncesi normoksik değerle karşılaştırıldığında bu değere yakın veya düşük olduğu görülür. Hipoksik solunum depresyonu özellikle soluk hacmindeki azalmaya bağlı olarak meydana gelir. Bu fazda soluk frekansında anlamlı bir değişim gösterilememiştir. Buna göre orta dereceli hipoksi inspiratuar off-switch ya da ekspirasyon süresini etkilemeden hacim outputunu etkiler. Eastan ve arkadaşları⁽⁷⁾ soluk hacminin azalmasıyla birlikte ortalama inspiratuar akım hızının da (VT/Ti) azaldığını göstermişlerdir. Bu sonuçta inspirasyon ve ekspirasyon süreleri yani soluk frekansı değişmeden soluk hacminde azalma olduğunu göstermektedir. Bifazik solunumsal cevabı oluşturan veya yardım eden mekanizmalar henüz açık değildir. AHSC fazında hipoksinin periferik kimoreseptörleri etkileyerek başlangıç artışı cevabını oluşturduğu karotis cisimciklerinden impuls götüren karotis sinüs sinirinden potansiyel kayıtlarıyla gösterilmiştir⁽⁸⁾. Burada görüldüğü gibi hipokside karotis sinüs sinir aktivitesi artar. Bu fazda karotis sinir aktivitesi artışına paralel olarak santral inspiratuar aktivitenin göstergesi olan frenik sinir deşarjının da arttığı gösterilmiştir⁽⁹⁾. Buna göre AHSC fazında hipoksi karotid sinir aktivitesini artırır, buradan eksitator impulslar nukleus traktus solitarius (NTS)'a ulaşır NTS'dan medullar nöronlara giden uyarıcı impulsların etkisiyle solunum faaliyeti artar.

Hipoksi nöral aktiviteye paralel olarak amino asit metabolizmasını da etkiler. Hipokside ventilasyonun

arttığı fazda NTS'da glutamat konsantrasyonunda da artma olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Ayrıca hipokside beyin dokusunda GABA artışları da olduğu saptanmıştır^(11,12). Hatta son yıllarda AHSC fazında ventral respiratuar grup (VRG) nöronların bulunduğu ekstrasellüler sıvıda, frenik sinir deşarjının arttığı fazda hem glutamat hem de GABA konsantrasyonlarının yükseldiği saptanmıştır⁽¹³⁾. Bir taraftan GABA antagonistleriyle roll-off'un önlenmesi⁽¹⁴⁾ diğer taraftan AHSC sırasında glutamatla birlikte GABA artışı gözlenmesi ilginçtir⁽¹³⁾. Bu konuya açıklık getirmek amacıyla GABA ve glutamatın hipoksik solunum cevabı üzerindeki etkisini araştırdık^(15,16). Bu amaçla intra serebro ventriküler (ICV) GABA verilmesini takiben periferik kimoreseptörleri intakt deney hayvanlarına hipoksik gaz karışımı soluttuk. Bu durumun hipoksiye solunumsal cevabı bozmadığını ventilasyonun arttığını gözledik. Periferik kimoreseptörleri denerve edilen tavşanlara ICV GABA'yı takiben hipoksik gaz karışımı solutulduğunda yine ventilasyonun arttığını gözledik. Bilindiği gibi denervasyon sonrası hipoksi, solunumu deprese eder. İnhibitör bir nörotransmitter olan GABA hipoksik koşullarda periferik kimoreseptör impulslardan bağımsız olarak ventilasyonda artmaya neden olmaktadır. Normal koşullarda glutamattan Glutamik Asit Dehidrogenaz (GAD) enzimi etkisiyle GABA sentezlenir ve GABA taşıyıcıları nedeniyle ekstrasellüler sıvıda çok düşük tutulur. Hipoksiyle meydana gelen ATP azalması sırasında sinir terminallerinde glutamat artar ve bu GABA sentezini de artırır⁽¹⁷⁾. Hipoksi ya da iskemi aynı zamanda düşük pH nedeniyle GABA metabolizmasını inhibe ederek de GABA'yı artırabilir⁽¹⁸⁾. Eksojen GABA artışı hipoksideki endojen GABA artışını önleyebilir veya yine eksojen GABA artışı GAD aktivitesini etkileyerek glutamatın GABA'ya dönüşmesini önleyebilir. Bu da glutamat konsantrasyonunu artırabilir ya da hipoksi enzim aktivitesini etkileyerek^(19,20) glutamat konsantrasyonunu artırabilir. Bir başka neden olarak hipoksiyle birlikte GABA verilmesi eksitator inhibitör nörotransmitterler arasındaki dengeyi sağlamak için glutamatta daha fazla artmaya neden olabilir.

Hipokside eksojen GABA artışı, büyük bir olasılıkla hem serebellar inhibitör inputu bloke ederek⁽²¹⁾ hem de glutamat salınımını artırarak ventilasyon artışına neden olmaktadır.

ICV GABA verilmesinden sonra gözlenen hipoksik solunum cevabının nedenini araştırmak için GABA

reseptör blokeri bicuculline verildiğinde hipoksik hiperventilasyonun arttığını^(15,16) glutamat NMDA reseptör antagonisti MK-801 verdiğimizde akut hipoksik cevabın ortadan kalktığını gözledik⁽¹⁶⁾. Bu durumda glutamat hipoksiye solunum cevabını artırırken GABA'da solunum nöronlarındaki aşırı uyarılmaları önler ve dengeli bir hipoksik solunum cevabı oluşturur. Hipokside beyinde glutamat ve GABA artışları olur^(10,13,22). Glutamat NMDA ve AMPA reseptörleri üzerinden solunum nöronlarında eksitator sinaptik etkileşimleri artırırken⁽²³⁾ GABA, GABAA reseptörleri üzerinden inhibitör sinaptik etkileşimlere neden olur ve GABA AHSC'nin modülasyonunu sağlar. Buna göre AHSC fazından glutamat ve GABA sorumludur^(13,16). Uzun süreli hipokside santral solunumsal aktivitenin sekonder depresyonu ve sonuçta hipoksik apneye götüren olaylar henüz açık değildir. Hipoksik solunum depresyonuna (HSD) neden olabilecek fizyolojik mekanizmaları 3 grupta toplayabiliriz.

- 1- Hipoksinin uzaması nedeniyle periferik kimoreseptörlerin uyarılmasında azalma veya adaptasyon olabilir.
- 2- Karotid cisimciklerinden MSS'ye ulaşan buradan da solunum kaslarına gelen sinirsel uyarılarda azalma, özetle MSS'nin aktivitesi azalabilir.
- 3- Merkezsel aktiviteye solunum kaslarının cevabı azalabilir veya akciğer mekaniğinde olumsuz değişimler olabilir.

Yapılan çalışmalarda hipoksi süresince karotid sinüs sinir aktivitesinin değişmediği gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Buna göre hipoksik depresyonda karotid cisimciklerinden giden impulslarda azalma söz konusu olamaz. Ancak bazı çalışmalarda bifazik cevapta görülen başlangıç artışın büyüklüğünün bunu takiben gözlenen depresyonun büyüklüğünü etkilediği ve başlangıç ventilasyon artışıyla ikincil sekonder ventilasyon azalması arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir^(6,7,24). Ayrıca başlangıç AHSC cevabını arttıran veya azaltan ajanlar sonraki azalma cevabını da etkiler. İnsanlarda almitrin ile akut hipoksik cevap arttırıldığı zaman hipoksik depresyonun da daha fazla olduğu saptanmıştır⁽²⁴⁾. Yine dopamin veya somatostatin ile periferik kimoreseptör aktivite azaltıldığı zaman hipoksiye akut cevap azalırken sekonder depresyonun da azaldığı saptanmıştır^(25,26).

Hipoksik depresyon fazında solunumun merkezsel

aktivitesi frenik aktiviteye bakılarak incelenir. Bilindiği gibi frenik aktivite solunum merkezlerinin aktivasyon durumunu gösterir. Hipoksik depresyon fazında frenik aktivite azalır. Bu azalma vantilasyon azalması ile orantılıdır⁽²⁷⁾.

Diğer taraftan solunum kas yorgunluğu veya akciğer mekaniğindeki olumsuz değişikliklere bağlı olarak ventilasyon azalsaydı frenik aktiviteyle orantılı bir ventilasyon azalması gözlenmezdi.

Solunum depresyonu sırasında periferik kimoreseptör deşarj değişmeden kalırken frenik aktivite azalması, kimoreseptör aktivitenin frenik aktiviteye çevrilmesindeki değişiklik hipoksik depresyondan sorumlu mekanizmanın MSS'den kaynaklandığını gösterir⁽²⁷⁾. Uzun süreli modere hipoksi MSS'ni etkileyerek nasıl solunum depresyonu oluşturabilir?

- 1- Hipoksinin genel depresif etkileri nedeniyle⁽²⁸⁾,
- 2- Beyin kan akımını arttırarak santral alkalozu neden olarak,
- 3- Yüksek kimoreseptör deşarja rağmen başka bir nedenle solunum merkezlerinin duyarlılığını azaltarak solunum depresyonuna neden olabilir.

Hipoksinin MSS'ne direkt etkisiyle hipoksik solunum depresyonu oluşabilir. Ancak, PaO₂'nin 25 Torr olduğu şiddetli hipoksinin nöral metabolik fonksiyonları etkilediği, buna karşın 35 Torr'luk orta veya modere hipoksinin beyin metabolik fonksiyonlarını değiştirmedeği⁽²⁹⁾ ve bu sırada arterial ve jugular venöz kan laktat konsantrasyonlarında değişiklik olmadığı saptanmıştır⁽³⁰⁾. Bu nedenle 45-50 Torr'luk hipoksinin solunumda depresyon oluşturması olasılığı çok azdır.

Diğer taraftan hipoksi bilindiği gibi serebral kan akımını arttırır. Bu ise beyinde CO₂ ve H⁺ gibi asit metabolitlerin azalmasına neden olur^(31,32,33). Uyanık insanlarda devamlı hipoksi sırasında beyin doku PCO₂'nin düşmediği bununla beraber 15 dakikalık hipoksi sırasında arterial ve jugular venöz PCO₂ arasında 2 Torr'luk fark olduğu ve bunun arterial PO₂ düşmesiyle serebral kan akımını artmasından kaynaklandığı belirtilmektedir⁽³⁴⁾. Diğer taraftan anesteziye kedilerde ventral medulladaki ekstrasellüler sıvıda PCO₂ ve pH sabit tutulduğu zamanda hipoksik depresyon oluşur⁽³⁵⁾. Uyanık insanlarda da jugular venöz PCO₂ ve pH sabit tutulduğunda 5 dak'lık modere hipokside sonra solunumda yine azalma olduğu görülmüştür⁽³⁵⁾. Diğer taraftan uzun süreli hipoksiyi takiben 5 dakikalık hava

solunumu ve sonra tekrarlanan ikinci hipoksiye verilen cevapta hipoksik solunum cevabının az olduğu saptanmıştır⁽³⁶⁾. 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 beynin kan akımının değişmesi ve alkali durumuyla açıklanamayacağını göstermektedir.

Solunum depresyonu oluşturabileceği düşünülen son ihtimal yüksek kimoreseptör deşarja rağmen başka nedenlerle solunum merkezlerinin duyarlılığının azalması olabilir. Burada bulber solunumsal nöronlar arasındaki sinaptik etkileşim ve nöral eksitabilitenin depresyonunun önemli rol oynadığı açıktır.

İnsan ve hayvanlarda devamlı izokapnik hipokside ventilasyonda azalma yavaş başlar ve sonra dengeye ulaşır. İnsanlarda 25 dakikalık hipoksiden sonra 15 dakikalık hava solunumuyla yapılan çalışmalarda hipoksik duyarlılığın tam düzelmediği gösterilmiştir⁽³⁶⁾. Hipoksik depresyonun yavaş başlaması ve geç düzelmesi, hipokside zamanla ilgili değişiklikler hipoksik depresyonun nörokimyasal mekanizmalardaki bozukluklardan (değişikliklerden) kaynaklandığını göstermektedir.

Bu bozuklukların altında yatan mekanizmalar

- 1- İnhibitör nörotransmitter ve/veya nöromodülatörlerin genel salınımı ve lokal birikimi,
- 2- İntrasellüler ATP seviyelerindeki azalmalardan dolayı solunumsal nöronlardaki ATP'ye duyar K⁺ kanallarının aktivasyonu,
- 3- Metabolik ürünlerin birikimiyle post sinaptik nöronlarda ATP'ye duyar K⁺ kanal aktivasyonu olabilir.

Akut devamlı hipokside görülen solunum depresyonu, büyük bir olasılıkla solunum nöron havuzuna inhibitör etkili nörotransmitter ve/veya nöromodülatörlerin genel salınımı ve lokal birikimi ile oluşmaktadır.

Sonuç olarak uzun süreli akut hipoksinin AHSC fazında (hipoksinin ilk 4-5 dakikası) glutamat ve GABA'nın geçici olarak artması frenik sinir aktivitesini artırır^(13,16). HSD beyinde inhibitör etkili nörotransmitterlerin birikmesi nedeniyle frenik sinir aktivitesi azalır⁽¹⁶⁾. Uzun süreli akut hipoksi sırasında gözlenen solunumsal cevapların oluşumunda beyinde nörotransmitter ve nöromodülatörlerin belirli sırayla salınmaları etkili olmaktadır. Bu durumda hipoksik solunum bozukluk-

larının oluşmasında gerek nörotransmitter gerekse nöromodülatörlerin önemi üzerinde durulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Powell FL, Milsom WK, Mitchell GS. Time domains of the hypoxic ventilatory response. *Respir Physiol* 1998;112:123-134.
2. Rigatto H, Brady JP. Periodic breathing and apnea in preterm infants. II. Hypoxia as a primary event. *Pediatrics* 1972;50: 219-228.
3. 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.
4. Woodrum DE, Standaert TA, Mayock DE, Guthrie RD. Hypoxic ventilatory response in the newborn monkey. *Pediatr Res* 1981; 15:367-370.
5. Weil JV, Zwillich CW. Assessment of ventilatory response to hypoxia: methods and interpretation. *Chest* 1976;70 (Suppl 1): 124-128.
6. Yelmen NK, Turgut G, Sahin G, Oruc T. Effects of intravenous and intracerebroventricular theophylline on hypoxic ventilatory depression in anesthetized cats. *Med Princ Pract* 2004;13: 277-281.
7. Easton PA, Slykerman LJ, Anthonisen NR. Ventilatory response to sustained hypoxia in normal adults. *J Appl Physiol* 1986;61: 906-911.
8. Vizek M, Pickett CK, Weil JV. Interindividual variation in hypoxic ventilatory response: potential role of carotid body. *J Appl Physiol* 1987;63:1884-1889.
9. 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.
10. Mizusawa A, Ogawa H, Kikuchi Y, ve ark. In vivo release of glutamate in nucleus tractus solitarii of the rat during hypoxia. *J Physiol*. 1994;478 (Pt 1):55-66.
11. Wood JD, Watson WJ, Ducker AJ. The effect of hypoxia on brain gamma-aminobutyric acid levels. *J Neurochem* 1968;15: 603-608.
12. Iversen K, Hedner T, Lundborg P. GABA concentrations and turnover in neonatal rat brain during asphyxia and recovery. *Acta Physiol Scand* 1983;118:91-94.
13. Richter DW, Schmidt-Garcon P, Pieneffiche O, ve ark. Neurotransmitters and neuromodulators controlling the hypoxic respiratory response in anaesthetized cats. *J Physiol* 1999;15;514 (Pt 2):567-578.
14. Melton JE, Neubauer JA, Edelman NH. GABA antagonism

- reverses hypoxic respiratory depression in the cat. *J Appl Physiol* 1990;69:1296-1301.
15. Yelmen NK. Anestezi verilmiş tavşanlara intra serebro ventriküler GABA verilmesinin hipoksik solunum cevabına etkisi. *Solunum* 2003;5:73-80.
 16. Yelmen KN. The role of gamma-aminobutyric acid and glutamate for hypoxic ventilatory response in anesthetized rabbits. *Tohoku J Exp Med* 2004;203:219-232.
 17. Madl JE, Royer SM. Glutamate dependence of GABA levels in neurons of hypoxic and hypoglycemic rat hippocampal slices. *Neuroscience* 2000;96:657-664.
 18. Erecinska M, Nelson D, Wilson DF, Silver IA. Neurotransmitter amino acids in the CNS. I. Regional changes in amino acid levels in rat brain during ischemia and reperfusion. *Brain Res* 1984;304:9-22.
 19. Neubauer JA, Melton JE, Edelman NH. Modulation of respiration during brain hypoxia. *J Appl Physiol* 1990;68:441-451.
 20. Haddad GG, Jiang C. O₂ deprivation in the central nervous system: on mechanisms of neuronal response, differential sensitivity and injury. *Prog Neurobiol* 1993;40:277-318.
 21. Monin P, Aranda J, Bansal R, Trippenbach T. Effect of increased brain GABA concentrations on breathing in unanesthetized newborn rabbits. *Biol Neonate* 1999;76:168-180.
 22. McCormick A, Suguihara C, Huang J, ve ark. Depressed ventilatory response to hypoxia in hypothermic newborn piglets: role of glutamate. *J Appl Physiol* 1998;84:830-836.
 23. Haji A, Takeda R, Okazaki M. Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammals. *Pharmacol Ther* 2000;86:277-304.
 24. Georgopoulos D, Walker S, Anthonisen NR. Increased chemoreceptor output and ventilatory response to sustained hypoxia. *J Appl Physiol* 1989;67:1157-1163.
 25. Filuk RB, Berezanski DJ, Anthonisen NR. Depression of hypoxic ventilatory response in humans by somatostatin. *J Appl Physiol* 1988;65:1050-1054.
 26. Dahan A, Ward D, van den Elsen M, ve ark. Influence of reduced carotid body drive during sustained hypoxia on hypoxic depression of ventilation in humans. *J Appl Physiol* 1996;81:565-572.
 27. Blanco CE, Hanson MA, Johnson P, Rigatto H. Breathing pattern of kittens during hypoxia. *J Appl Physiol* 1984;56:12-17.
 28. Morrill CG, Meyer JR, Weil JV. Hypoxic ventilatory depression in dogs. *J Appl Physiol* 1975;38:143-146.
 29. Dempsey JA, Forster HV. Mediation of ventilatory adaptations. *Physiol Rev* 1982;62:262-346.
 30. Siesjo BK, Nilsson L. The influence of arterial hypoxemia upon labile phosphates and upon extracellular and intracellular lactate and pyruvate concentrations in the rat brain. *Scand J Clin Lab Invest* 1971;27:83-96.
 31. Honda Y, Hata N, Sakakibara Y, Nishino T, Satomura Y. Central hypoxic-hypercapnic interaction in mild hypoxia in man. *Pflugers Arch* 1981;391:289-295.
 32. Lee LY, Milhorn HT Jr. Central ventilatory responses to O₂ and CO₂ at three levels of carotid chemoreceptor stimulation. *Respir Physiol* 1975;25:319-333.
 33. Weiskoff RB, Gabel RA. Depression of ventilation hypoxia in man. *J Appl Physiol* 1975;39:911-915.
 34. Suzuki A, Nishimura M, Yamamoto H, ve ark. No effect of brain blood flow on ventilatory depression during sustained hypoxia. *J Appl Physiol* 1989;66:1674-1678.
 35. Javaheri S, Teppema LJ. Ventral medullary extracellular fluid pH and PCO₂ during hypoxemia. *J Appl Physiol* 1987;63:1567-1571.
 36. Long W, Lobchuk D, Anthonisen NR. Ventilatory responses to CO₂ and hypoxia after sustained hypoxia in awake cats. *J Appl Physiol* 1994;76:2262-2266.

HİPOKSİK DEPRESYONDAN SORUMLU NÖROTRANSMİTERLER

Gülderen ŞAHİN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Normoksi ve hipoksizde solunum ritmi ve modülasyonunun oluşumunda çeşitli nörotransmitter ve nöromodülatörler gereklidir. Adenozin, dopamin, serotonin ve opioidler gibi nöromodülatörlerin ve / veya inhibitör nörotransmitterlerin (GABA) lokal birikmesi veya salınması akut uzun süreli hipoksizde gözlenen hipoksik depresyondan sorumlu olabilir.

Anahtar kelimeler: adenozin, dopamin, hipoksik depresyon, serotonin

SUMMARY

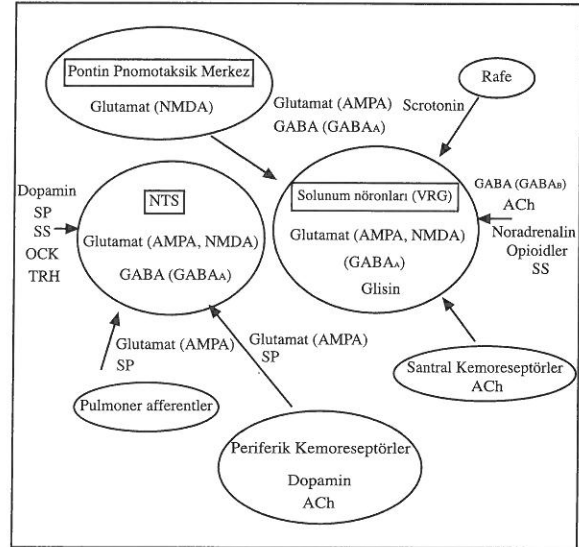
Neurotransmitters Responsible from Hypoxic Depression

Many neurotransmitters and neuromodulators are involved in respiratory rhythm and pattern generation during normoxia and hypoxia. The release or local accumulation of inhibitory neurotransmitters (GABA) and/or neuromodulators, such as adenosine, dopamine, serotonin and opioids may be responsible for the hypoxic depression during sustained hypoxia.

Key words: adenosine, dopamine, hypoxic depression, serotonine

GİRİŞ

Solunum ritminin modülasyonu, transmisyonu ve oluşumunda nörotransmitterler çok önemli rol oynarlar (Şekil I)⁽¹⁾. Solunum nöral deşarjının serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik, muskarinik ve nikotinik kolinerjik modülasyonları ve ekstraselüler sıvıda birikmeleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır^(1,2). Yeni yapılan çalışmalar solunum hastalıklarının bazı tiplerinin, solunumun santral kontrolünde yer alan nöromodülasyonların, koordine edilmiş etkilerindeki değişimlerden kaynaklandığını göstermektedir^(1,2). Biz ilk olarak 1995 yılında, solunumun santral ve periferik modülasyonu üzerine, kolinerjik ve noradrenerjik nörotransmitterlerin etkilerini araştırdık⁽³⁾. Daha sonra, kapsaisin, veratrin, bradikinin, histamin gibi nöroaktif maddelerin etkilerini inceledik⁽⁴⁾.



Şekil I : Solunum merkezleri ve diğer modülatör yapıları arasındaki solunum ritminin kontrolü ile ilgili nörotransmitterler ve nöromodülatörler⁽¹⁾'den değiştirilerek alınmıştır.

Özellikle son senelerde yapılan çalışmalarda, uzun süreli izokapnik hipoksida gözlenen hipoksik ventilatuar depresyonun santral sinir sisteminde inhibitör nörotransmitterlerin (GABA) veya modülatörlerin (adenozin, dopamin, serotonin, opioidler, katekolaminler) lokal birikmesine bağlı olduğu ileri sürülmekte ve bu konuda çalışmalar yapılmaktadır⁽²⁾.

Ben konuşmamda, sadece hipoksik depresyondan sorumlu olduğu ileri sürülen ve bizim de üzerinde çalıştığımız adenosin, dopamin ve serotonin' den bahsedeceğim.

Adenosin

Bir pürin nükleosidi olan adenosin, normal koşullarda beyinde düşük konsantrasyonda bulunur. Beyinde birçok nöronun spontan ve artmış aktivitesini inhibe eder ve arteriyel dilatasyon yapar. i.v. veya 3. ventriküle verildiğinde belirgin solunum depresyonu oluşturur^(5, 6). Pürinerjik reseptörler 2 gruba ayrılır. P1 (adenozin) ve P2 (adenosin trifosfat [ATP]/ adenosin difosfat [ADP] reseptörleri⁽⁷⁾.

P1 yani adenosin, A1, A2a, A2b ve A3 reseptörlerine etki eder. Bunlar G proteinleri ile birleşerek etkilerini oluşturur. Adenosine olan yüksek affinitelerine göre A1, A2a, A2b reseptörleri olarak sıralanırlar⁽⁸⁾. Her ne kadar adenosin santral sinir sistemi (SSS) nde inhibitör nörotransmitter olarak karakterize edilirse de, eksitator etkileri de gözlenmiştir. Nöral aktivite üzerindeki net etkiler A1 ve A2 reseptörlerinin aktivasyonundaki dengeye bağlıdır. Adenosinin inhibitör etkisi A1 reseptörleri ile hücrel cAMP seviyesini azaltarak olur. Eksitator etkisi, A2 reseptörlerinin santral nöronlarda cAMP ve protein kinaz C bağımlı şekilde, P tipi Ca⁺² kanal aktivasyonu ile oluşur⁽⁹⁾.

Yapılan otoradyografik ve immünohistokimyasal çalışmalar, P1 ve P2 reseptörlerinin beyin sapında yüksek yoğunlukta olduğunu göstermiştir⁽¹⁰⁾. Hipoksi ve serebral iskemik durumlarda nükleus traktus solitarius (nTS) ve solunum ritmogenesisinden sorumlu aşağı beyin sapı nöral yapılarında ekstrasellüler adenosin seviyesi artar. Uzun süreli hipotansiyonda da adenosin artar. Adenosin, beyinin birçok bölgesinde, özellikle hipoksi sırasında metabolik ve nöral aktivite sonucu oluşur. Bu oluşma, nükleosid taşıyıcılarının etkisi ile ve /veya ATP nin parçalanması ile olur^(2,7). A1 ve A2a reseptör antagonistlerinin nTS a uygulanması kan basıncı, kalp hızı ve frenik sinir aktivitesi'ni

değiştirmez. Bu sonuç, beyin sapı bölgelerinde tonik adenosin salınması olmadığını gösterir. Sadece anestezi preparatlarında bazal seviyede vardır. Bu nedenle adenosin mediatörden ziyade, modülatördür. Hem presinaptik hem de postsinaptik olarak nörotransmisyonu modüle eder⁽¹¹⁾.

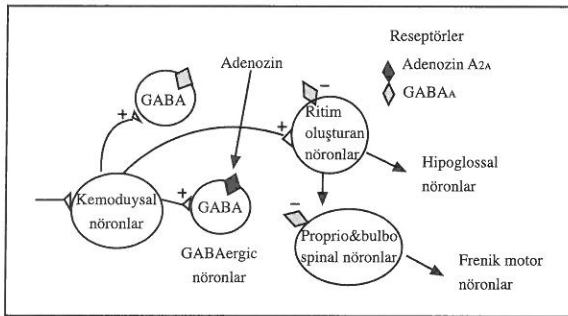
Rihter'in yaptığı çalışmada⁽²⁾, medüller bölgedeki ventral respiratuar gurup (VRG) nöronlardan mikrodializ ile ekstrasellüler sıvı alınmış, kromatografi ile analiz edilmiş ve aynı anda frenik sinir aktivitesi ile karşılaştırılmıştır. Akut hipoksida önce adenosin seviyesi değişmemiş, 3-5 dakika sonra frenik sinir aktivitesinin bastırılmasıyla eş zaman olarak artmaya başlamıştır. Reoksijenasyonda, 13-45 dakika sonra adenosin kontrol seviyedeki değerine ulaşmıştır. Bu sonuçlara göre, adenosinin hipoksiye bağlı salınması geç olduğu için, solunum nöronlarının hipoksik depresyonunun başlangıcı için sorumlu tutulamaz. Elridge ve ark.⁽⁶⁾ nın vagotomize ve glomektomize kedilerde yaptıkları çalışmada, uzun süreli solunum depresyonunun, hipoksi öncesi A1 ve A2 reseptörlerinin non- selektif antagonisti olan teofilinle tedavi edildiğinde, engellendiğini gösterdiler. Hipoksik depresyondan sonra teofilin verilmesi ise cevabı etkilememiştir.

Kürsümüzde yapılan çalışmada⁽¹²⁾, anesteziye kedilerde, akut uzun süreli modere hipoksida solunum depresyonu gözlendi. Deney hayvanlarına adenosin antagonisti teofilin uygulandığında (iv.veya ICV), kemoreseptör impulslara santral cevabı düzelttiği görüldü. Buna karşı diğer bir çalışmada⁽¹³⁾, adenosinin hava solunumu sırasında solunumu santral yoldan deprese ettiği, fakat bu durumda solunum merkezlerinin hem periferik hem de santral kemoreseptörlerden gelen impulslara cevap verebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar, hipoksi sırasında beyinde biriken adenosinin tek başına hipoksik depresyondan sorumlu tutulamayacağı sonucuna varmışlardır.

Adenosin, presinaptik A1 ve A2a reseptörleri ile SSS nin birçok yerinde GABA, glutamat, noradrenalin, asetilkolin üzerine etki ederek transmitter salınmasını azaltır. A2a reseptörleri ile fasilitatör etki gösterir^(7, 9).

Yeni yapılan bir çalışmada, rostral ventro lateral medulla (RVLM) da adenosinin etkisinin GABA erjik mekanizmaların modifiye olması ile ortaya çıktığı gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Çünkü ekzogen olarak uygulanan adenosinin eksitator etkisi bikükülün iyontofresi ile bloke edilir.

Yapılan birçok çalışmada fetal hayvanlarda adenozin'in solunumda baskılanma yarattığı gösterilmiştir. Erken dönemde, santral solunum fazlarının inhibisyonunu oluşturan yollara aracılık eden inhibitör nörotransmitterlerin rolünü belirlemek önemlidir. Neonatal güvercinlerde 4. ventriküle A2a reseptör agonisti (CGS21680) verildiğinde apnö ve/veya impuls çıkışının ve frenik deşarj hızının azalması gözlenmiştir. Bikükülin, RVLMD ya lokal olarak veya 4. ventriküle injekte edildiğinde, A2 reseptör agonisti ile oluşan inhibisyonun ortadan kalktığı görülmüştür. A2a reseptör ekspresyonu belirlendiğinde, adenozin A2a reseptörü mRNA sınıfının GABAergic nöronlar içerdiği bilinen medulla oblongata bölgelerinde bulunduğu gösterilmiştir (Şekil II). Solunum zamanını ve inspiratuar aktiviteyi etkileyen GABAergic inputlar, A2a reseptörleri ile modüle edilir. Santral olarak salınan adenozin, GABA içeren nöronların üzerindeki A2a reseptörlerini uyarır. A2a reseptörleri inspiratuar nöronal ağın içinde GABA salınımına yol açar. GABA A reseptörleri aktivasyonu ile ekspirasyon zamanı uzar ve inspiratuar aktivitenin inhibisyonuna yol açar.



Şekil II: Rostral ventro lateral medulla'da GABAergic inputların A2a reseptörleri ile modülasyonu.⁽¹⁴⁾'den değiştirilerek alınmıştır.

Ksantin ve türevleri, inhibitör nöronlardaki A2a reseptörlerini antagonize eder. Bu nedenle, ksantin tedavisi prematüre apnöyü azaltmaktadır⁽¹⁴⁾.

Dopamin

Yapılan çalışmalarda, uzun süreli izokapnik hipoksida gözlenen hipoksik ventilatuar depresyonun santral sinir sisteminde inhibitör nörotransmitter dopaminin birikmesine bağlı olduğu ileri sürülmekte ve bu konuda çalışmalar yapılmaktadır^(15,16).

Dopamin, santral sinir sisteminde ve karotid cisimciği (CB) Tip I hücrelerinde büyük miktarda bulunan, CB'nin fonksiyonunun nöromodülatörü olarak etki eden

bir amindir⁽¹⁷⁾. Santral sinir sisteminde dopaminerjik sinir terminalleri, lateral retiküler nükleus, nükleus traktus solitarius ve n.locus soruleus gibi solunum kontrolü ile ilgili beyin sapı alanlarında bulunmaktadır⁽¹⁾. Bu bölgelerde yer alan dopaminerjik nöronların aktivitesindeki değişikliklerin öpneik düzeyde solunum kontrolünü etkilediği gösterilmiştir. Buralarda tonik postsinaptik dopaminerjik deşarjlar vardır. Dopamin agonistlerinin etkisi, santral sinir sistemi aktivasyonunun bazal durumuyla (anestezi) değişir⁽¹⁸⁾.

Dopaminerjik Reseptörler; a) Dopaminerjik Otoreseptörler (Presinaptik), ve b) Postsinaptik Dopaminerjik Reseptörler olarak iki gruba ayrılırlar⁽¹⁹⁾.

a) Dopaminerjik Otoreseptörler: Sinir ucundan dopamin (DA) salınması, presinaptik uçta membran üzerinde yerleşmiş olan DA D2 reseptörlerinin (otoreseptörler) oluşturduğu, bir negatif feedback mekanizma ile kontrol edilir. DA aşırı salınırsa, presinaptik uçtaki D2 reseptörleri uyarılır, sinir ucunun hiperpolarizasyonuna bağlı olarak DA salınması inhibe edilir. Antagonistler otoreseptörleri bloke ederek DA salınımını artırır. DA D2 ve subtip reseptörleri, karotid cisimciği Tip I hücrelerinin membranında lokalize olur. Bunlar karotid sinirinin afferent sonlanmaları ile çevrilidir. Endojen DA sentezini ve salınımını regüle eder. Dopamin Ca^{+2} 'a bağımlı olarak salınır^(17, 19).

b) Postsinaptik Dopaminerjik Reseptörler: Presinaptik uçtan salınan DA, postsinaptik membran üzerindeki DA reseptörlerini aktive eder. Genelde nöronlarda inhibisyon yapar ve onların spontan deşarj frekansını azaltır. D1, karotid cisimciği Tip I hücreleri lobülleri dışında vasküleritede lokalize olur⁽¹⁷⁾.

D1 ve D5; adenilat siklazı, cAMP'yi ve protein kinaz A'yı (PKA) aktive eder. Yoğunluğu düşüktür. Sadece Postsinaptik olarak lokalizasyon gösterir. D2, D3, D4; adenilat siklazı, cAMP'yi, PKA'yı inhibe eder ve/veya IP3'ü artırır. Santral sinir sisteminde önemlidir⁽¹⁹⁾.

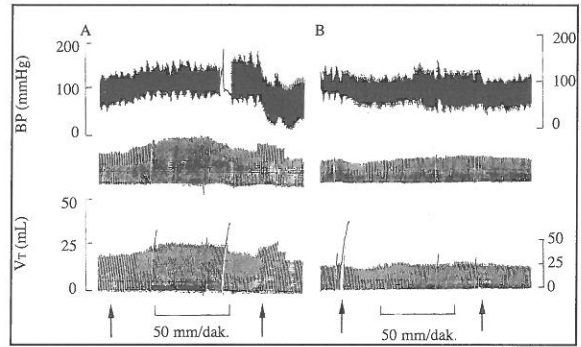
Ekzojen dopamin (iv), CB nöral aktivitesini azaltarak, solunumu deprese eder. Buna karşı, periferik dopamin-reseptör blokajı ventilasyonu ve CB nöral aktivitesini uyarır⁽²⁰⁾. Erik van Lunteren'in yaptığı çalışmada⁽²¹⁾, kedilerde lingual artere 20 mg dopamin verildiğinde, CB aktivitesi inhibe olurken, hipoglossal, frenik ve rekürrent laringeal sinir aktivitelerinin azaldığı

kaydedilmiştir. Kemodenervasyondan sonra kontrollerde gözlenen cevaplar görülmemiştir. Bu şekilde DA'nin, karotid cisimciği aracılığı ile ventilatuar depresyon oluştururken, aynı zamanda hipoglossal aktiviteyi azaltarak yukarı havayolu obstrüksiyonuna neden olması obstrüktif sleep apnöde önemlidir.

O'Halloran ve ark.⁽²²⁾, kemodenerve keçilerde solunumsal motor çıkışın dopaminergic modülasyonunu incelemişlerdir. Bu çalışmada, dopamin, CB intakt ve denerve hayvanlarda frenik sinir aktivitesinde doza bağlı inhibisyon oluşturdu. Domperidon, DA'nın inhibitör etkilerini zayıflattı (1 mg/kg iv). Düşük doz yine hipotansif etki oluştururken yüksek doz sistolik ve diastoliği basınçları arttırdı. Oluşan ventilatuar inhibisyon domperidon ile azaltıldığı için bu inhibisyonun DA-D2 periferik reseptörler aracılığı olduğu ileri sürülmüştür. Dopamin ve domperidon bariyeri geçemediği için etki yeri, periferik dolaşımı kabul edebilen area postrema (kemoreseptör trigir zon) olabilir. Area postrema'ya eksitator amino asitlerin lokal uygulanması doza bağlı ventilatuar depresyon oluşturur. Ayrıca, Area postrema'nın, nTS ve diğer solunum kontrolü ile ilgili beyin bölgeleri ile resiprok bağlantıları vardır⁽¹⁾. CB leri denerve hayvanlarda, DA'nın inhibitör etkisi petrosal ve/veya nodose ganglia üzerindeki etkilere bağlı olabilir. Karotid cisimciği'nin afferent liflerinin hücre gövdeleri petrosal ganglia'da lokalize olur ve burada DA-D2 reseptörleri vardır⁽²²⁾. Dopamin, hipoksiye karşı da solunum cevabını etkileyen bir maddedir. İn vitro ve in vivo olarak yapılan çalışmalarda, hipoksi etkisi ile santral sinir sisteminde DA'nın arttığı gösterilmiştir^(23,24). Huey KA⁽²³⁾, reverse transkript-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) metodu ile hipoksida D2 reseptörlerinin D2 R mRNA seviyelerindeki değişikliklerini inceledi. Hipoksida solunum nöronlarında (Rostral, Caudal, nTS) ve karotid cisimciğinde DA'nın arttığı gösterilmiştir. Hipoksik ventilatuar cevap, gerek CB reseptörlerinde, gerekse nTS'da afferent liflerin oluşturduğu sinapta, D2 reseptörleri aracılığı ile modüle edilir. Diğer bir in vitro çalışmada, mezensefalik ve diensefalik olgun hücre kültüründe dihidroksi fenil asetik asit (DOPAC) ve homovolonik asit (HVA) tayin edilerek hipoksinin etkisi ile gerek hücrede, gerekse medyunda dopaminin arttığı gösterilmiştir⁽²⁴⁾.

Yapılan çalışmalarda, dopaminin fonksiyonel santral etkisi, iv dopamin antagonistleri kullanılarak gösterilmeye çalışılmıştır. Biz yaptığımız çalışmada, deney

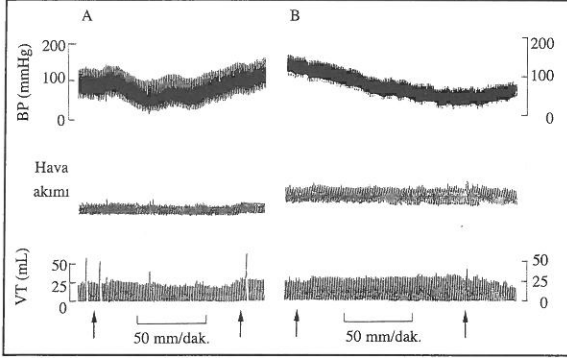
hayvanlarına direkt ICV dopamin vererek santral etkisini göstermek istedik. Periferik kemoreseptörü intakt tavşanlarda ICV DA, özellikle soluk hacminde (VT) oluşturduğu azalma ile solunum dakika hacmini (VE) anlamlı olarak azaltmıştır (Şekil III). Aynı grup tavşanların hipoksik gaz karışımı solumalarında, ICV dopamin hipoksiye olan cevabı deprese etmiştir⁽²⁵⁾. Görüldüğü gibi, DA sadece glomus hücrelerindeki etkisi ile CB nöral deşarjını azaltarak değil, direkt santral etkisi ile öpneik düzeyde ve hipoksida, periferik kemoreseptörlerden gelen impulslara solunum merkezlerinin cevap vermesini engelleyerek ventilasyonu deprese etmektedir⁽²⁵⁾.



Şekil III: Periferik kimoreseptörleri intakt tavşanlarda, sistemik hipoksiye (%8 O₂-% 92 N₂) (A) ve ICV Dopamin (1 mg) + hipoksiye (B) cevaplar. BP; sistemik arteriyel kan basıncı, VT; soluk hacmi⁽²⁵⁾.

Petersen⁽²⁶⁾, insanda izokapnik hipoksida ventilasyon üzerine haloperidol'ün (oral haloperidol 0,05 mg/kg, kan-beyin bariyerini geçer) etkisini incelemiştir. 1, 2, ve 4,5 saatlik sürelerde plasebo ve haloperidol uygulanmasından sonra 20 dakika süreli izokapnik hipoksida, akut hipoksik ventilatuar cevap (AHVR) kontrole göre artarken, hipoksik ventilatuar depresyon (HVD) da değişiklik olmamıştır. Walsh ve ark⁽²⁷⁾, insanda hipoksiye akut ventilatuar cevap üzerine domperidon dozunun etkilerini incelemişlerdir. 10 yetişkin insana her 8 ve 48 saatte domperidon tabletleri (10, 20, 30 mg) verdiklerinde, deneklerin ancak % 50'sinde AHVR artmıştır. Domperidon spesifik D2 antagonistidir ve kan beyin bariyerini geçemez. Çalışmamızda, dopamin D1, D2 reseptör antagonisti haloperidolün hipoksik solunum depresyonu üzerindeki etkisini inceledik⁽²⁵⁾. Hava solunumunda ICV haloperidol, VT'de oluşturduğu anlamlı artışla VE'yi arttırdı. Bu bize santral postsinaptik dopaminergic aktivitenin varlığını göstermektedir. Kemodenerve grupta, hipoksi solunumu sırasında haloperidol

verildiğinde, hipoksik depresyon tamamen ortadan kalkmış ve solunum faaliyeti artmıştır (Şekil IV). Bu sonuç bize, periferik kimoreseptörler'den impuls gelmediğinde hipoksida oluşan santral depresyonda, dopaminin önemli rol oynadığını gösterir^(25,28).



Şekil IV: Periferik kimoreseptörleri denerve tavşanlarda, sistemik hipoksiye (%8 O₂-% 92 N₂) (A) ve ICV Haloperidol (0.07 mg) + hipoksiye (B) cevapları. BP; sistemik arteriyel kan basıncı, VT; soluk hacmi⁽²⁵⁾.

Çalışmamızda, domperidon hava solunumunda ventilasyonu arttırmış, hipoksi solunumu sırasında ise, hipoksinin oluşturduğu depresyonu ortadan kaldıramamıştır. Haloperidol ve domperidon aynı etkiyi oluşturmamasının nedeni, reseptör farklılığı olabilir. Çünkü D₂ reseptörlerinin spesifik agonisti ve antagonistlerinin farklı cevapları dozlarına göre yüksek ve düşük affiniteli reseptörlerin uyarılması mekanizması ile ilgilidir⁽²⁹⁾. Domperidon muhtemelen düşük affiniteli eksitatörlerden ziyade, yüksek affiniteli inhibitör reseptörlere bağlanır ve hipoksida cevabın artmasını sağlar⁽²⁵⁾.

CB'den ve SSS'den DA salınımı, D₂ otoreseptörlerinin negatif feed back kontrolünün yanında, M₁ ve M₂ muskarinik reseptör subtipleri ile de olmaktadır. DA tarafından D₂ otoreseptörlerinin ve Ach tarafından M₂ otoreseptörlerinin aktivasyonu daha fazla DA salınımını sınırlar. DA ve Ach, CB'den endojen DA salınımını regüle eder. M₁ ve nikotik reseptör stimülasyonu Ca²⁺ 'u ve DA salınımını artırır⁽³⁰⁾. SSS'de DA salınımı presinaptik DA D₂ otoreseptörlerinin aktivasyonu ile strial kolinerjik stimülasyonla regüle edilir^(2,30).

Bazı araştırmacıların uyanık durumda HVD' i haloperidolle tamamen ortadan kaldıramamaları, başka nörotransmitterlerin de bloke edilmeleri gerektiğini düşündürmektedir. Nitekim, Sakaue⁽³¹⁾, 5HT (1A) reseptörlerinin uyarılmalarının prefrontal kortekste,

ekstraselüler DA'yı arttırdıklarını göstermiştir. Her ne kadar akut ve uzun süren hipoksida DA artıyorsa da kronikte inhibitör dopaminergic mekanizmaların inhibe olduğu üzerinde çalışmalar yapılmaktadır⁽²⁰⁾. Bütün bu etkileşimler HVD'de tek bir nörotransmitterin etkili olamayacağını düşündürmektedir.

Serotonin

Serotonin (5HT) çeşitli duysal ve motor fonksiyonların kontrolünde anahtar role sahip önemli bir nörotransmitterdir. Çoğu 5 HT içeren nöronlar ponto medüller rafe nükleusunda lokalize olur. Beyin sapının ventral kısımlarındaki kaudal rafe nükleusundan kaynaklanan serotonergic aksonlar, beyin ve omuriliğin bütün bölgelerine yayılır^(1, 2, 32). Ayrıca serotonergic sinir sonlanmalarının solunum regülasyonundan sorumlu Dorsal ve Ventral Grup solunum nöronlarının ve frenik motor nöronun bulunduğu aşağı beyin sapı ve ponsta bulunduğu gösterilmiştir^(1, 2, 32). Rafe nükleusu tonik olarak aktiftir. Bu aktivite çeşitli faktörlerle serotonin salınmasını arttırmak için modüle edilebilir. 5 HT reseptörlerinin 3 ana tipi 5 HT₁, 5 HT₂, 5 HT₃ solunum kontrol mekanizmaları ile ilgili beyin sapı yapılarında belirlenmiştir^(1, 32).

Serotonin Reseptörleri: Bütün 5- HT reseptörleri, 5-HT₃ hariç, Na/K+ kanal kapılıdır. 7 transmembran domen reseptörü, heterotrimerik guanin- nukleotid bağlayan proteinlerdir. 5- HT 1R ler Gi inhibitör protein ile birleşerek adenilat siklazın inhibisyonuna neden olur. 5- HT₂ Rs (5- HT 2a, 2b, 2c), Gq proteinle bağlanarak fosfolipaz C ile birleşir. 5- HT₅ Rs (5- HT_{5a} Rs, 5- HT_{5b}) reseptörleri adenilat siklazın inhibisyonuna neden olur. 5- HT₄ R ve 5-HT₆ R, 5-HT₇ R, Gs stimülatör proteinle bağlanarak adenilat siklazı aktive ederler^(32, 33, 34).

5- HT 1A : 5-HT₁ reseptörlerinin 5 tipi vardır. 1A, 1 B, 1 D, 1 E, ve 1 F lerin farmakolojileri ve beyindeki dağılımları farklıdır⁽³³⁾. Hipokampus, lateral septum, kortikal bölgeler, beyin sapı, rafe nükleusu, hipoglossal nükleus ve solunum bölgelerinde pre ve post ganglionik sinapslarda lokalize olurlar^(1, 32, 33). 5- HT_{1A} R, presinaptik terminalde oto reseptördür ve presinaptik transmitter salınımını inhibe ederek transmisyonu bastırır. Postsinaptik bölgede hiperpolarizasyon oluşturur, K⁺ kanal aktivasyonu ve Ca²⁺ kanal inhibisyonu yaparlar. Solunum nöronlarının eksitabilitesini bastırırlar⁽³²⁾. Sistemik NMDA tip

glutamat reseptör blokerleri verilmesi, yüksek doz barbiturat uygulanması, hipoksi veya iskemi ile oluşan apnösiz gibi solunum bozukluklarının 5-HT 1A agonistleri ile (buspirone, gepirone) farmakolojik tedavi çalışmaları vardır. Astrositoma (pontomedüller bölgede) ameliyatından sonra oluşan apnöstik bozuklukların tedavisinde de etkilidir⁽³³⁾.

5-HT4 : Bazal ganglia, hippokampus, olfaktor tuberkül, limbik yapılar ve pre- Bötzinger kompleksinde yer almaktadır^(32,34). Solunum disfonksiyonlarında solunum faaliyetini artırır. Spesifik reseptör antagonisti GR 113808 ile bloke olur. Aktivasyonu solunum depresyonu ve apnöyü ortadan kaldırır. Aneljezinin eksikliği olmaksızın, opioidlerle oluşturulan solunum depresyonunun tedavisi için 5-HT4 ün aktivasyonu önemlidir. 5-HT4 R agonistleri post operatif durumlardaki fentanil ile oluşan kritik solunum bulguları tedavisi, opioid aşırı doz etkileri ve hastaların ağrı tedavisi için kullanılabilir⁽³⁴⁾.

5-HT 7 : Yakın zamanda gösterilen reseptör çeşitidir. Gs proteinine duyarlı Adenilat siklazı aktive ederek cAMP formasyonunu artırır. Talamus, hipotalamus, korteks, pre- Bötzinger kompleksinde, periferik kan damarlarının düz kas hücreleri ve gastrointestinal sistemde bulunur. Ayrıca sirkadiyen ritimle ilgilidir^(32, 35).

5-HT nin nöronal ateşleme üzerine etkisi, intrasellüler mekanizma ile yavaşça gelişir. ve çeşitli nörotransmitterlerle ilişki kurar^(32,35). Richter⁽²⁾, 5-HT konsantrasyonunun hipoksinin 3. dakikasında ventral respiratuar grup (VRG) nöronların ekstrasellüler sıvısında arttığını gösterdi. Hipoksinin 5. dakikasında artış devam etti. Geri alımın işlemi ve katabolik enzimler nöron ve gliada bozulduğu için, reoksijenasyonu takiben 8-32 dakikada konsantrasyon yüksek kaldı⁽²⁾. Santral serotonerjik devre havayolu defansif reflekslerde anahtar rol oynayabilir. Serotonin nTS da vagal afferent liflerin santral terminallerinde lokalize edilmiştir⁽³⁶⁾. n TS nöronları, 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 için reseptör yerleri içerir. Bu nedenle nTS a yapılan mikro enjeksiyonlar reseptör aktivasyonuna göre farklı cevap oluşturur⁽³⁷⁾. Serotonin 5 HT 3 reseptörlerinin vagal afferent nöronlar üzerindeki aktivasyonu, bu nöronlardaki normalde non-fonksiyonel olan takikinin reseptörlerini maskeleyebilir. Böylece serotoninin santral salınması nTS daki sinaptik aktivitenin değişmesinde önemli bir rol oynayabilir. Kedilerde medullar rafe nükleusunun aktivasyonu havayollarına kolinerjik çıkışı

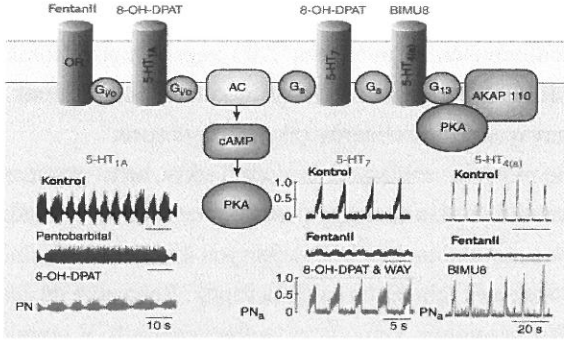
azaltır⁽³⁸⁾. Buna karşı santral 5HT 1A reseptörleri, muhtemelen n. ambiguus daki vagal preganglionik lifleri inhibe eden GABA erjik nöronları inhibe ederek, havayollarına kolinerjik çıkışı kolaylaştırır.

Serotoninin ventilasyon üzerindeki etkisi, hedef nöronlar ve aktive olan reseptör tiplerine bağlıdır. Biz düşük doz serotoninin hipoksik depresyon üzerindeki etkisini incelemek için bir ön çalışma yaptık. Buna göre düşük doz serotonin kemodenerve hayvanlara ICV olarak uyguladığımızda, bir depresyon gözlemedik. Akut hipoksik depresyonun etkisini azalttığımızı saptadık. Reseptör antagonistleri kullanarak çalışmayı sürdüreceğiz.

Hipoksik solunum aktivitesinin 5-HT1A reseptörleriyle modülasyonu : Richter'in yaptığı çalışmada⁽²⁾, 5-HT1A reseptör aktivasyonunun hipoksik artışı, hipoksik depresyona dönüştürdüğü görülmektedir. Uzun modere hipokside solunum nöronlarının deşarjı artar ve frenik sinir deşarjının artmasına yol açar. Sonuçta apnöstik faz oluşur. Pre- Bötzinger kompleksine 5-HT1A reseptör antagonistinin mikro enjeksiyonunun, ekspiratuar nöronların aktivitelerini azaltarak, inspiratuar deşarjları arttırdığı görüldü. Antagonisti ise ters etki oluşturdu. Bu şekilde, hipoksi sırasında 5-HT1A reseptör blokajının, hipoksik artıştaki cevap süresini arttırdığı görüldü.

Solunumun hipoksik artışının başlamasında, sinaptik bağlantı ile rafe nükleusu aktive edilebilir ve 5-HT salınır. Hipokside, rafe nükleusunun direkt aktivasyonu da vardır. Hipoksik artış, endojen 5- HT seviyesi artışı ile sonlanır. Nöronlarda bulunan 5- HT1A reseptörlerinin aktivasyonu Ca²⁺ iyonlarının nöronlara girişini engeller ve K⁺ kanal aktivasyonu ile membran hiperpolarizasyonu oluşur. Bu şekilde nöronların eksitebilitesi deprese olur. Solunum nöronları ve beyin yapılarının fonksiyonları hipoksik bozulmaya karşı korunur^(2,33). Serotonin reuptake inhibitörleri Fluoxetin (prozak), istirahatte solunumu deprese eder. Ama egzersiz veya istirahatte orta hiperkapnide etkisi azdır⁽³⁹⁾. Hipoksik depresyonun başında adenozin yükselmesinden önce serotonin artar⁽²⁾. Serotonin glomus karotikumda da bulunur ama hipoksiye cevapta rol oynamaz⁽³³⁾.

Solunum aktivitesinin serotonerjik modülasyonu: Solunum nöronlarının aktivitesinin bazı serotonin reseptörlerinin aktivasyonu ile bastırılması, çeşitli serotonin reseptör izoformlarının adenilat siklaz ve cAMP aracılıklı yolla solunum bozukluklarının tedavisi için kullanılır (Şekil V)⁽³²⁾.



Şekil V: Solunum aktivitesinin serotonerjik modülasyonu.⁽³²⁾ den değiştirilerek alınmıştır.

5-HT_{1A}R; Anesteziye kedilerde, pentobarbütal aşırıdozu (50 mg.kg⁻¹ im) uzun inspiratuar deşarjlara yol açar ve apnösis oluşur. Solunum gaz değişiklikleri bozulur, hipoksiye yol açar. 5-HT_{1A}R agonisti (8-OH-DPAT, 30 µm iv) uygulanması, cAMP yapımını inhibe eder ve nöronal eksitabiliteyi azaltır. Frenik sinirde normal ritmik aktiviteyi düzeltir⁽³²⁾.

5-HT₇R; Sıçan beyin perfüzyatına fentanil (3µg kg) uygulanırsa frenik sinirde solunum deşarjının şiddetli depresyonuna yol çar. 5-HT_{1A}R agonisti 8-OH-DPAT (25 mg.kg⁻¹) ile 5-HT₇R nin stimülasyonu görülebilir⁽³⁵⁾.

5-HT_{4a}; Perfüzyata fentanil uygulanması (6nM) nöral apnö oluşturur. Frenik sinirde deşarj görülmez. Bu reseptörün agonisti BİMU8 (10µ m) verildiğinde, anestezi devam ederken, % 80 solunum nöral aktivasyonunu artırır^(32,35).

Son senelerde ani bebek ölümü sendromunun (SIDS) oluşmasında, serotonerjik sistemin etkileri araştırılmaktadır. Bu kişilerde 5-HT indol asetik asit yüksek bulunmuştur. Periferik ve/veya suprapontin inputlar, endojen serotoninin solunum kontrolü üzerindeki etkileri için önemlidirler. Bu sistemdeki bozulma SIDS nda etkili olabilir⁽⁴⁰⁾.

Akut hipoksik solunum depresyonu oluşumunda, SSS'de biriken adenosin, dopamin ve serotonin sorumlu tutulmaktadır. Bu nörotransmitterler tek tek etkili olabildiği gibi, birbirleri üzerinde co-transmitter olarak etki oluşturmaktadırlar. Nörotransmitterlerin arasındaki bu etkileşimler, hipoksik depresyondan tek bir nörotransmitterin sorumlu olamayacağını düşündürmektedir. Uzun süren hipoksik periodlar sırasında diğer mediatörlerde (endojen opioidler) solunumsal depresyon oluşumunda etkili olabilirler..

KAYNAKLAR

- Haji A, Takeda R, Okazaki M. Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammals. *Pharmacol Therapeutic* 2000;86:277-304.
- Richter DW, Schmidt- Garcon P, Pierrefiche O, Bischoft AM, Lalley PM. Neurotransmitters and neuromodulators controlling the hypoxic respiratory response in anaesthetized cats. *J Physiol* 1999;514:567-578.
- 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.
- Şahin G, Oruç, T, Şimşek G, Güner İ. Central and peripheral effects of the non-neural substances on respiration before and after vagotomy. *Tohoku J Exp Med* 1997;182:297-307.
- Winn HR, Rubio R, Berne RM. Brain adenosine concentration during hypoxia in rats. *Am J Physiol* 1981; 241: H235-H242.
- Elridge FL, Millhorn DE, Kiley JP. Mechanism of respiratory effects of methylxanthines. *Respir Physiol* 1983;53:239.
- Spyer KM, Thomas T. A role for adenosine in modulating cardio- respiratory responses: A mini-review. *Brain Research Bull* 2000;53:121-124.
- Ralevic V, Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol Rev* 1998;50:413-492.
- Cunha RA. Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors. *Neurochem Int* 2001;38:107-125.
- Thomas T, Dale N, Spyer KM. Release of adenosine from brain-stem structures during hypothalamic stimulation and hypoxia in the anaesthetised rat. *J Physiol* 2000;523P:252P.
- St Lambert JH, Dashwood MR, Spyer KM. A source of adenosine A1 receptors in the cardiovascular response to hypothalamic defence area stimulation in the anaesthetised rat. *Br J Pharmacol* 1996;117:277-282.
- Yelmen NK, Turgut G, Şahin G, Oruç T. Effect of intravenous and intracerebroventricular theophylline on hypoxic ventilatory depression in anesthetized cats. *Med Princ Pract* 2004;13:277-281.
- Turgut G, Oruç T. Ventilatory response to hypoxia during depression of respiration by adenosine. *Eur Respir J* 1998;12(Supl 28):386s.
- Wilson CG, Martin RJ, Laber M, ve ark. Adenosine A2A receptors interact with GABAergic pathways to modulate respiration in neonatal piglets. *Respir Physiol Neurobiol* 2004;141:201-211.
- Bonora M., Gautier H. Influence of dopamine and norepinephrine on the central ventilatory response to hypoxia in conscious cats. *Respir Physiol* 1988;71:11-24.

16. Tatsumi K, Pickett C K, Weil J V. Effects of haloperidol and domperidone on ventilatory roll of during sustained hypoxia in cats. *J Appl Physiol* 1992;72:1945-1952.
17. Steele R H, Hinterberger H. Catecholamines and 5 hydroxytryptamine in the carotid body in vascular, respiratory and other diseases. *J Lab Clin Med* 1972;80:63-70.
18. Lundberg D, Mueller RA, Hedner J. Dopaminergic and serotonergic interaction with central respiratory regulation. In: Bianchi AL, Sauble MD, eds. Neurogenesis of central respiratory rhythm, MTP Printed Limited, 1985;p.363.
19. Hoffman B B. Adrenoceptor- activating& other sympathomimetic drugs. In: Katzung B G, ed. Basic& clinical pharmacology, section II ninth edition, The MacGraw-Hill Companies, 2004. p.133
20. Pedersen M E F, Dorington KL, Robbins P A. Effects of dopamine and domperidone on ventilatory sensitivity to hypoxia after 8h of isocapnic hypoxia. *J Appl Physiol* 1999;86:222-229.
21. van Lunteren E, Haxhu M A, Mitra J, Chermiack N S. Effects of dopamine, isoproterenol, and lobeline on cranial and phrenic motoneurons. *J Appl Physiol Respir Environ Exercise Physiol* 1984;56:737-745.
22. O'Halloran KD, Janssen L P, Bisgard G. Dopaminergic modulation of respiratory motor output in peripherally chemodenervated goats. *J Appl Physiol* 1998;85:946-954.
23. Huey K A, Powell F L. Time dependent changes in dopamine D(2) receptor mRNA in the arterial chemoreflex pathway with chronic hypoxia. *Brain Res Mol Brain Res* 2000;75:264-270.
24. Gao J, Gross J, Andreeva N, ve ark. Hypoxia induces differential changes of dopamine metabolism in mature and im mature mesencephalic and diencephalic cell cultures. *J Neural Transm* 1999;106:111-122.
25. Güner İ, Yelmen N, Şahin G, Oruç T. The effect of intracerebro-ventricular dopamine administration on the respiratory response to hypoxia. *Tohoku J Exp Med* 2002;196:219-230.
26. Pedersen M E F, Dorington KL, Robbins P A. Effects of haloperidol on ventilation during isocapnic hypoxia in humans. *J Appl Physiol* 1997;83,1110-1115.
27. Walsh T S, Foo L T, Druminond G B, Warren P M. Influence of dose of domperidone on the acute ventilatory response to hypoxia in humans. *Br J Anaesthesia* 1998;81:322-326.
28. Huey K A, Low M J, Kelly M A, ve ark. Ventilatory responses to acute and chronic hypoxia in mice: effects of dopamine D2 receptors. *J Appl Physiol* 2000;89:1142-1150.
29. Gonzales C, Almarez L, Obeso A, Rigual R. Carotid body chemoreceptors: from natural stimuli to sensory discharges. *Physiol Rev* 1994;74:829-898.
30. Bairam A, Neji H, Marchal F. Cholinergic dopamine release from the in vitro rabbit carotid body. *J Appl Physiol* 2000;88:1737-1742.
31. Sakaue M, Somboonthum P, Nishihara B, ve ark. Postsynaptic 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor activation increases in vivo dopamine release in rat prefrontal cortex. *Br J Pharmacol* 2003;129:1028-1034.
32. Richter DW, Manzke T, Wilken B, Ponimaskin E. Serotonin receptors: guardians of stable breathing. *Trends in Molecular Medicine* 2003;9:542-548.
33. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999;38:1083-1152.
34. Katzung B G. Drugs with important actions on smooth muscle. In Katzung B G ed: Basic& clinical pharmacology, section IV 9th edition, The MacGraw-Hill Companies, 2004.p. 259
35. Langlois M, Fischmeister R. 5-HT4 receptor ligands: applications and new prospects. *J Med Chem* 2003;46:319-344.
36. Norum J H. Ras- dependent ERK activation by the human G(s)-coupled serotonin receptors 5-HT4(b) and 5-HT7(a). *J Biol Chem* 2003;278:3098-3104.
37. Kopczynska B, Szereda- Przystaszewska M. Supranodose vagotomy precludes reflex respiratory responses to serotonin in cats. *Trends in Molecular Medicine* 2003;10:718-724.
38. N'Diaye A, Sevoz C C, Nosjean A, Hamon M, Laguzzi R. Stimulation of 5-HT2 receptors in the nucleus tractus solitarius enhances NMDA receptors-mediated reflex-evoked bradycardiac responses in the rat. *J Appl Physiol* 2001;92:45-55.
39. Jordan D. Central nervous pathways and control of the airways. *Respir Physiol* 2001;125:67-81.
40. Herman JK, O'Halloran KD, Mitchell GS, Bisgard GE. Methysergide augments the acute, but not the sustained, hypoxic ventilatory response in goat. *Respir Physiol* 1999;118:25-37.
41. Bodineau L, Cayetanot F, Marlot D, Collin T, Gros F, Fregiere A. Endogenous 5-HT1/2 systems and the newborn rat respiratory control. A comparative in vivo and in vitro study. *Respir Physiol Neurobiol* 2004;141:47-57.

GLOBAL APPROACH TO RESPIRATORY FAILURE IN COPD PATIENTS

Claudio F. DONNER, Lorenzo APPENDINI

Salvatore Maugeri Foundation, IRCCS, Scientific Institute of Veruno, Division of Pulmonary Disease,
Veruno (NO), ITALY

Severity of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ranges from a mild increase of usual symptoms to overt ventilatory failure (ARF) (1), represented by a rise in PaCO₂ above 45 mm Hg or above previous stable hypercapnia, if present, and by the consequent respiratory acidosis (pH < 7.36) (2,3), resulting in a significant mortality that ranges between 6% to 26% in hospitalised patients. In patients with ventilatory failure, optimal medical therapy and adequate oxygenation can be insufficient, and ventilatory assistance can be required in presence of unbearable breathlessness at rest, signs of respiratory distress (tachypnea with a respiratory rate > 30 breaths/min, evident use of accessory respiratory muscles, paradox breathing), and laboratory findings of worsening of hypercapnia and acidosis.

The aims of mechanical ventilation, whatever modes and settings are selected, are 1) to support the overloaded ventilatory pump, 2) to improve arterial blood gases and pH, 3) to relief dyspnoea and unload the respiratory muscles, 4) to “buy time” for the patient, by allowing adequate minute ventilation notwithstanding a failing ventilatory pump, until the causes of the exacerbation are resolved by medical therapy. Mechanical ventilation can be administered in different modes: 1) invasively through an endotracheal tube bypassing the upper airways through nasal-oro-tracheal tubes, tracheostomy or laryngeal cannulae (MV), and 2) noninvasively through interfaces applied externally on the body surface (NIMV). NIMV can be delivered in the form of positive pressure ventilation (NPPV) through nasal/face masks and helmets, or of negative pressure ventilation (NPV) putting the patients inside an iron lung or by applying ponchos or cuirasses.

The indications of starting some form of ventilatory assistance and the choice between conventional MV and NIMV, as well as the mode and settings of mechanical ventilation depend not only upon the severity of the exacerbations and respiratory acidosis, but also by many other factors such as the timing of the intervention, the characteristics of the patients, the skill of the team, the available monitoring facilities etc⁽⁴⁻⁶⁾. Notwithstanding the complexity of this clinical problem, there is now little doubt that NIMV is an effective treatment for ventilatory failure resulting from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), since a number of randomised controlled trials and at least four meta-analyses more than strongly support this evidence⁽⁷⁻¹⁰⁾. As a matter of fact, NIMV has been shown to reduce the need for endotracheal intubation (ETI) and MV, with a concomitant improved survival, reduced complication rates and length of both Intensive Care Unit (ICU) and hospital stay⁽⁸⁻¹⁰⁾, if compared with standard medical therapy. It is also noteworthy the higher rate infectious complications observed during MV compared to NIMV⁽¹¹⁻¹⁴⁾, since it may play a key role in worsening survival and ICU length of stay. On the basis of the published evidence, it has been suggested to define NIMV as the gold standard mode of ventilatory support for exacerbations of COPD, with ETI and MV regarded as second-line therapy⁽¹⁵⁾. Potential advantages and disadvantages of NIPPV are mostly linked to the patient-ventilator interface (i.e. the mask). Among the advantages there is the possibility to deliver the ventilator assistance intermittently; ventilation outside ICU is possible; patients can drink and eat normally; communication with family and staff

is possible. By contrast, NIPPV is considered less effective because of mask leaks; masks may make the patient uncomfortable or claustrophobic; facial pressure sores may appear after prolonged NIPPV; airways are not protected; there is not direct access to bronchial tree for suctioning secretions. The place where to perform NIPPV depends on the severity of ARF, ranging from the medical ward to the ICU, according to the increasing need for close monitoring and probability to require intubation. Anyway, staff expertise is more important than location. Finally, it has to be stressed that NIPPV should be considered as a means of preventing tracheal intubation rather than as an alternative.

REFERENCES

1. Stoller GK. Acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2002; 346: 988-994.
2. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, ve ark. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1285-1291.
3. Schmidt GA Hall JB. Acute on chronic respiratory failure. Assessment and management of patients with COPD in the emergency setting. *JAMA* 1989;261:3444-3453.
4. BTS Guideline. Non invasive ventilation in acute respiratory failure. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax* 2002;57:192-211.
5. International Consensus Conference in intensive care medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:283-291.
6. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-1276.
7. Keenan SP, Kemerman PD, Cook DJ, ve ark. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1997;25:1685-1692.
8. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Warn D. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure-A meta-analysis update. *Crit Care Med* 2002;30:555-562.
9. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from non-invasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2003;138: 861-870.
10. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, ve ark. Non invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: chocrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326: 185-189.
11. Carlucci A, Richard J-C, Wysocki M, Lepage E, Brochard L, and the SRLF collaborative group on mechanical ventilation. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation: an epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 874-880.
12. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, ve ark. Association of non-invasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000;284:2361-2367.
13. Guerin C, Girard R, Chemorin C, De Varax R, Fournier G. Facial Mask non-invasive mechanical ventilation reduces the incidence of nosocomial pneumonia. A prospective epidemiological survey from a single ICU. *Intensive Care Med* 1997; 23:1024-1032.
14. Nouridine K, Combes P, Carton M-J, ve ark. Does non-invasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med* 1999;25:567-573.
15. Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a new gold standard? *Intensive Care Med* 2002;28:1691-1694.

SOLUNUM YETMEZLİĞİNE YAKLAŞIM

Filiz KOŞAR

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İSTANBUL

TANIM

Solunum sisteminin gaz değişim fonksiyonlarından (oksijenasyon ve/veya CO₂ eliminasyonu) biri veya her ikisini yerine getirememesi ve buna bağlı olarak PaO₂'nin 60 mmHg'nin altında ve PaCO₂'nin 45 mmHg'nin üzerinde olmasıdır. Bir hastalık değil fonksiyon bozukluğudur.

Ortaya çıkış şekli bakımından;

- 1)Akut:Dakikalar – saatler içinde gelişir.
- 2)Kronik:Birkaç gün veya daha uzun bir süre zarfında ortaya çıkar.

Fonksiyon bozukluğu bakımından;

- 1)Hipoksemik:PaO₂<60mmHg
(En azından olayın başında hiperkapni olmaksızın hipoksemi vardır)
 - 2)Hiperkapnik:PaCO₂ > 45 mmHg
(Hipoksemi ile birlikte hiperkapni vardır)
- Solunum birçok organın koordineli şekilde çalışmasını gerektiren komplike bir olaydır ve bunların herhangi birinde ortaya çıkan aksaklık solunum yetmezliğine neden olabilir.

Normal bir solunum işlevi için öncelikle beyinde medulla ve pontaki merkezlerin normal işlev görüyor olması,buradan çıkan uyarıların medulla spinalis ve periferik sinirler aracılığı ile diyafragma gibi efektör organlara iletilmesi gereklidir.Buraya kadar solunumun pompa fonksiyonunu yerine getiren, yani ventilasyonun normal bir şekilde gerçekleşmesini sağlayan sistem içinde ortaya çıkan bir problem hipoventilasyon ve sıklıkla hiperkapnik solunum yetmezliğine neden olur. Solunumun ikinci önemli komponenti akciğerler yani havayolları ve gaz değişim üniteleridir. Burayı

ilgilendiren bir problem akciğer yetmezliği yani hipoksemik solunum yetmezliğine neden olur.

HİPERKAPNİK SOLUNUM YETMEZLİĞİ (TipII)

Arteriyel CO₂ basıncının (PaCO₂) 45 mmHg üzerinde olmasıdır.

En önemli mekanizması hipoventilasyondur. Solunum sisteminin primer görevi;

- 1)Metabolik fonksiyonların devamı için vücuda gereken O₂'i sağlamak
- 2)Enzimatik olaylar sonucu ortaya çıkan CO₂'i elimine etmektir.

Gerekli O₂'nin sağlanması ve CO₂'in atılabilmesi için kişi günde yaklaşık 800 litre hava solur.Bu solunan havanın gaz alışverişinin yapıldığı alveollere ulaşabilmesi için solunum sisteminin pompa görevinin yerine getiriliyor olması gerekir:

- Santral solunum sistemi uyarıları
- Bu uyarıları kaslara taşıyan sinir ağı
- Göğüs kafesini genişleten kaslar
- Göğüs kafesi

Total Ventilasyon



(Tidal volüm X dakika solunum sayısı)

Total Ventilasyonun (VE) hepsi alveollere kadar ulaşmaz, bir kısmı gaz değişiminin olmadığı solunum yollarında kalır = Ölü boşluk = VD= Fizyolojik ölü boşluk

$$VE = VA + VD$$

Alveol Hipoventilasyonu = Hiperkapni
PaCO₂ düzeyi alveol ventilasyonu ile ters orantılıdır.

VA = Alveol ventilasyonu azalması

- 1) Total ventilasyonun azalması
(Solunum pompa fonksiyonunun yapılamaması)
- 2) Ölü boşluk ventilasyonunun artması; Yaygın bronş obstrüksiyonu nedeniyle dakika ventilasyonu normal veya yüksek olmasına rağmen ölü boşluk solunumu artmış olabilir.

Hiperkapnik Solunum Yetmezliği Nedenleri

- Santral kontrol bozukluğu
- Motor nöronlar
- Periferik nöropati
- Nöromusküler bileşke bozukluğu
- Solunum adale bozukluğu
- Göğüs duvarı hastalıkları
- Havayolu hastalıkları ve parankimal nedenler

Hastalarda hiperkapni ile birlikte değişik derecelerde hipoksemi de görülür. Ancak bu hipoksemi O₂ tedavisine hızlı cevap verir.

Bu hipokseminin hipoventilasyona sekonder olup olmadığının en iyi göstergesi alveolo-arteriyel O₂ gradyentidir = P(A-a) O₂. Bu gradient sağlıklılarda yaklaşık 10 mm Hg'dır.

- Hastanın O₂ tedavisine yanıt vermesi
 - Alveolo-arteriyel gradyentinin normal olması
- solunum yetmezliğinin alveoler hipoventilasyona bağlı olduğunu gösterir.

HIPOKSEMİK SOLUNUM YETMEZLİĞİ (Tip I)

Arteriyel oksijen parsiyel basıncının (PaO₂) 80 mmHg'nın altında olmasına hipoksemi, 60 mmHg'nın altında olmasına hipoksemik solunum yetmezliği denir. Sadece hipokseminin mevcut olduğu CO₂ retansiyonunun en azından başlangıçta olmadığı solunum yetmezliğidir. Problem solunum sisteminin alveol bölgesindedir.

Hipoksemik Solunum Yetmezliğinin Mekanizmaları

- 1- İnspirasyon havasının FIO₂'sinin düşük olması veya PAO₂ de düşme

- 2- Şant
- 3- V/Q dengesizliği (oranda azalma)
- 4- Hipoventilasyon
- 5- Diffüzyon bozukluğu
- 6- Mikst venöz kanın desatürasyonu

En önemli mekanizmalar fizyolojik şant ve V/Q dengesizliğidir.

V/Q dengesizliği (Azalmış V/Q)

- KOAH
- Astım
- Fokal pnömoni
- Yabancı cisim aspirasyonu
- Akut akciğer ödeminin ileri olmayan safhası

Şant

Fizyolojik Şant: Hiç ventile olmayan alveollerde perfüzyon devam ediyor ise venöz kan oksijenlenmeden arteriyel sisteme geçer.

Şant Fraksiyonu = Oksijenlenmeden geçen kan miktarı / Toplam Kardiak output

- Oksijen tedavisine rağmen hipoksemi düzelmez. %100 O₂ solutulduğunda bile alveoller açılarak ventilasyon sağlanmadıkça hipoksemi düzelmez
- Alveolo-arteriyel O₂ gradienti artmıştır ve %100 O₂ solutulduğunda daha da artar.

SOLUNUM YETMEZLİĞİ TANISI

- Öykü
- Fizik muayene
- Radyoloji
- Kan gazları
- Solunum fonksiyon testleri
- Maksimum inspiriyum basıncı (MİP) ve MEP
- Polisomnografi

Akut Hipokseminin Semptom ve Bulguları:

Sistem	Semptom ve bulgular
Solunum	Takipne, nefes darlığı, siyanoz
Kardiyovasküler	Kardiyak outputta artma, çarpıntı, taşikardi, aritmi, hipotansiyon, anjina, vazodilatasyon, diyaforez, şok
SSS	Baş ağrısı, bilinç ve davranış bozukluğu, konfüzyon, efori, deliryum, huzursuzluk, papilödem, nöbet, koma
Nöromusküler	Güçsüzlük, tremor, koordinasyon

Metabolik bozukluğu
Na, su retansiyonu, laktik asidoz

Hiperkapninin Etkileri:

<i>Sistem</i>	<i>Etki</i>
Solunum	PAO ₂ de azalma OksiHb eğrisinde sağa kayma Pulmoner vazokonstriksiyon
Böbrek	Bikarbonat reabsorbsiyonunda artma
SSS	Serebral vazodilatasyon İntrakraniyal basınç artması Bilinç bozukluğu
Kardiyovasküler	Kardiyak kontraktilitede azalma Sempatoadrenal aksın stimülasyonu Sistemik vaskülerresistansın azalması

PA Akciğer Grafisi (Hiperkapnik Solunum Yetmezliği)

<i>Beyaz Akciğer</i>	<i>Siyah Akciğer</i>
End stage akciğer hastalığı	KOAH
Bronşektazi	Astım Üst hava yolu obs. Solunum kas hastalıkları Santral hipoventilasyon

PA Akciğer Grafisi(Hipoksemik Solunum Yetmezliği)

<i>Beyaz Akciğer</i>	<i>Siyah Akciğer</i>
Akut akciğer ödemi	Pulmoner Emboli
ARDS	Pnömotoraks
Yaygın pnömoni	
Yaygın inflamasyon/Fibroz	
Pulmoner Hemoraji	
Masif plevral efüzyon	
Masif atelektazi	

KAYNAKLAR

1. Grippi MA. Respiratory failure: An overview. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. Pulmonary diseases and disorders 3rd Ed. New York, McGraw-Hill, 1998;Vol 2:2525-2535.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, ve ark. The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:818-824.
3. Hall J, Wood LDH. Oxygen therapy in the critically ill patient. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH, eds. Principles of critical care. New York, McGraw-Hill, 1992;Vol 1:165-174.
4. Beers MF. Oxygen therapy and pulmonary oxygen toxicity. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. Pulmonary diseases and disorders: 3rd Ed, New York, Mc Graw-Hill, 1998;Vol 2:2627-2642.
5. Make BJ, Hill NS, Goldberg AJ, ve ark. Mechanical ventilation beyond the intensive care unit. Report of a consensus conference of the American College of Chest Physicians. Chest 1998;113: 289S-344S.
6. International Concensus Conferences in Intensive Care Medicine: Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Failure. Organised jointly by the ATS, ERS, ESICM, and the Societe de reanimation de langue Franraise, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000.

SOLUNUM YETMEZLİĞİNDE NONİNVAZİF MEKANİK VENTİLASYON

Pınar ERGÜN

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, ANKARA

Noninvazif mekanik ventilasyon (NIMV), herhangi bir yapay solunum yolu olmaksızın uygulanan mekanik ventilasyondur. İlk kez 150 yıl kadar önce negatif basınçlı ventilatörlerin prototipi olan tank ventilatörlerin kullanımından sonra birçok noninvazif ventilatör tipi geliştirilmiştir. 1920-1950'ler arasında polio epidemileri nedeni ile çelik akciğer gibi tank ventilatörler mekanik ventilatuar desteğin temelini oluştururken, 1960'larda akut solunum yetmezliğinin tedavisinde invazif mekanik ventilasyon tercih edilen tedavi yaklaşımı olmuştur. Noninvazif mekanik ventilatörler esas olarak da negatif basınçlı tipleri 1980'lerin başına kadar kronik solunum yetmezliğinin tedavisinde sporadik olarak kullanılmaya devam etmişlerdir. 1980'lerin sonunda nazal pozitif basınçlı ventilasyonun kronik solunum yetmezliklerinde özellikle de uyku-apne sendromunun tedavisinde kullanılmaya başlaması ile NIMV solunum yetmezliğinde tercih edilen ventilatuar destek formlarından olmuştur (1,2).

Bu bölümde akut ve kronik solunum yetmezliğinde noninvazif pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) kullanım gerekçeleri, endikasyonları, kontrendikasyonları, hasta seçimi, başarıyı etkileyen faktörler ve komplikasyonlardan söz edilecektir.

NIPPV KULLANIM GEREKÇELERİ

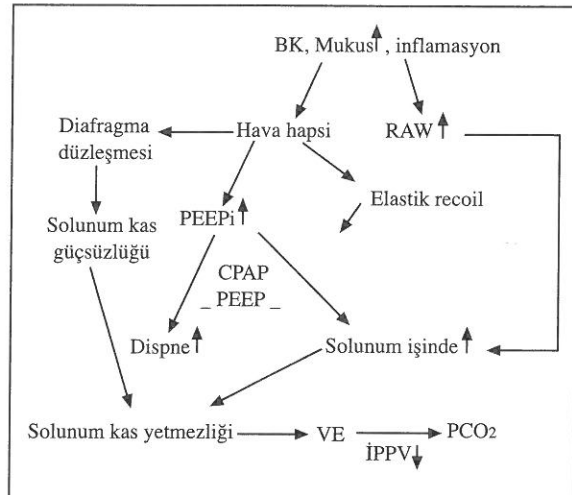
Hastalar ventilatuar desteğe PaCO₂'nin azaltılması ve/veya oksijenizasyonun düzeltilmesi gibi gerekçelerle ihtiyaç duyarlar.

Hiperkapninin düzeltilmesi:

PaCO₂ arttığında dakika ventilasyonu normal ya da artmışken, solunum kasları CO₂ eliminasyonu için gerekli alveoler ventilasyonu oluşturmada yetersiz kalırlar. Bu patofizyolojinin düzeltilmesi tidal volümün

ve/veya solunum sayısının artırılması ile alveoler ventilasyonun artırılması ve solunum işini azaltarak CO₂ üretiminin azaltılması ile sağlanabilir.

Solunum kas yetersizliği, solunum işi normal (ör. Akut veya kronik nöromusküler problemler) veya artmışken (ör. KOAH, astım yada obezite-hipoventilasyon sendromu) ve solunum kaslarının yetersiz oksijenlenmesine bağlı (ör. Kardiyojenik pulmoner ödem) gelişebilir⁽³⁾. Bronkokonstrüksiyon, artmış mukus sekresyonu ve havayolu inflamasyonu gibi nedenlerle havayolu rezistansında artma ve hava hapsi gelişir. Hava hapsine ikincil gelişen oto-“Positive End-Expiratory Pressure” (PEEP)'in dışarıdan uygulanan pozitif basınçla (oto-PEEP'in 2/3'ü kadar) yenilmesi solunum işinin azalmasını ve sonuçta solunum yetersizliğinin önlenmesinde önemlidir (Şekil 1).



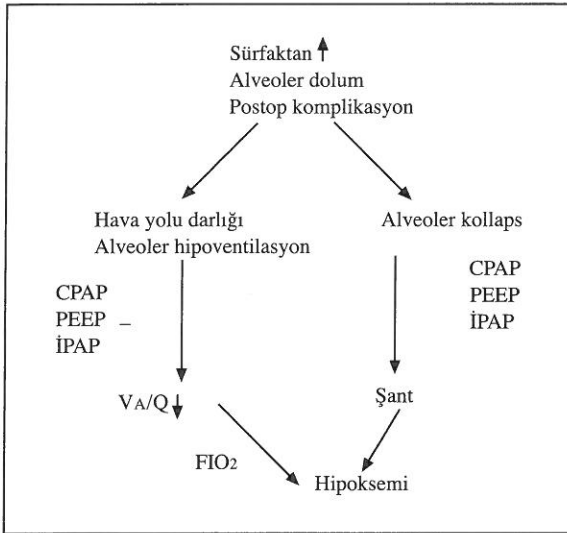
Şekil 1: NIPPV uygulanmasında patofizyolojik gerekçeler

Kronik hiperkapnik hastalarda solunum merkezinin CO₂'e duyarlılığı azalmıştır. NIMV ile uygulanan pozitif basınç desteği CO₂'in normal sınırlara çekilerek solunum merkezinin CO₂'e duyarlılığını artırır hipovekilasyonu önler^(1,2,3).

Hipokseminin düzeltilmesi:

Hipoksemi alveoler hipoventilasyonun bir sonucu olarak hiperkapni ile birlikte olabileceği gibi perfüzyonun, alveoler ventilasyonun perfüzyona oranının (VA/Q) < 1 olduğu bölgelere yönelmesi sonucu şanta bağlı olarak da gelişebilir.

Hipoksemi FIO₂'nin artırılması ve kollabe alveollerin açılması ile düzeltililebilir. Alveoler kollaps transpulmoner basıncın kapanma basıncının altına düştüğü durumlarda ya da inhalasyon sırasında hava boşluğu açılma basıncını aşmadığı durumlarda oluşur. Bu patofizyolojinin düzeltilmesinde transpulmoner basıncın artırılarak ki bu NIMV ile CPAP, PEEP uygulayarak ya da inspiriyumun pozitif basınçla desteklenmesiyle sağlanabilir (Şekil II).



Şekil II: NIPPV uygulanmasında patofizyolojik gerçekler

NIPPV kalbe venöz dönüşü azaltıp, sol ventrikülün ön yüzünü ve sol ventrikül transmural basıncını azaltarak ard yükünü azaltır. Kardiyojenik pulmoner ödemli olgularda ejeksiyon fraksiyonunun artmasına, ventrikül işi ve oksijen tüketiminin azalmasına olanak tanır^(3,4). Hipoksemik ve/veya hiperkapnik solunum yetmezliğinin de ventriküler destek pozitif basınçlı ventilatörler ile invazif ya da noninvazif yöntemlerle uygulanabilir. İnvazif mekanik ventilasyon etkili ve güvenilir olmakla birlikte, endotrakeal tüp aracılığı ile uygulanmasının potansiyel komplikasyonları vardır.

İnvazif mekanik ventilasyonun komplikasyonları aşağıdaki gibi kategorize edilebilir:

1. Travmatik komplikasyonlar (ör. hemoraji, trakeal laserasyon, vokal kord paralizisi)
2. Havayolu defans sistemlerinin ortadan kalkması ile ilgili komplikasyonlar (mukosilyer aktivitenin

bozulması, inflamasyon)

3. Hasta rahatsızlığı (ör. ağrı, çevre ile iletişimin bozulması, oral beslenmenin engellenmesi^(1,2)).

Bu komplikasyonlar akut translaringeal entübasyonlar için olduğu kadar, kronik trakeostomiler için de geçerlidir. Bunun da ötesinde endotrakeal entübasyona bağlı iritasyon, aşırı mukus sekresyonu hastanın sürekli aspire edilmesini gerekli kılar⁽²⁾. İnvazif mekanik ventilasyon (IMV) sırasında ventilatöre bağlı pnömoni insidansı ilk üç gün %30, daha sonra ise her gün %1 artmaktadır. NIMV'da ise pnömoni komplikasyonu %5'in altında olarak bildirilmektedir⁽²⁾. NIMV ile IMV'ye göre hasta morbidite ve mortalitesindeki anlamlı azalma daha çok enfeksiyöz komplikasyonların belirgin azalması ile açıklanmaktadır. Ayrıca ventilatöre bağlı pnömoninin önlenmesiyle yoğun bakım ve hastanede kalış süresinde de azalma sağlanarak hasta maliyeti düşürülür^(2,3). Ancak NIMV için hasta seçiminin dikkatlice yapılması gerektiği unutulmamalıdır. NIMV için uygun hasta havayollarını koruyabilen, klinik tablosu stabil olan ve maskenin uygulanabileceği hastalardır. Hiperkapni nedeniyle oluşmuş olan bilinç bozukluğu NIMV için hasta ile kooperasyon kurula-bildiği sürece kontrendikasyon oluşturmaz. NIMV'nin kalp ve/veya solunum durması, anstabil anjina pektoris, akut miyokard infarktüsü, şok, ciddi üst gastrointestinal kanama gibi stabil olmayan durumlarda uygulanması kontrendikedir (Tablo I)^(1,2,3).

Tablo I: NIMV'un kontrendikasyonları

1. Kalp ve/veya solunum durması
2. Solunum dışı organ yetersizliği
 - . Ciddi ensefalopati
 - . Şok
 - . Stabil olmayan hemodinamiye yol açan kalp patolojisi
 - . Ciddi üst gastrointestinal kanama
3. Hava yollarının korunamaması
4. Sekresyonların atılamaması
5. Aspirasyon riski
6. Üst havayolu obstrüksiyonu
7. Yüz cerrahisi, travması, deformitesi ya da yanığı

NIMV ENDİKASYONLARI

NIMV seçilmiş hastalarda akut ve kronik solunum yetmezliğinde uygulanmaktadır.

Akut solunum yetersizliklerinde NIMV:

Akut solunum yetmezliğindeki olgularda NIMV endikasyonu tedavi hedefine bağlıdır. NIPPV'nun terapötik hedefleri Tablo II'de özetlenmiştir^(2,3).

Tablo II: Akut solunum yetmezliğinde NIPPV terapötik hedefleri

1. Endotrakeal entübasyonun önlenmesi
2. Solunum kas yükünün azaltılması
3. Hasta rahatı
4. Alveoler gaz değişimini düzeltmek
 - . Oksijenizasyonun sağlanması
 - . Asidozun düzeltilmesi
5. Hemodinamik stabiliteyi düzeltmek
6. Yoğun bakımda kalış süresini kısaltmak, ilgili komplikasyonları önlemek
7. Hastanede kalış süresini kısaltmak
8. Mortaliteyi azaltmak

Hipoventilasyona bağlı akut solunum yetmezliğinde NIMV

KOAH atağına bağlı hiperkapnik ve hipoksemik solunum yetmezliğinde NIPPV kullanımı ile ilgili randomize, kontrollü çalışma sonuçlarının irdelendiği iki yeni metaanalizde NIPPV'nin standart tedavi alan grupla karşılaştırıldığında solunum hızını azalttığı, dispne, gaz değişimini düzelttiği ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmaların analizinde NIMV uygulanan gruplarda entübasyon ihtiyacının yaklaşık %20, standart tedavi alan olgularda ise %50 oranında olduğu görülmüştür^(1,4). Avrupa çalışmalarının sonuçlarına göre NIMV hastanede kalış süresini azaltmaktadır. Fakat bu parametre Kuzey Amerika sonuçları ile uyumlu değildir⁽¹⁾. Ağır klinik ve kan gazı parametreleri olan hastalarda başarı oranları düşmektedir. Bu nedenle KOAH atağına bağlı akut solunum yetmezliğinde NIMV solunum yetmezliğinin erken döneminde ciddi asidoz gelişmeden önce ve seçilmiş olgularda uygulanmalıdır (Tablo III)^(1,2,5,6).

Tablo III: KOAH'a bağlı akut solunum yetmezliğinde NIMV endikasyonları

1. Mekanik ventilatör gereksinmesi olan hastanın saptanması
 - a. Akut solunum sıkıntısı ile ilgili semptom ve bulgular
 - . Artan orta/ciddi derecede dispne
 - . Solunum sayısının > 24/dk, yardımcı solunum kas kullanımı, paradoksal solunum
 - b. Gaz değişim kriterleri
 - . PaCO₂ > 45 mmHg
 - . pH < 7.35
 - . PaO₂ / FiO₂ < 200
2. NIMV için uygun hasta olması

Hipoksemiye bağlı akut solunum yetmezliğinde NIMV

Hipoksemik solunum yetersizliği ARDS, akut pnömoni, travma ve akut pulmoner ödem gibi farklı kategorilerdeki birçok durumda karşılaşılabilen bir tablodur. Akut pulmoner ödem, KOAH ya da immün yetmezlikli

olgulardaki pnömoni hariç NIMV'nun kullanımı ve sonuçları ile ilgili yeterli veri yoktur. Hipoksemik akut solunum yetmezliği olan olgularda NIPPV destek ile standart medikal tedavi alan olguların karşılaştırıldığı randomize kontrollü üç çalışmanın ilkinde NIPPV uygulanan olgularda entübasyon gerekliliği ya da mortalite oranlarında herhangi bir azalma olmadığı saptanırken, PaO₂ > 45 mmHg olan alt grupta NIMV'nun entübasyon, yoğun bakımda kalış süresi ve mortalite oranlarında anlamlı azalma sağladığı saptanmıştır. Buna karşın pnömoniyeye ikincil akut hipoksemik solunum yetmezliği gelişen ve NIMV uygulanan olguların hepsinde endotrakeal entübasyon ihtiyacı doğmuştur⁽⁷⁾. Başka bir çalışmada ise ciddi toplum kökenli pnömoniyeye ikincil gelişen akut hipoksemik solunum yetmezliği olan olgularda NIPPV uygulanması ile entübasyon ihtiyacı ve yoğun bakımda kalış sürelerinde önemli azalmalar saptanırken hastanede kalış sürelerinde veya hastanedeki mortalite oranlarında farklılık saptanmamıştır⁽⁸⁾. Akut hipoksemik solunum yetmezliğinde NIPPV'nun IMV destek ile karşılaştırıldığı çalışmalarda NIPPV'nun gaz değişimi-nin düzeltilmesinde IMV kadar etkili olduğu, ciddi komplikasyon oranlarının daha az ve yoğun bakımda kalış sürelerinin de anlamlı düzeyde kısa olduğu gösterilmiştir⁽³⁾.

Akut pulmoner ödemli hastalarda NIPPV'nun yararlı etkilerinin olduğu uzun süreden beri bilinmektedir. NIMV bu grup olgularda kompliansı ve oksijenizasyonu, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırarak ve kollabe alveolleri açarak düzeltir.

Akut pulmoner ödemli olgularda noninvazif yöntemle yalnızca CPAP uygulanmasının incelendiği en az dört randomize kontrollü çalışmada dispnenin azaldığı, oksijenizasyonun düzeldiği ve entübasyon oranlarının düştüğü gösterilmiştir.

Yakın zamanda NIMV [PEEP'e ilave olarak inspiratuar basınç desteği (PSV)]'un tek başına O₂ veya tek başına CPAP uygulanması ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, NIMV'un CPAP uygulamasına bir üstünlüğü gösterilememiştir. Ayrıca NIMV'un bu olgularda miyokard infarktüs riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle sadece dispnesi süren ya da hiperkapnisi olduğu bilinen olgularda PSV eklenmesi düşünülmelidir^(9,10,11).

Akut solunum yetmezliğinde NIMV'un kullanılabilceği diğer durumlar

1. İmmünsüpresif hastalar

Solid organ ya da kemik iliği transplantasyonu uygulanan olgularda ventilatuar destek gereksinimi

doğuran akut solunum yetmezliği geliştiğinde, NIMV ile entübasyon gereksiniminin azaldığı ve buna bağlı yoğun bakım mortalite oranlarında anlamlı düşüşler olduğu bildirilmiştir^(1,12).

2. Mekanik ventilatörden ayırma ve reentübasyonun önlenmesi

Üç günden uzun süre IMV uygulanan olgularda nazokomiyal pnömoni gelişimi (%25) hastanın prognozunu ve maliyeti olumsuz etkiler. Mekanik ventilatörden ayırma işlemi sonrasında pnömoni gelişme riski yüksek olup kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. KOAH'a bağlı akut solunum yetmezliği nedeniyle entübasyon gereken olgularda yapılan randomize kontrollü iki çalışmada mekanik ventilatörden ayırma aşamasında NIMV kullanılmasının IMV gereksinim süresinde ve IMV ilişkili komplikasyon gelişim oranlarında azalma sağladığı gösterilmiştir^(13,14). Ekstübasyonu zor olan olgularda yapılan retrospektif çalışmalarda NIMV'nun weaning'de etkin bir yöntem olduğu saptanmıştır⁽¹⁵⁾.

3. Entübe edilmesi istenmeyen hasta

Solunum yetmezliği gelişen ve entübe edilmesi istenmeyen olgularda NIPPV ile tedavi edildiklerinde mortalite oranları yüksektir. Ancak bu tabloda olup kooperasyonun kurulabildiği ve öksürük yetisi olan konjestif kalp yetmezliği veya KOAH olguları daha iyi prognoza sahiptir⁽¹⁶⁾.

4. Cerrahi hasta

Randomize kontrollü çalışmalarda, kardiyopulmoner baypas cerrahisi uygulanan olgularda cerrahi sonrası NIMV uygulamasının gaz alışverişini ve akciğer mekaniklerini düzelttiği, ekstrasvasküler akciğer sıvı içeriğini azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ateletazi prevalansına etkisi olmadığı da görülmüştür⁽²⁾. Benzer şekilde akciğer rezeksiyonu ve skolyoz cerrahisi sonrası bilevel NIMV uygulanmasının önemli hemodinamik etki olmaksızın gaz alışverişinde kısa süreli olumlu fizyolojik etkilerinin olduğu gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Üst abdominal cerrahi sonrası NIPPV (maske ile CPAP) uygulanması, konvansiyonel tedavi ile karşılaştırıldığında ilk yetmiş iki saatte akciğer volümlerinde daha fazla artış sağlamak ve ateletazileri önlemektedir⁽¹⁸⁾. NIPPV, solid organ transplantlı olguların akut hipoksemik solunum yetmezliğinde endotrakeal entübasyon gereksinimini, fatal komplikas-

yon insidansını, yoğun bakımda kalış süresini ve yoğun bakım mortalitesini azaltmaktadır⁽¹⁹⁾.

5. Obezite-hipoventilasyon sendromu (OHS)

Gözlemsel çalışmalar OHS'da NIPPV'un etkili olduğunu bildirmektedir. Eğer hastada ciddi obstrüktif apne varsa nazal CPAP ve oksijen tedavisi veya bilevel-pozitif basınçlı ventilasyon endikasyonu vardır. Eğer hipoventilasyon santral apne veya hipopne ile birlikte ise volüm kontrollü ventilatörler tercih edilmelidir⁽²⁾.

NIMV uygulanması

NIMV'nun en uygun şekilde uygulanabilmesi hastaya uygun maskeyi, uygun ventilatör ve bağlantılarını, yanıtın takibinde ise uygun ekipman ve tecrübeli ekibi gerektirir.

a. NIMV nerede, kim tarafından uygulanmalı?

Akut solunum yetersizliğinde NIMV yoğun bakım ünitesinde (YÜB), ara yoğun bakım ünitesinde, acil serviste ya da hastane kliniklerinde doktorlar ve hemşireler tarafından uygulanabilir⁽²⁾. KOAH'a bağlı akut solunum yetmezliğinde NIMV'nin hem YBÜ hem de kliniklerdeki uygulamalarında mortalite ve entübasyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. YBÜ dışındaki uygulamalarında hastanede kalış süresini de kısalttığını gösteren çalışmalar sınırlıdır^(2,20,21). Progressif solunum yetmezliğinin önlenmesinde YBÜ dışında erken dönemde başlanması potansiyel fayda oluşturur. NIMV'nin etkinliği uygulayıcı tecrübesi, yatak, personel ve teknik donanımın yeterliliği, alta yatan hastalığın ciddiyeti gibi birçok faktöre bağlıdır^(2,3).

b. Maskeler

NIMV'de en sık kullanılan maskeler tam yüz maskesi veya nazal maskelerdir. Maske kafayı saran bantlar (headstrap) aracılığı ile kuvvetli ancak çok sıkı olmayacak şekilde uygulanır. Tam yüz maskesi nazal maskeye göre daha az hava kaçağı ile yüksek ventilasyon basıncı sağlar. Yüz maskesi kullanımında daha az hasta kooperasyonu gerekir. Nazal maske kullanımında nazal pasajın açık olması önemlidir, hava kaçağının önlenmesi için ağız kapalı tutulmalıdır. Nazal maskeler daha çok kronik solunum yetmezliğinde ve daha önceki kullanımlarda toleransın yüksek olduğu olgularda tercih edilir. Maske kenarından hava kaçağı olması etkinliği azaltırken tidal volümün monitörizasyonunu güçleştirir. Tedavi başarısızlığının önemli bir nedenidir⁽²²⁾.

c. Ventilatörler ve ventilatör modları

NIPPV basınç ya da volüm kontrollü ventilatörler aracılığı ile uygulanabilir. Bu ventilatörler yoğun bakım ventilatörleri olabileceği gibi, pozitif basınç sağlayan taşınabilir cihazlar da olabilir. Yoğun bakım ventilatörlerinin alarm ve monitörizasyon olanakları daha fazladır ve inspirasyonda daha fazla basınç verebilirler, fakat pahalı cihazlardır.

Hem basınç hem de volüm sınırlı ventilatör kullanımında başarı oranları benzerdir. Akut tabloda noninvazif mekanik ventilasyon için özel dizayn edilmiş O₂-gaz karışımı sunan basınç sınırlı ventilatörler (bilevel-tip) uzun süreli kullanımda günümüzde daha popülerdir. Taşınabilir volüm sınır ventilatörler daha gelişmiş alarm sistemlerine sahip olduklarından nöromusküler sorunları olan olgularda tercih edilmektedirler⁽¹⁾. Volüm sınırlı NIPPV'de ventilatör daha önceden ayarlanan tidal volümü (VT) her solukta hastaya sunar, inflasyon basınçları değişebilir. Volüm sınırlı ventilasyon modları kullanıldığında maske pik basınçları sınırlandırılmadığından hava kaçağı, gastrik distansiyon, basınç ağrı ve nekrozuna yatkınlık daha fazladır^(3,20).

Basınç sınırlı modlarda VT değişebilir. Spontan inspiratuar çaba olmadığında ya da ventilatörü tetikleyecek yeterlilikte değilse inspirasyon/ekspirasyon oranı ve solunum hızı ayarlanabilmektedir (basınç kontrollü ventilasyon-PCV). PCV'de ventilatör hasta tarafından tetiklenir ve inspiratuar akım hızı eşik değerini ya da ayarlanan sürenin altında kaldığında ekspirasyon fazı başlar. Bu modlar konvansiyonel ventilatörler ile ya da yüksek akım sürekli hava yolu basıncı (CPAP) ve yüksek inspiratuar (IPAP) -düşük ekspiratuar basınç (EPAP) sağlayan bilevel pozitif hava yolu basıncı (BIPAP) sağlayan ventilatörler ile uygulanabilir. Bütün modların teorik olarak avantaj ve kısıtlamaları vardır. Volüm sikluslu destek solunum impedansı değişen hastalarda güvenle kullanılabilir. Akciğer kompliansı sabit olduğu sürece PSV hasta konforunu artırıp yan etkileri en aza indirerek güvenli ventilasyon sağlar. NIPPV modlarının fizyolojik etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. KOAH'a bağlı akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde ACV ile PSV modlarının karşılaştırıldığı iki çalışmada klinik sonuçlar ve arter kan gazları açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. ACV solunum iş yükünü daha fazla azaltmakla birlikte, PSV hasta rahatı, maskeden kaçakların önlenmesi ve solunumun senkronizasyo-

nunda daha üstün bulunmuştur. Spesifik bir ventilasyon modunun önerilmesi için yeterli verinin olmaması mod seçiminde kullanıcı tecrübesi, etyoloji ve akut solunum yetmezliğinin ciddiyetini belirleyen patofizyolojik durum dikkate alınmalıdır^(). Kontrollü modlar ciddi solunum sıkıntısı, stabil olmayan solunum kontrolü veya mekanikleri, apne veya hipoventilasyonu olan olgularda tercih edilmeli, diğer durumlarda asiste modlar kullanılmalıdır^(2,3).

d. Ventilatör ayarları

Başlangıç ventilatör ayarları hasta uyum ve rahatını sağlamak için düşük seviyeden başlatılabilir, fakat inspiratuar basınçlar veya tidal volüm hasta tolere ettiğinde yeterli ventilatuar desteği sağlamak için artırılmalıdır. Basınç sınırlı ventilatörlerde başlangıç için önerilen IPAP 8-12 cmH₂O ve EPAP 4-5 cmH₂O (PSV 5-10 cmH₂O ve PEEP 4-5 cmH₂O) dur. Solunum sıkıntısını düzeltmek için inspiratuar basınçlar ve oto-PEEP, hipoksemi veya obstrüktif apneyi yenmek için ekspiratuar basınç düzeyleri artırılabilir. Diğer bir uygulama ise yüksek inspiratuar basınç düzeyinden (IPAP 20 cmH₂O) başlayarak hasta tolere edemezse düşürülmesidir^(1,2,3). Akut klinik tabloda apneleri engellemek ve hava kaçağından dolayı ventilatörün tetiklenememesinin yol açacağı inspirasyondan ekspirasyona geçememe olasılığını yenmek için geri destek solunum sayısı (0-14/dk) konulabilir^(2,6). Volüm kontrollü ventilasyonda başlangıç tidal volümleri 10-15 mL/kg arasında değişir. Genellikle ACV modu kullanılır^(1,2,3). NIMV başlanmasında önerilen protokol Tablo IV'de verilmiştir.

e. Ek uygulamalar

Akut uygulamalarda kısa süreli kullanımda (<6-12 saat) humidifikasyona ihtiyaç olmamakla birlikte uzun süreli kullanımda hasta rahatı için ek olarak uygulanabilir. O₂ desteği yeterli O₂ saturasyonuna (SaO₂>%90) ulaşmak için verilmelidir. Rutinde nazogastrik sonda takılması gerekli değildir^(1,2,3).

f. Monitörizasyon

Monitörizasyon düzeyi hastanın durumuna, bakımın yapıldığı yere göre belirlenir. Klinik değerlendirmede hasta rahatı, yardımcı solunum kas kullanımı, stres yanıtının varlığı ya da yokluğu monitörize edilmelidir. Siyanoz, taşikardi, takipne ve vital bulgular değerlendirilmelidir. Arter kan gazları (AKG) baz açığını, PaCO₂'yi göstermek için gerekir. Oksijenizasyon düzeyi

pulse oksimetre ile sürekli monitörize edilmelidir. Akut hipoksemi, persistan asidoz, solunum sistemi dışı organ tutulumu veya progressif kötüleşen olgularda santral venöz ve/veya arteriyel kanülasyon gerekebilir. İlk birkaç saat birebir izlem önemlidir. Solunum sayısının NIMV başladıktan sonra 1-2 saat içinde normale dönmesi en önemli başarı göstergelerinden biridir. NIMV'ye yanıt alınmadığına dair en önemli bulgular kan gazı değerlerinde düzelme olmaması ya da bozulma, solunum paterni ya da frekansı, hemodinamik instabilite ya da ensefalopati ve hastanın aleti tolere edememesidir (2,3). Kronik solunum yetmezliğinde NIMV'ye uyum uykuda kullanım gerekliliğinden dolayı daha uzun süre alır. Uzun süre NIMV kullanan olgular adaptasyon periyodunda birkaç haftada bir görülmelidir. Hastanın semptomları, nokturnal hipoventilasyon ya da korpulmonaleye ilişkin fizik muayene bulguları değerlendirilmelidir. Başlangıç kontrollerinde AKG, oksijen saturasyonu, end-tidal CO₂ düzeyleri incelenmelidir. Konsensus olmamakla birlikte end-tidal CO₂ düzeyinin 40-55 mmHg arasında olması iyi semptom kontrolünü göstermektedir(23,24).

Tablo IV: NIMV başlanmasında önerilen protokol

. İzlem ve monitörizasyon için uygun yer
. Gövdenin en az 30° yükseltilmesi
. Uygun maske seçimi
. Ventilatör seçimi
BIPAP: Spontan modda, "geri destek solunum sayısı" ayarlanır
IPAP _ 8-12cm H ₂ O
EPAP _ 3-5 cm H ₂ O
Volüm kontrollü: Spontan ya da ACV modu
Volüm 10 mL/kg
Geri destek solunum sayısı
. SaO ₂ >%90 olacak şekilde oksijen desteği
. Hava kaçağı kontrol edilir
. Nemlendirici takılabilir
. Hafif sedasyon yapılabilir
. Hasta teşvik edilmeli, sık kontrollerle gerekli ayarlamalar yapılmalıdır
. AKG ilk 1-2 saatte kontrol edildikten sonra gerektiğe tekrarlanmalıdır

Sık karşılaşılan problemler ve çözüm önerileri

NIMV uygun seçilmiş hastalarda iyi tolere edilebilen ve güvenli bir yaklaşımdır. En sık karşılaşılan problemler maske, basınç ya da akımla ilgilidir. Hastalar sıklıkla maske kaynaklı rahatsızlık hissinden yakınır. Bu problemin çözümünde kafayı saran bantların gerginliğinin azaltılması veya farklı maske tip ve boyutlarının denenmesi yardımcı olabilir. Akut uygulamalarda hasta ajitasyonu soluk-ventilatör senkronizasyonunu önler. Bu tabloda PSV modu hasta

uyumunu artırır. İnspiratuar ve ekspiratuar basınç düzeylerinde ayarlamalar ve hastanın sedasyonu etkili ventilasyona yardımcı olabilir. Ciddi KOAH'ı olan olgularda ekspiratuar basınç düzeyinin artırılması intrensek PEEP'in yenilerek ventilatörün tetiklenmesini kolaylaştırır. Sinüslere aşırı hava basıncı olması ya da kulak ağrısı sık karşılaşılabilen diğer yakınmalardır. Basıncın yavaş yavaş düşürülmesi ve tolerans sağlandıktan sonra yeniden artırılması önerilir. Hastalar burunda ve/veya ağızda kuruluk ya da konjesyondan yakınabilirler. Nazal konjesyon ve akıntı için topikal steroidler veya dekonjestanlar ya da oral antihistaminik/dekonjestan kombinasyonları önerilir.

Yüksek akımın neden olduğu burun ve ağız kuruluğu genellikle ağızdan hava kaçağını düşündürür, nazal serum fizyolojik yanı sıra ısıtılmış nemlendiricilerin kullanımı önerilmektedir. Diğer sık karşılaşılan problemlerden biri de maske basısına bağlı burun sırtında eritem, ağrı, ülserasyondur. Bu durumda maske bağının gevşetilmesi, maske ile burun sırtı arasına yapay deri yerleştirilmesi ya da nazal yastıkçık gibi başka bir maske formunun denenmesi önerilmektedir. Gastrik distansiyona da sık rastlanılmakla birlikte, genellikle IMV'de gelişenden daha hafiftir. Nazal ve oronazal maskeler hastaya uygun boyutta olmadıklarında konjonktival iritasyon gelişebilir. Basınç sınırlı ventilatörlerin kullanımı ile hava kaçağı sırasında inspiratuar akım yaratılarak kaçak daha kolay kompanse edilir, volüm kontrollü ventilatörlerde ise tidal volüm düzeyinin artırılması gerekir. Ağızdan hava kaçağı olduğunda çene bandı ya da oronazal maske kullanılmalıdır. NIMV'nin yan etkileri ve komplikasyonlar Tablo V'de gösterilmiştir(1).

Tablo V: NIMV'nin yan etki ve komplikasyonları

I. Maske ilişkili
. Rahatsızlık hissi
. Burun sırtında kızarıklık, ülserasyon
. Anksiyete, klostrfobi
. Akne benzeri döküntü
II. Hava akımı ve basınç ilişkili
. Nazal-oral kuruluk veya konjesyon
. Göz iritasyonu
. Sinüs veya kulak ağrısı
. Hava kaçağı
III. Ventilatör tipi ile ilişkili
. Senkronizasyon bozukluğu
. İnspirasyon veya ekspirasyona duyarsızlık
. Karbondioksitin yeniden solunması
IV. Major komplikasyonlar
. NIMV'nin tolere edilememesi, entübasyon ihtiyacı
. Aspirasyon pnömonisi
. Pnömotoraks
. Hipotansiyon

NIMV'nin akut uygulamaları sırasında başarı olasılığının yüksek olduğunu gösteren veriler Tablo VI'da verilmiştir⁽²⁾.

Tablo VI: NIMV'nin başarılı olmasını belirleyen faktörler

- . Uygun maske kullanımı ve uyumu
- . Solunum cihazına hızlı adaptasyon ve koordine solunum eforu
- . İyi zihinsel ve nörolojik fonksiyonlar
- . Genç yaş
- . Düşük hastalık ciddiyet skoru
- . Dişlerin olması
- . Az miktarda oral veya havayolu sekresyonu
- . Pnömoni olmayışı
- . Ciddi olmayan hiperkapni ($45 < \text{PaCO}_2 < 100 \text{ mm Hg}$)
- . Ciddi olmayan asidemi ($7.1 < \text{pH} < 7.35$)
- . Apache II skoru < 21
- . NIMV uygulanmasının ilk iki saati içinde vital bulgular da ve kan gazlarında düzelme

NIMV'ye ciddi asidoz gelişmeden mümkün olduğu kadar erken başlanmalı ve NIMV'nin entübasyonun yerine geçen değil, entübasyonu geciktiren bir yöntem olduğu da unutulmamalıdır.

Kronik solunum yetmezliğinde uzun süreli NIMV Prospektif randomize çalışmalar olmamakla birlikte 1980'lerin sonu ve 1990'ların başında yayınlanan çalışma verilerine göre NIPPV kronik solunum yetmezliğinde ilk tercih edilen tedavi yaklaşımlarından biri olmuştur. Kronik solunum yetmezliğinde NIMV kullanımı ile ventilasyonun düzeltilmesinde üç temel mekanizma ileri sürülmektedir^(1,2,23). 1-Solunum kaslarının dinlendirilmesi, 2-Solunum merkezinin CO₂'ye duyarlılığının düzeltilmesi, 3-Pulmoner mekaniklerde düzelme.

Restriktif torasik hastalıklarda uzun süreli NIMV kullanımı

Prospektif randomize çalışmalar olmamakla birlikte kifoskolyoz, nöromusküler hastalıklar ve obezite-hipoventilasyon sendromunda nokturnal nazal NIMV nokturnal hipoventilasyonun ve yaşam kalitesinin düzeltilmesinde etkili bir yaklaşımdır^(2,24). Uzun takipli çalışma sonuçlarına göre (3-5 yıl) uzun süreli NIMV'ye en iyi uyumu olan olgular postpolio sendromlu, miyopati ve kifoskolyozlu olgulardır. Amyotrofik lateral sklerozda NIMV'nin sağkalıma olumlu katkısı olduğu gösterilmiştir⁽¹⁾. Restriktif torasik hastalıklarda NIMV'nin olumlu etkileri bilinmekle birlikte optimal başlama zamanı net değildir. Birçok otör semptomlar başladıktan sonra ya da gündüz hipoventilasyona ait bulgular ortaya çıktığında uzun süreli NIMV'ye başlanmasını önermektedir.

KOAH'da uzun süreli NIMV kullanımı

NIMV'nin uzun dönem kullanımında en tartışmalı hasta grubunu ciddi stabil KOAH'lı olgular oluşturmaktadır. 1980'lerin başında araştırmacılar KOAH'lı olgularda solunum kaslarında kronik yorgunluk olduğunu ve solunum kas istirahatinin faydalı olacağı teorisini ileri sürmüşlerdir⁽¹⁾. Ciddi stabil KOAH'lı olgularda uzun süreli NIMV kullanımı ile ilgili çalışma sonuçlarının karşılaştırılmasında, çalışmaya alınan olguların bazal AKG değerlerinde, mekanik ventilasyon değerlerinde farklılıklar ve etkili ventilasyonun denetlenmesindeki sorunlar değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. KOAH'ta uzun süreli NIMV kullanımında sonuçların olumlu olduğu çalışmalarda PaCO₂ değerlerinin daha yüksek (PaCO₂; 56 mmHg'ye karşılık 46 mmHg) gece desaturasyonun daha fazla, ancak bazal FEV1 değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır⁽²³⁾. Çalışma sonuçları yalnızca oksijen tedavisi sonuçları ile karşılaştırıldığında kronik CO₂ retansiyonu olan ciddi stabil KOAH'lı olgularda NIPPV'nin gaz değişiminde, yaşam kalitesinde düzelme ve hastanede kalış sürelerinde anlamlı azalma sağladığını göstermektedir^(1,2,23,25). Kronik solunum yetersizliklerinde uzun süreli NIMV kullanımında hasta seçim kriterleri Tablo VII'de verilmiştir.

Tablo VII: Kronik solunum yetersizliklerinde uzun süreli NIMV kullanımında hasta seçim kriterleri

- I. Restriktif torasik hastalıklar
 - a. Optimal medikal tedaviye rağmen; sabah baş ağrısı, gün içi hipersomnolans, kronik yorgunluk ve
 - b. Gaz değişim kriterleri
 - . Kronik CO₂ retansiyonu (PaCO₂ > 45 mmHg) veya
 - . Nokturnal hipoventilasyon (oda havası solurken SaO₂'nin en az beş dakika süre ile < %88 olması)
 - c. Ciddi solunum fonksiyon bozukluğu
 - . FVC < %50 (beklenen) veya
 - . MIP < 60 cmH₂O veya
 - d. Diğer
 - . Hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle tekrarlayan hastaneye yatış
- II. KOAH
 - a. Optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik hasta (sabah baş ağrısı, gün içi hipersomnolans, kronik yorgunluk, dispne)
 - b. Gaz değişim kriterleri
 - . Kronik CO₂ retansiyonu, PaCO₂ ≥ 55 mmHg ya da
 - . $50 \leq \text{PaCO}_2 \leq 54 \text{ mmHg}$ ve nokturnal desaturasyon (2 L/dk O₂ solurken SaO₂'nin en az beş dakika süre ile < %88 olması)
 - c. $50 \leq \text{PaCO}_2 \leq 54 \text{ mmHg}$ iken bir yıl içinde ikiden fazla akut hiperkapnik solunum yetmezliği ile hospitalizasyon

Bu kriterlere uyan hastalarda dahi NIPPV'ye tolerans düşük olabilir. Uzun süreli NIPPV, uyumun yüksek olabileceği semptomatik olgularda optimal medikal tedaviye rağmen yanıt alınmıyorsa başlanmalıdır⁽²⁾.

KAYNAKLAR

1. Hill NS. Noninvasive mechanical ventilation. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, eds. *Clinical respiratory medicine*. 2nd eds. Philadelphia, Mosby 2004;(Chapter 15)211-220.
2. Mehta S, Hill N. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540-577.
3. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Failure. Organised Jointly by the American Thoracic Society, The European Respiratory Society, European Society of Intensive Care Medicine, and the Societe de Reanimation de Lengu Française, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:283-291.
4. Lightowler JV, Weazicha JA, Eliot MW, Ram FS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta- analysis. *BMJ* 2003; 326:177-178.
5. Cochrane Data base Syst Rev.2004;(1):CD004104
6. Kaya A. KOAH atağında noninvaziv mekanik ventilasyon. In: Saryal SB, Acıcan T, eds. *Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. 1st ed. Ankara, Bilimsel Tıp 2003;237-249.
7. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure: a randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 1995;107:761-768.
8. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, ve ark. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: a prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1585-1591.
9. Bertsen AD, Holt AW, Vedig AE, ve ark. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991;325:1825-1830.
10. Meduri GU, Fox RC, Abbou-Shala N, ve ark. Noninvasive mechanical ventilation via face mask in patients with acute respiratory failure who refused endotracheal intubation. *Crit Care Med* 1994;22:1584-1590.
11. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, ve ark. Randomised, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;25:620-628.
12. Nava S, Cuomo AM. Acute respiratory failure in the cancer patient: the role of non invasive mechanical ventilation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;2:91-103.
13. Nava S, Ambrosino N, Clini E, ve ark. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to COPD: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:721-728.
14. Girauld C, Daudentehun I, Chevron V, ve ark. Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute-on-chronic failure: a prospective randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:86-92
15. Jeang JS, Kao SJ, Vang SN. Effect of early application of biphasic positive airway pressure on outcome of extubation in ventilator weaning. *Respirology* 1999; 4:161-165.
16. Leavy M, Tonios MA, Nelson D, ve ark. Outcomes of patients with do-not intubate orders treated with noninvasive ventilation. *Crit Care Med* 2004;32:2002-2007.
17. Pinilla JC, Oleniuk FH, Tan L, ve ark. Use of a nasal continuous positive airway pressure mask in the treatment of post operative atelectasis in aortocoronary bypass surgery. *Crit Care Med* 1990;18:836-840.
18. Norregaard O, Jensen TM, Vindelev P. Effects of inspiratory pressure support on oxygenation and central haemodynamics in the normal heart during the post operative period. *Respir Med* 1996;90:415-417.
19. Stock MC, Downs JV, Gaoer PK, ve ark. Prevention of postoperative pulmonary complications with CPAP, incentive spirometry, and conservative therapy. *Chest* 1985;87:151-157.
20. Scala R, Navaldi M, Archinucci I, Coniglio G. Noninvasive positive pressure ventilation in acute hypercapnic respiratory failure: clinical experience of a clinical ward. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004;61:94-101.
21. Guerra JF, Bodinecu JL, Lopez E Pm. Non invasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a meta analysis. *Med Clic* 2003;120:281-286.
22. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, ve ark. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of mask in patients with chronic respiratory failure. *Crit Care Med* 2000;28:1785-1790.
23. Clinical Indications for Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Chronic Respiratory Failure Due to Restrictive Lung Diseases, COPD, and Nocturnal Hypoventilation-A Consensus Conference. *Chest* 1999;116:521-534.
24. Karakurt S. KOAH'lı hastalarda uzun süreli evde mekanik ventilasyon. In: Saryal SB, Acıcan T, eds. *Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. 1st ed. Ankara, Bilimsel Tıp 2003;267-281.
25. Domenech-Clar R, Nauffal- Monzur D, Perpina- Tordera M, ve ark. Home mechanical ventilation for restrictive thoracic diseases: effects of patient quality of life and hospitalization. *Respir Med* 2003;97:1320-1327.

YAZARLARA BİLGİ

"Solunum" dergisi Türkiye Solunum Araştırmaları Derneğinin yılda 6 kez yayınlanan, solunum sisteminin yapı, fonksiyon ve hastalıkları (solunum yolları, akciğerler ve göğüs hastalıkları) ile ilgili yayını olup, klinik ve deneysel çalışmalara, düşüncelere yer verir. Derleme yazıları, Dernek Yönetim Kurulunca belirlenerek istenir.

Derginin yayın kurulu Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği yönetim kurulunca belirlenir.

Yayın kurulu, yayın kurallarına uymayan yazıları yayınlamamak, biçim olarak düzenlemek, yazar ya da yazarlardan izin alarak yayının özünü değiştirmeyen kısaltmalar yapma yetkisine sahiptir. Yazının "Solunum" dergisinde yer alabilmesi için daha önce başka bir dergide basılmamış olması ve dergi kurulu tarafından uygun görülmesi gerekir.

Yazıların yayınlanması öncesinde iki hakemden olumlu görüş alınması ilkesine ve inceleme aşamasında yapılacak değerlendirme ve eleştirilerin gizliliği ilkesine özen gösterilecektir. "Solunum" dergisine gönderilen klinik ve deneysel çalışmalar 10, derleme yazıları 10, olgu bildirimleri 5 daktilo sayfasını geçmemelidir. Gönderilen yazılar standart A-4 kağıdının bir yüzüne çift aralıkla daktilo edilmeli, sayfa kenarlarında 3'er cm boşluk bırakılmalı ve diskette gönderilmelidir.

Yazım dili Türkçe ve İngilizcedir.

Araştırma yazılarında; **1. Başlık** (Title), **2. Özet** (Summary) (Hem İngilizce, hem de Türkçe yazılar Türkçe ve İngilizce özet içermeli ve iki özet birbirinin aynı olmalıdır. Özetlerden hemen sonra en fazla 5 adet olmak üzere anahtar kelimelere (Key words) ve metinde kullanılan kısaltmalara yer verilmelidir. **3. Giriş** (Introduction), **4. Gereç ve Yöntemler** (Material and Methods) **5. Bulgular** (Results) **6. Tartışma** (Discussion) ve **7. Kaynaklar** (References). Olgu bildirimlerinde gereç ve yöntemler ile bulgular bölümü yer almaz. Türkçe ve İngilizce özetlerden sonra giriş, olgu veya olgular ve tartışma bölümleri yer almalıdır. Yazar veya yazarların isimleri ayrı bir başlık sayfasında verilmelidir. Bu sayfada yazının adı, yazarların açık isim, soyadı ve ünvanları ile birlikte açık adresleri, çalışmanın yapıldığı kurum ve kuruluşların isimleri, sorumlu yazarın ismi yazılmalıdır. Çalışma daha önce bir kongrede tebliğ edilmişse ya da bir kurum ya da kuruluşca desteklenmiş ise bu sayfada belirtilmelidir. Yazışma adresi, telefon ve faks numaralarına, elektronik posta adresine yer verilmelidir. Özellikle insan çalışmalarında Helsinki deklarasyonuna uyulup uyulmadığı, etik kuruldan izin alınıp alınmadığı belirtilmelidir. Araştırmada kullanılan istatistik metod bir diğer araştırıcının kullanabileceği açıklıkta detaylandırılmalıdır.

Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre verilmelidir ve Index Medicus'taki kısaltma ve kurallara uyulmalıdır. Bu konuda yayın yapmış Türk araştırmacıların yayınlarının kaynaklarda yer almasına özen gösterilmelidir.

Dergiden alıntı:

1. Barsch J, Binbara C, Eggers GWN. Positive pressures a cause of respiratory induced lung disease. Ann Intern Med 1970;72:810-815.
2. Kolubow T, Monetti MP, Fumagalli R, ve ark. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1987;135:312-315

Kitaptan alıntı:

1. Jones NL. Clinical exercise testing. 3 rd ed. Philadelphia WB Saunders, 1988.
2. Redlins S, Tishler PV. Familial influences on sleep apnea. In: Saunders NA, Sullivan CE, eds. Sleep and breathing. 2 nd ed. New York, Marcel Dekker 1994; (cilt, volüm, chapter) 363-377.

Tezden alıntı:

1. Ertürk S. Digitalis cariensis bitkisinin kinonlarının incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Fakültesi, Yüksek Lisans Tezi, 1991.

Şekil ve Tablolar:

Fotoğraflar (siyah-beyaz) tekniğine uygun, parlak kağıda basılmış 2 nüsha olmalıdır. Her fotoğrafın arkasına yönü, numarası, yazarın ismi kurşun kalemle belirtilmelidir. Şekiller aydınlatıcı kağıda veya beyaz resim kağıdına iyi kontrast verecek şekilde profesyonellerce çizilmelidir. Bütün şekil ve resimler numaralandırılmalıdır. Metin içinde yeri geldikçe bu numaralar belirtilmelidir. Şekil ve fotoğrafların alt yazıları ayrı bir kağıda sırasıyla yazılmalıdır. Şekil ve fotoğraf alt yazıları açıklayıcı bilgi içermelidir.

Şekil ya da fotoğraf bir başka kaynaktan aynen ya da değiştirilerek alınmış ise bu şekil altında alıntı yapılan literatür belirtilerek verilmelidir (Yazıda kullanılan şekil ve resimler için yazardan izin alınması yazarın sorumluluğundadır). Şekil ve fotoğraflar kesinlikle Türkçeleştirilmelidir.

Tablolar romen rakkamlarıyla numaralandırılmalıdır. Tablo başlığı tablonun üstünde olmalıdır. Tablonun alt ve üstünde tabloyu yazıdan ayıran iki yatay çizgi yer almalıdır. Tablo ve şekillerde kullanılan kısaltmalar tablo ve şekil altında açıklanmalıdır.

Tablo, şekil ve fotoğrafların sayısı daktilo edilmiş metin sayfa sayısının yarısını geçmemelidir.

Yazılar 1 asıl, 2 kopya toplam 3 nüsha gönderilmelidir. Yayın için kabul edilmeyen yazılar iade edilmez.

Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazı, yazar veya yazarların tümünün onayladıklarını ve daha önce yayınlamamış olduğunu belirten bir sunu yazısıyla gönderilmelidir.



sanofi aventis

Esas olan sağlıktır.

sorun/2

YÜKSEK TEDAVİ GİDERLERİ

Hastalık maliyeti,
ek antibiyotik kullanım ihtiyacı,
ek doktor vizitleri nedeniyle
kutu maliyetiyle sınırlı kalmaz.

Referans: 1) Niederman MS, Current Medical Research and Opinion Vol 20, No 7 2004 969-980