

## Fetal Solunum Hareketleri ve Adenozin

Günfer Turgut<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Öğr.Gör.Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı DENİZLİ

### Özet

Fetal solunum hareketleri uterus içerisinde önemli işlevlere sahiptir ve uygun fetal büyüme için gereklidir. Hipoksi fetal solunum hareketlerinin sıklığını azaltır. Fetal solunum hareketleri oldukça büyük miktarda oksijen tükettiği için hipoksi esnasında fetal solunum hareketlerinin baskılanması, fetal oksijen tüketimini azaltmaya yönelik düzenleyici mekanizmalardan biri olarak düşünülebilir. Beyin adenozin konsantrasyonundaki yükselme, fetal solunum hareketlerinin sıklığındaki azalmayla paraleldir. Böylece fetal beyin adenozin konsantrasyonunda hipoksinin oluşturduğu artış, oksijen yoksunluğunun kısa periyotlarına fetüsün uyumuna yardımcı olarak fetal yaşamın devamı için önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Fetal solunum hareketleri, adenozin, hipoksi.

### Fetal Breathing Movements and Adenosine

#### Abstract

Fetal breathing movements have important functions in utero and necessary for appropriate fetal growth. Hypoxia reduces the incidence of fetal breathing movements. Because fetal breathing movements consume a relatively large amount of oxygen, the inhibition of fetal breathing movements may be considered as one of the compensatory reactions to decreased fetal oxygen consumption during hypoxia. The elevation of adenosine concentration in the brain parallel the reduction in the incidence of fetal breathing movements. Thus the hypoxia-induced increase in fetal brain adenosine concentrations is important for fetal survival by helping the fetus adapt to short periods of oxygen deficiency.

**Key Words:** Fetal breathing movements, adenosine, hypoxia.

Son yıllarda fetal solunum hareketleri ile ilgili birçok araştırmalar yapılmaktadır. Bunun nedeni fetal solunum hareketlerinin uterus içindeki önemli fonksiyonlardan biri olmasının ötesinde uygun fetal büyüme ve gelişme için gerekliliğinin saptanmış olmasıdır (1). Anestezi edilmiş hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar ve yüksek riskli gebelerdeki klinik çalışmalar, fetal oksijenasyonun tehlikeye girdiği durumlarda fetüsün oksijen gereksinimini azaltmak yoluyla bir uyum mekanizması geliştirdiğini göstermiştir (1).

#### Fetal Solunum Hareketleri Tipleri ve Önemi

Dawes (2) fetal koyunlarda yaptığı araştırmalarla fetal solunum hareketlerinin iki tipini tanımlamıştır. İlki oldukça seyrek meydana gelen, kısa süreli düşük bir hızda oluşan düzensiz bir solunumdur. İkinci tip ise sık meydana gelen birkaç saniyeden bir saate kadar süren, yüksek frekanslı düzensiz bir solunumdur. Solunum hareketlerinin hızı ve derinliği her iki tipte de düzensizdir. Fetal koyunlarda yapılan diğer bir

çalışmada da fetal diyafragmatik elektromiyografi ve trakeal basınç kaydedilmiştir(3). Bu araştırmaya göre diyafragmadaki elektriksel aktivitenin başlamasından sonra trakeal basınç düşmekte ve akciğere doğru her bir solunum için yaklaşık 0.5 mililitrelik bir akım olmaktadır. Diyafragmatik elektriksel aktivitenin sona ermesiyle ise trakeal basınç normale dönmekte ve akciğere doğru akan sıvı akciğerin dışına doğru akmaktadır. Bu fasıllı pulmoner distansiyon (mekanik faktör olarak) akciğer gelişiminde fetal solunum hareketlerinin normal sıklığı ve yoğunluğunun önemini göstermektedir (4).

Fetal solunum hareketleri göğüs ve karnın karakteristik paradoksik hareketleri olarak tanımlanır (5). Fetal solunum hareketlerinin sıklığı ise kayıt zamanının bir yüzdesi olarak ifade edilmektedir (5). Fetal solunum hareketleri hamileliğin son on haftası esnasında kayıt zamanının %10 ile %50'sinde gözlenir (6). Biofiziksel değerlendirmenin bir parçası olan fetal solunum hareketlerinin sıklığı fetal hipoksi ve asidozun tespitinde çok önemlidir (7). Zira anestezi edilmiş koyun fetuslarında modere hipoksemi (arteryel pO<sub>2</sub> yaklaşık 14 mm Hg) oluşturulduğunda

fetal solunum hareketlerinin kayıt zamanının %10'undan daha aşağıya düştüğü görülmüştür (8). Solunum hareketlerindeki bu hipoksik inhibisyon  $O_2$  yoksunluğunun santral etkisi nedeniyle (9). Çünkü vagosempatik trunkusun kesilmesi ve karotis cisimciklerinin bilateral denervasyonu bu hipoksik inhibisyon ortadan kalkmamıştır (9). Üst beyin bölgelerinin kesilmesi ile ise ortadan kalkmıştır (10). Beyin hücrelerinin lezyonuyla hipoksik inhibisyonun ortadan kaldırıldığı fetuslarda, arteriyel  $pO_2$ 'deki akut azalmaların solunumu periferik arteriyel kemoreseptörlerin aracılığıyla uyardıkları saptanmıştır (11,12). Böylece normal fetuslarda düşük  $pO_2$  tarafından oluşturulan merkezi inhibisyon, periferik arteriyel kemoreseptörlerin hipoksik uyarılması sonucu oluşması beklenen hiperpneyi bloke etmektedir (13).

#### Fetal Solunum Hareketlerinde Adenozinin Rolü

Bir pürin nükleozidi olan adenozin çeşitli dokularda ATP'nin enzimatik yıkımı sonucu endojen olarak teşekkül eden biyoaktif bir üründür (14). Adenozin beyinde arteriyel dilatasyon yapan bir maddedir (15). Oluşumu ise özellikle hipoksemi ve iskemi esnasında artar (16). Aynı şekilde uzun süreli hipotansiyonlarda da bu maddenin arttığı tespit edilmiştir (17). Ayrıca adenozinin asetilkolin, norepinefrin, dopamin, serotonin gibi nörotransmitterleri inhibe ettiği (18) ve postsinaptik membranın eksitator nöromediyatörlere duyarlılığını azalttığı (19) bildirilmiştir.

Fetal koyunlarda akut hipoksi esnasında adenozin konsantrasyonunun arttığı ve bunun arteriyel  $O_2$  düzeyleriyle ters orantılı olduğu saptanmıştır (20). Keza plazma adenozin konsantrasyonlarındaki bu yükselmeye, fetal solunum hareketleri sıklığındaki azalmanın eşlik ettiği bulunmuştur (20). Sonuçta hipoksi sonucu fetal solunum hareketleri sıklığındaki azalma büyük ölçüde santral adenozin üretimindeki artışla meydana gelir (20).

Hipoksi postnatal hayvanlarda da santral adenozin konsantrasyonunu artırır (21). Beyin dokusunda (21) ve serebrospinal sıvıda (22) adenozin ölçümleri, beyin adenozin ölçümleriyle  $pO_2$  düzeylerinin ters orantılı olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bizim (23) ve diğer araştırmacıların (24,25) araştırmalarında dışarıdan ekstra olarak adenozin verilmesiyle gerek erişkin hayvanlarda gerekse yenidoğan hayvanlarda solunumda bir azalma meydana geldiği saptanmıştır.

Solunumun endojen bir nöromodülatörü olan adenozin (26), fetüste solunum hareketlerini inhibe etmenin (27) yanında erişkin insanlarda hipoksik solunumsal cevapta bir ayarlayıcı role sahiptir (28). Adenozinin intravasküler (27,29), fetal brachiosefalik trunkusa (29) veya sisterna magnaya (27) infüzyonuyla fetal solunum hareketlerinde bir azalma meydana gelmektedir. İnsanlarda yapılan bir araştırmada da fetal plazma adenozin konsantrasyonundaki yükselme ile fetal solunum hareketleri sıklığındaki azalma arasında bariz ilişki görülmüştür (5). İnsanlarda yapılan bu araştırmanın sonuçları koyunda yapılanla uyumludur (20). Ayrıca hipoksi ve adenozinin normal fetuslarda beyin benzer bölgelerini etkileyerek solunumu inhibe ettiği de saptanmıştır (12).

Teofilin ve kafein adenozin reseptör antagonistleridir. Teofilinin intravenöz uygulanması koyunlarda fetal solunum hareketleri üzerine hipoksinin depresör etkisini ortadan kaldırmıştır (29,30). Keza kafein alımı insanlarda fetal solunum hareketlerini uyarır (31). Bu blokaj çalışmalarının sonuçlarında adenozin değişiklikleri ve fetal solunum aktivitesi arasında direkt ve muhtemelen nedensel bir bağlantı olduğunu desteklemektedir (5). Ayrıca adenozinin en azından kısmen fetal kalp hızının kontrolünü (32) ve uterustaki termogenezisin inhibisyonunu (33) etkilediği yönünde araştırmalar vardır. Hipoksi esnasında adenozinin fetal göz hareketlerini baskıladığı ve adenozin reseptörlerinin down-regülasyonunun uzamış hipoksi esnasında solunumun ve göz hareketlerinin adaptasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (29). Adenozinin kalp üzerine pozitif kronotropik etkisi de vardır (34). Bunun yaklaşık %75'i otonom sinir sistemindeki, %25'i ise miyokarddaki  $A_2$  reseptörlerinin stimülasyonu ile oluşturulur (34). İnsanlarda venöz fetal plazma adenozin konsantrasyonu, hemoglobinin konsantrasyonu ve venöz  $O_2$  basıncı ile yakın ilişkilidir (35). Bu, doku hipoksisinin ve kan  $O_2$  konsantrasyonunun adenozin salgılanmasını tayin ettiğini göstermektedir (5). Ayrıca karaciğer ve kalp gibi periferik dokulardan adenozin salgılandığı da saptanmıştır (33).

Adenozinin intraarteriyel infüzyonu erişkin insanlarda dakika ventilasyonunu artırır (26). Bu artış karotis cisimciğindeki adenozin  $A_2$  reseptörlerinin aktivasyonu ile meydana gelir (36). Adenozin ve hipoksinin her ikisi de, fetuslarda orta beyin çıkarılmasıyla solunumu uyarır (12). Bu her ikisi için inhibitör yolağın rostral beyin bölgesini içerdiğini gösterir (12). Rostral beyin hücrelerinin kesisiyle, fetuslarda adenozinin intraarteriyel infüzyonu sonucu solunum aktivitesinin amplitüt ve hızının artması periferik arteriyel kemoreseptörlerin aracılığıyla meydana gelir (12). Periferik kemoreseptörler fetal ya-

şamda aktiftir ve lateral pontin inhibisyonun ortadan kaldırılmasından sonra hipoksiye cevapta fetal solunum hareketlerinin uyarılmasına aracılık eder (11). Adenozin uygulamasıyla santral inhibisyon oluşumu fetusda erişkinden daha büyük ölçüde görülür (37). Erişkin ve yenidoğan deney hayvanları arasındaki bu farklılığın, yeterince olgunlaşmama sebebiyle yenidoğanda periferik kemoreseptör aktivitesindeki azalmaya bağlı olduğu ileri sürülmüştür (37).

Hipoksi keza postnatal olarak solunumun santral depresyonuna yol açar (38). Bu cevap mezensefalondaki hücreler tarafından tetiklenir (38). Nonspesifik reseptör antagonisti olan teofilin ise bu depresyonu ortadan kaldırır (38). Normoksemik ve hipoksemik koyun fetuslarında teofilinin fetal solunum hareketleri sıklığını artırdığı bildirilmiştir (30). İnsan fetusunda da anneye teofilin uygulanmasıyla fetal solunum hareketlerinde bir artış meydana geldiği saptanmıştır (39).

Intrauterin growth retarde fetuslarda solunum hareketi

Kordosentezis ile insan fetal durumunun araştırması bazı intrauterin growth retarde (IUGR) fetusların hipoksi ve asidoza maruz kaldıklarını göstermiştir (40). Fetal solunum hareketlerindeki azalma hipoksi ve asidoz ile ilişkilidir (41,42). IUGR koyun fetuslarında O<sub>2</sub> basıncındaki azalmayla ilişkili olarak solunum benzeri aktivitenin azaldığı saptanmıştır (43). IUGR fetuslarda fetal solunum hareketlerindeki azalma, hipoksi ve bazen de asidoz esnasında gözlenmiştir (41,42). İlaveten fetal solunum hareketlerinde bir artış IUGR fetusların maternal hiperoksijenasyonu esnasında bulunmuştur (44). Bu, fetusun oksijenasyon durumu ile fetal solunum hareketleri arasında bir ilişkiyi kanıtlar (44). Ayrıca CO<sub>2</sub> gibi diğer faktörlerde fetal solunum hareketleri sıklığına etki ederler (45). Maternal hiperkapni de fetal solunum hareketlerinin potent bir uyarandır (46).

IUGR insan fetuslarıyla, gestasyon yaşına uygun insan fetuslarının karşılaştırıldığı bir araştırmada, fetal umbilikal venöz pO<sub>2</sub> ve pH'ın bariz olarak azaldığı IUGR fetuslarda fetal solunum hareketlerinde azalma olduğu görülmüştür (5). IUGR fetuslarda bu esnada plazma adenozin konsantrasyonu yükselmiş ve bu yükselme fetal solunum hareketleri sıklığındaki azalma ile paralellik göstermiştir (5). Yapılan diğer çalışmalarda fetal solunum hareketleri

sıklığının normale döndüğü zamanlarda adenozin konsantrasyonunun azaldığı saptanmıştır (29,30). Bu sonuçlar, santral adenozin konsantrasyonundaki bir artışın fetal solunum hareketlerinin hipoksik inhibisyonuna neden olduğunu göstermektedir.

Fetal solunum hareketleri oksijenin oldukça büyük kısmını tüketir. Koyunlarda total vücut oksijen kullanımının %20'den fazlası fetal solunum hareketleri için kullanılır (47). Hipoksi sırasında fetal solunum hareketleri azalması, solunum kaslarının oksijen tüketimini azaltarak kalp ve beyin gibi hayati organlara kullanabilecekleri daha fazla oksijen sunduğu için fizyolojik öneme sahiptir (13). Ayrıca santral adenozin düzeylerindeki yükselmeye artan beyin kan akımı (22), sempatik sinir sistemi stimülasyonu (34), arginin vazopressin (48) salgılanması gibi diğer etkilere hipoksiye fetal uyum işlevlerine yardım etmektedir (13). Böylece, hipoksinin fetal beyin adenozin konsantrasyonunda oluşturduğu artış sonucu fetusun oksijen yoksunluğunun kısa periyotlarına adaptasyon göstermesi, fetal yaşamın devamı için önemlidir.

#### Sonuç

Hipoksi, fetus beyninde adenozin konsantrasyonunda artışa neden olarak fetal solunum hareketlerini baskılamaktadır. Bu fetusun hipoksiye bir adaptasyon mekanizmasıdır. Çünkü adenozin fetal solunum hareketlerini baskılayarak solunum kaslarının oksijen tüketimini azaltmakta ve böylece zaten az olan oksijeni hayati organların (beyin ve kalp gibi) kullanımına sunmaktadır. Bunu beyin kan akımını artırarak, sempatik sinir sistemini uyararak ve arginin vazopressin salgılatarak meydana getirmektedir. Böylece fetal beyin adenozin konsantrasyonunda hipoksinin oluşturduğu artış, fetusun oksijen eksikliğine uyum sağlayarak yaşamını sürdürebilmesi için yaşamsal öneme sahiptir.

#### Kaynaklar

- 1-Richardson BS, Gagnon R. Fetal breathing and body movements. In: Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice (Creasy RK, Resnik R Eds), 3<sup>rd</sup> ed., Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1994, 258-75.
- 2-Dawes GS, Fox HE, Leduc BM. Respiratory movements and rapid eye movement sleep in the foetal lamb. *J Physiol* 1972; 220: 119-27.
- 3-Maloney JE, Adamson TM, Brodecky V. Diaphragmatic activity and lung liquid flow in unanesthetized fetal sheep. *J Appl Physiol* 1975; 39: 587-93.
- 4-Kitterman JA. Fetal lung development. *J Dev Physiol* 1984; 6: 67-77.

- 5-Yoneyama Y, Shin S, Iwasaki T, Power GG, Araki T. Relationship between plasma adenosine concentration and breathing movements in growth-retarded fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 701-6.
- 6-Patrick J, Campbell K, Carmichael L, Natale R, Richardson B. Patterns of human fetal breathing during the last 10 weeks of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 24-30.
- 7-Ribbert LSM, Snijders RJM, Nicolaidis KH, Visser GHA. Relationship of fetal biophysical profile and blood gas values at cordocentesis in severely growth-retarded fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 569-71.
- 8-Bocking AD, Harding R. Effects of reduced uterine blood flow on electrocortical activity breathing and skeletal muscle activity in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 655-72.
- 9-Koos BJ, Sameshima H. Effects of hypoxaemia and hypercapnia on breathing movements and sleep state in sinoaortic-denervated fetal sheep. *J Dev Physiol* 1988; 10: 131-44.
- 10-Dawes GS, Gardner WN, Johnson BM, Walker DW. Breathing in fetal lambs: The effects of brain stem section. *J Physiol* 1983; 335: 535-53.
- 11-Johnston BM, Gluckman PD. Peripheral arterial chemoreceptors respond to hypoxia in pontine-lesioned fetal lambs in utero. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1027-34.
- 12-Koos BJ, Chao A, Doany W. Adenosine stimulates breathing in fetal sheep with brain stem section. *J Appl Physiol* 1992; 72: 94-9.
- 13-Koos BJ, Mason BA, Punla O, Adinolfi AM. Hypoxic inhibition of breathing in fetal sheep: Relationship to brain adenosine concentrations. *J Appl Physiol* 1994; 77(6): 2734-9.
- 14-Küçükhüseyin C. The mode of the electrophysiological actions of adenosine in mammalian cardiac muscle and its interaction with theophylline and external calcium. *Çukurova Ün. Tıp Fak. Dergisi* 1979; 4(2): 127-36.
- 15-Wahl M, Kushinsky W. The dilatatory action of adenosine on pial arteries of cats and its inhibition by theophylline. *Pfluegers Arch* 1976; 362: 55-9.
- 16-Berne RM. Adenosine: An important physiological regulator. *News Physiol Sci* 1986; 1: 163-7.
- 17-Winn HR, Welsh JE, Rubio R, Berne RM. Brain adenosine production in rat during sustained alteration in systemic blood pressure. *Am J Physiol* 1980; 239(8): 636-41.
- 18-Phillis JW, Wu PH. The role of adenosine and its nucleotides in central synaptic transmission. *Progr Neurobiol* 1981; 16: 187-239.
- 19-Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji., 2.Cilt, 7.Baskı, Ankara: Feryal Matbacılık 1995: 1582-673.
- 20-Koos BJ, Doany W. Role of plasma adenosine in breathing responses to hypoxia in fetal sheep. *J Dev Physiol* 1991; 16: 81-5.
- 21-Winn HR, Rubio R, Berne RM. Brain adenosine concentration during hypoxia in rats. *Am J Physiol* 1981; 241(2): 235-42.
- 22-Laudignon N, Farri E, Beharry K, Rex J, Aranda JV. Influence of adenosine on cerebral blood flow during hypoxic hypoxia in the newborn piglet. *J Appl Physiol* 1990; 68: 1534-41.
- 23-Turgut G. Solunumun adenozin ile inhibisyonunda hipoksi ve hiperkapniye solunumsal cevaplar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji ABD. Doktora tezi, 1997: 33-58.
- 24-Dong XW, Feldman JL. Modulation of inspiratory drive to phrenic motoneurons by presynaptic adenosine A1 receptors. *J Neurosci* 1995; 15(5): 3458-67.
- 25-Schmidt C, Bellingman MC, Richter DW. Adenosinergic modulation of respiratory neurones and hypoxic responses in the anaesthetized cat. *J Physiol* 1995; 483(3): 769-81.
- 26-Biaggioni I, Olafsson B, Robertson RM, Hollister AS, Robertson D. Cardiovascular and respiratory effects of adenosine in conscious man. Evidence for chemoreceptor activation. *Circ Res* 1987; 61(6): 779-86.
- 27-Bissonnette JM, Hohimer AR, Knoop SJ. The effect of centrally administered adenosine on fetal breathing movements. *Respir Physiol* 1991; 84(2): 273-85.
- 28-Yamamoto M, Nishimura M, Kobayashi S, Akiyama Y, Miyamoto K, Kawakami Y. Role of endogenous adenosine in hypoxic ventilatory

- response in humans: a study with dipyridamole. *J Appl Physiol* 1994; 76(1): 196-203.
- 29-Koos BJ, Matsuda K. Fetal breathing, sleep state, and cardiovascular responses to adenosine in sheep. *J Appl Physiol* 1990; 68: 489-95.
- 30-Bissonnette JM, Hohimer AR, Chao CR, Knoop SJ, Notoroberto NF. Theophylline stimulates fetal breathing movements during hypoxia. *Pediatr Res* 1990; 28: 83-6.
- 31-Salvador HS, Koos BJ. Effects of regular and dcaffeinated coffee on fetal breathing and heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1043-7.
- 32-Yoneyama Y, Power GG. Plasma adenosine and cardiovascular responses to dipyridamole in fetal sheep. *J Dev Physiol* 1992; 18: 203-9.
- 33-Sawa R, Asakura H, Power GG. Changes in plasma adenosine during simulated birth of fetal sheep. *J Appl Physiol* 1991; 70: 1524-8.
- 34-Koos BJ, Mason BA, Ducsay CA. Cardiovascular responses to adenosine in fetal sheep: Autonomic blockade. *Am J Physiol* 1993; 264(2): 526-32.
- 35-Russell RIR, Greenough A, Langercrantz H, Dahlin I, Nicolaidis K. Fetal anaemia and its relation with increased concentrations of adenosine. *Arch Dis Child* 1993; 68: 35-6.
- 36-Runold M, Cherniack NS, Prabhakar NR. Effect of adenosine on isolated and superfused cat carotid body activity. *Neurosci Lett* 1990; 113: 111-4.
- 37-Bureau MA, Zinman R, Foulon P, Begin R. Diphasic ventilatory response to hypoxia in newborn lambs. *J Appl Physiol* 1984; 56: 84-90.
- 38-Millhorn DE, Eldridge FL, Kiley JP, Waldrop TG. Prolonged inhibition of respiration following acute hypoxia in glomectomized cats. *Respir Physiol* 1984; 57: 331-40.
- 39-Ishikawa M, Yoneyama Y, Power GG, Araki T. Maternal theophylline administration and breathing movements in late-gestation human fetuses. *Obstet Gynecol* 1996; 88(6): 973-8.
- 40-Nicolaidis KH, Econodimos DL, Soothill PW. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 996-1001.
- 41-Bekedam DJ, Visser GHA. Effects of hypoxemic events on breathing, body movements and heart rate variation: a study in growth-retarded human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 52-6.
- 42-Ribbert LSM, Nicolaidis KH, Visser GHA. Prediction of fetal acidemia in intrauterine growth retardation: comparison of quantified fetal activity with biophysical profile score. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 653-6.
- 43-Worthington D, Piercy WN, Smith BT. Effects of reduction of placental size in sheep. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 215-21.
- 44-Bekedam DJ, Mulder EJH, Snijders RJM, Visser GHA. The effect of maternal hyperoxia on fetal breathing movements, body movements and heart rate variation in growth-retarded fetuses. *Early Hum Dev* 1991; 27: 223-32.
- 45-Connors G, Hunse C, Carmichael L, Natale R, Richardson B. The role of carbon dioxide in the generation of human breathing movements. *Am J Obstet* 1988; 158: 322-7.
- 46-Kanaan CM, O'Grady JP, Veille JC. Effect of maternal carbon dioxide inhalation on human fetal breathing movements in term and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1991; 78(1): 9-13.
- 47-Rurak DW, Gruber NC. Increased oxygen consumption associated with breathing activity in fetal lambs. *J Appl Physiol* 1983; 54: 701-7.
- 48-Koos BJ, Mason BA, Ervin MG. Adenosine mediates hypoxic release of arginine vasopressin in fetal sheep. *Am J Physiol* 1994; 266(1): 215-20.

Yazışma Adresi:  
Öğr.Gör.Dr.Günfer TURGUT  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı  
Tlf: 0 258 2663060  
Fax: 0 258 2661817

Kımkılı/DENİZLİ