

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIKLARINDA SPIROMETRİK SOLUNUM FONKSİYON TEST DEĞERLERİNİN GÜNLÜK RİTMİ VE KORTİZOL SEVİYESİ İLE İLİŞKİSİ (x)

Dr. Recep AVCI (xx)

Dr. Kemal AGUN (xxx)

Uz. Vedat AKIN (xxxx)

ÖZET

Kronik Obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) olan 20 hasta ve 10 normal kişi de herhangi bir tedavi uygulanmadan saat 8⁰⁰, 12⁰⁰, 16⁰⁰, 20⁰⁰, 23⁰⁰, da spirometrik solunum fonksiyon testleri Vital kapasite (VK), Zorlu Vital Kapasite (ZVK); 1 saniyedeki Zorlu Vital Kapasite (ZVK 1 s), Maksimal solunum kapasitesi (MSK), Maksimum ekspirasyon ortası akım süratı (MEOAS) Enraf, Nonius marka 9 litrelik sulu spirometri cihazında ölçüldü. Ayrıca saat 8⁰⁰, 16⁰⁰, 23³⁰ da kan serumu kortizol düzeyleri saptandı.

Hasta grupta solunum Fonksiyonlarında belirgin bir günlük ritim saptanmış iken normal grupta böyle bir ritim tesbit edemedik. Hasta grupta ölçtüğümüz kortizol düzeylerini, normal grupta ölçtüğümüz kortizol düzeylerinden bariz şekilde düşük bulduk.

Hasta erkek grupta saat 23³⁰ da ölçtüğümüz ZVK, ZVK1s MSK ve MEOAS değerleri ile kan serumu kortizol değerleri arasında pozitif bir ilişki tespit ettik (P < 0.05).

GİRİŞ VE AMAÇ

Toplumların teknolojik gelişmeleri, dünyada birçok soruna çözüm getirirken doğal dengeleri bozmaktadır. Bozulan dengeler insan sağlığını kötü yönde etkilemektedir (1),

(x) Bu çalışma daha kapsamlı bir şekilde Atatürk Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları e Tüberküloz Kliniğinde yapılmış ve Uzmanlık tezi olarak Dr. Recep AVCI tarafından sunulmuştur.

(xx) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği Uzmanı.

(xxx) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği Yöneticisi.

(xxxx) Biyokimya Uzmanı.

Hava kirliliği, yetersiz ve dengesiz beslenme, tekrarlayan enfeksiyonlar ilk bakışta göze çarpmadan insan ömrünü, kısaltan solunum sistemi hastalıklarını arttırmış bulunmaktadır (2-5).

KOAH gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde iş hayatını, kişinin malûiyetini etkileyen en önemli hastalıklardandır. (1-2-4-5).

Vücut ısısı, kalp vurumu frekansı, su ve elektrolitlerin idrar yolu ile atılması, kortizol sekresyonu, karaciğer glikojen deposu gibi birçok biyolojik olay günlük ritimler halinde devam eder. Bu ritmik olaylar 24 saat içinde minimum ve maksimum değerler arasında değişirler.

Birçok araştırmacı KOAH'da solunum fonksiyonlarının bir ritim gösterdiğini saptamışlardır (6-11).

Bazı araştırmacılar tarafından akciğer fonksiyonlarının günlük ritim değişikliklerinin, kortizol salgılanmasıyla ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (7-8).

Bir kısım araştırmacılar kronik solunum yetmezliğinde hipokortisizm bulunduğunu (12-13) diğer bir kısım araştırmacılar ise normal kortizol değerleri olduğunu bildirmişlerdir (14-16).

Bu nedenle biz çalışmamızda; KOAH'da ve normallerde solunum fonksiyonlarının ritmini ve bu ritmin kortizol sekresyonu ile ilişkisini inceledik.

MATERYAL VE METOD

Klinik, radyolojik ve solunum fonksiyon testleri ile KOAH tanısı konan; 20 hasta ve 10 normal kişi çalışma kapsamına alındı.

Hastalarımızın 12 si erkek (% 60) 8 i kadın (% 40) olup, genel yaş ortalaması erkeklerin $40,1 \pm 2,8$ kadınların $38,6 \pm 4,3$ bulundu.

Kontrol grubu olarak 5 kadın ve 5 erkek sağlıklı kişi alındı. Genel yaş ortalaması erkeklerin $31,6 \pm 1,8$, kadınların $36,6 \pm 3,7$ bulundu.

Araştırma guruplarımızda serum kortizol düzeylerini ve solunum fonksiyon test sonuçlarını etkileyecek herhangi bir ilacın alınmamış olmasına özen gösterdik.

Olgularımızda aç karnına (yaklaşık 4 saat aç iken) saat 8^{00} , 12^{00} , 16^{00} , 20^{00} , 23^{30} da spirometrik solunum fonksiyon testleri ve saat 8^{00} , 16^{00} , 23^{30} da serum kortizol düzeyleri saptandı.

Solunum fonksiyon testleri Enraf Nonius marka 9 litrelik sulu spirometri cihazında usulüne uygun olarak ölçüldü (17).

Ölçümler BTPS'ye (Vücut ısısı, barometrik basınç ve su buharı ile doymuş) hava volümü çevrildi. (18-19).

Serum kortizol tayini Baum ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş olan metoda uygun olarak yapıldı. (20)

Çalışmamızda CPB (Compotitive Protein Binding) esasına dayanan Sophia Vortisol kitleri kullanıldı. Çalışmamızda serum plazma ve idrarda kortizol tayininde kullanılan katı faz enzim immünoassey metodunu tercih ettik. (21)

Bulgularımızın sonuçlarının; istatistik değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart hata, varyans analizi yöntemi ve korrelasyon katsayılarının hesaplanması gibi istatistik yöntemler kullanıldı (22-23-24):

BULGULAR

Normal grupta ölçülen solunum fonksiyon test değerleri, tablo-I de hasta grupta ölçülen değerler tablo-II'de gösterildi

TABLO-I : (Değerler litre olarak)

Solunum Fonksiyon Testleri	Ölçüm Yapılan Saatler					
	800	1200	1400	2000	2330	
ERKEKLER	VK	4,64±0,22	4,63±3,23	4,65±0,22	4,65±0,22	4,6 ±30,23
	ZVK	4,63±0,21	4,59±0,2	4,57±0,2	4,55±0,2	4,47 ± 0,2
	ZVKIs	3,79±0,27	3,78±0,27	3,79±0,27	3,83±0,26	3,87 ± 0,3
	MSK	113,8 ±9,2	109,2 ±8,3	112,2 ±9,1	111,8 ±9,2	109,0 ± 8,3
	MEOAS	5,31±0,97	5,35±0,77	5,33±0,75	5,31±0,77	5,33± 0,75
KADINLAR	VK	2,80±0,2	2,80±0,2	2,77±0,5	2,80±0,2	2,83± 0,18
	ZVK	2,68±0,19	2,62±0,00	2,65±0,19	2,48±0,19	2,66± 0,18
	ZVKIs	2,36±0,21	2,34±0,22	2,37±0,25	2,33±0,21	2,37± 0,25
	MSK	69,4 ±5,6	66,8 ±1,5	69,2 ±5,6	69,2 ±5,6	68,4 ± 6,9
	MEOAS	2,73±0,37	1,72±0,35	2,71±0,36	2,73±0,37	2,73± 0,35

Spirometrik solunum fonksiyon testleri hasta grubumuzda belirgin bir ritim göstermiştir. Ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (P< 0.01) Normal grupta bir ritim tespit edilememiştir.

Erkek hastalarda saat 23³⁰ daki ZVK, ZVKIs, MSK ve MEOAS değerlerinin azalması ile kortizol değerlerinin azalması arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (P< 0.05). Kadın hastalarda ise aynı ilişki saat 1600 da MSK ile kortizol sekresyonu arasında anlamlı bulunmuştur. (P< 0.05).

Hasta ve normal gurubun serum kortizol değerleri tablo-3 te gösterilmiştir. Hasta ve normal grupta ölçülen kortizol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (P< 0.01). Hasta grupta ölçülen kortizol düzeyleri; normal grupta ölçülen kortizol düzeylerinden belirgin bir şekilde düşük olup aralarında P< 0.01 düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır.

TABLO-II: (Değerler litre olarak)

Solunum Fonksiyon Testleri		Ölçüm Yapılan Saatler				
		800	1200	1600	2200	2330
ERKEKLER	VK	3,01±0,12	3,33±0,14	3,11±0,17	2,96±0,18	2,73±0,16
	ZVK	2,89±0,17	3,18±0,17	3,06±0,17	2,81±0,16	2,72±0,16
	ZVKIs	1,49±0,13	1,83±0,19	1,65±0,16	1,43±0,18	1,30±0,18
	MSK	49,08±3,2	54,92±3,9	51,17±4,1	48,42±4,0	43,75±4,4
	MEOAS	1,00±0,15	1,47±0,29	1,18±0,21	1,04±0,2	0,87±0,18
KADINLAR	VK	2,28±0,19	2,58±0,18	2,25±0,17	2,16±0,17	2,12±0,17
	ZVK	2,16±0,19	2,40±0,18	2,15±0,19	2,05±0,17	1,99±0,14
	ZVKIs	1,24±0,12	1,52±0,14	1,26±0,12	1,13±0,1	0,93±0,07
	MSK	38,37±3,6	44,12±4,1	37,87±2,9	35,62±2,5	33,5 ±2,4
	MEOAS	0,94±0,17	1,17±0,17	0,89±0,12	0,89±0,12	0,68±0,31

TABLO-III

GRUPLAR	SERUM KORTİZOLU Mg/100 ml.		
	Saat 800	Saat 1600	Saat 2300
Normal Kadınlar	16,54±2,2	8,9 ±1,2	3,48±0,3
Normal Erkekler	16,2 ±1,1	9,12±0,8	3±0,1
Hasta Kadınlar	9,8 ±3,7	6,07±0,9	1,82±0,27
Hasta Erkekler	11,33±0,96	5,86±0,56	1,77±0,22

TARTIŞMA

İlk kez 1945 yılında Wyss ve Wilbrand (6) Astım Bronşiyaleli bir hastada pnömometre değerlerinin ritim gösterdiğini ve normallerde ise böyle bir ritmin bulunmadığını ortaya attılar. Araştırmacıların gözlemlerine göre hastalarda gündüz görülen bir iyileşmeyi gece gelen ağırlaşma takip ediyordu.

Zuidema ve Van Essel (11) 1965'te Normal ve Astım Bronşiyaleli şahıslarda VK, ZVKIs ve pnömometre değerlerini günün belli saatlerinde ve birbirini takip eden 4 gün süre ile ölçmüşlerdir. Hastalarda bir ritim tespit etmelerine rağmen normallerde herhangi bir ritim tespit edemediklerini bildirmişlerdir.

Aepli (8) 1968 de remisyon halindeki bir gurup astım bronşiyaleli hastada ve normal kişilerden oluşan gurupta yaptığı bir seri çalışma sonucunda Wyss ve Wilbrand'ın çalışmalarına uygunluk gösteren sonuçlar bulmuştur.

Zedda ve Sartorelli (9) 1971'de normallerde ve KOAH'lı hastalarda saat 700 2300 arasında iki saatte bir bronş direncini ölçerek havayolu rezistansının günlük ritmini araştırdılar. KOAH'da bronş direnci öğleyin en düşük bulundu. Normallerdeki değişme ise çok az olmuştur.

Carthy ve arkadaşlarının (25) 1975'te asemptomatik şahıslarda gün içinde birbirini takip eden 5 gün süre ile ve birbirini takip eden haftalarda solunum fonksiyonlarının değişikliğini incelediler. Efora bağımlı testlerin az, efora bağımlı olmayan testlerin daha fazla değişiklik gösterdiğini ortaya koydular. Fakat bu değişiklikler istatistik yönünden önemli değildi.

Huruby ve Butler (7) 1975'te normal kişilerle obsrükatif ve restriktif Akciğer hastalığı gösteren vak'alarda FRK (Fonksiyonel Rezidüel kapasite), VK, ZVKIs ve solunum yolu direnci ölçümlerini saat 8⁰⁰ ile 18⁰⁰ arasında 5 kez ve her seansa 5 ölçüm yaparak günlük ritmi belirlediler.

Gervais ve Reinberg (10) 1976'da sağlam ve astımlı şahıslarda saat 8⁰⁰ ile 23⁰⁰ arasında 4 kez VK, ZVKIs ve bronşların asetil koline cevap eşiğini ölçtüler ve istatistiksel anlamlı günlük ritim değişikliği gösterdiğini saptadılar. Bu ritimler hasta ve normal şahıslar arasında anlamlı bir şekilde farklılık göstermektedir.

Biz çalışmamızda saat 8⁰⁰, 12⁰⁰, 16⁰⁰, 20⁰⁰, 23³⁰ da spirometrik olarak VK, ZVK, ZVKIs ve MEOAS değerlerini hasta ve normal gurupta ölçtük. Hasta gurupta saat 12⁰⁰ deki değerler en iyi, saat 23³⁰ daki değerler en kötü bulunmuştur. Normal gurupta ise saatlere bağlı ölçümler arasında fazla farklılık görülemezdir. Hasta gurupta; gün içindeki ayrı saatlerde ölçülen solunum fonksiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (P< 0,01) iken normal gurupta anlamlı fark bulunamamıştır.

Bizim bulgularımız; KOAH da solunum fonksiyon test değerlerinin 24 saat içinde bir ritim gösterdiğini, normal gurupta ise böyle bir ritim bulunmadığını yahut tespit edilemediğini ortaya koymuştur.

Çalışmamızdaki bulgular bu konuda çeşitli araştırmacıların bulgularına uygunluk göstermektedir (6-11-25).

Hayvanlarda hipoksemi, hiperkapni ve solunumsal asidozun hipotalamo-hipofizer yolla kortikosteroid hormonlarda bir artmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Fakat bu konuda insanlardaki çalışmalar birbirleriyle çelişkili sonuçlar göstermektedir (26-27).

Brun ve arkadaşları (12) 1965 te kronik solunum yetmezliklerinin takibinde 24 saatlik idrarda 17 ketosteroidleri ölçerek hipokortisizm bulunduğunu bildirdiler.

Laxenaire ve arkadaşları (13) 1969 da kronik solunum yetmezliğinde plazma kortizol seviyelerini ölçerek sürrenallerde yetmezlik bulunduğunu ortaya koydular.

Geçsoy (28) 1981 de KOAH zemininde gelişmiş kronik kor pulmonaleli hastalarda 24 saatlik idrarda 17 ketosteroidleri düşük bulmuştur.

Voisin ve arkadaşları (14) 1970 de kronik solunum yetmezliğinde kan serumu kortizol değerleri ile 24 saatlik idrarda 17 ketosteroidleri tayin ederek normal bulduklarını bildirdiler.

Cornil ve arkadaşları (16) 1975 te KOAH lı hastalarda akut ve kronik solunum yetmezliğinde kan serumu kortizol değerlerini ölçtüler. Kronik solunum yetmezliğinde kortizol değerlerinin normal kaldığını veya hafifçe azaldığını bildirdiler.

Yenel ve arkadaşları (15) 1977 de KOAH da kan serumu kortizol değerlerini ölçerek glikokortikoid hormon aktivitesinde azalma olmadığını bildirdiler.

Biz çalışmamızda hasta ve normal grupta solunum fonksiyon testleri yanında plazma kortizol değerlerini saat 8⁰⁰, 16⁰⁰, 23³⁰ da ölçtük. Hasta grubunda ölçülen kortizol değerleri normal grupta ölçülen değerlerden daha düşük bulunmuştur. Bulgularımız bazı araştırmacıların bulgularına uygunluk gösterirken (12-13-28), bazı araştırmacıların bulgularına uygunluk göstermedi. (14-16)

Hasta erkek grubunda saat 22³⁰ da VK dışında solunum fonksiyonlarının bozulması ile serum kortizol değerlerinin azalması arasında $P < 0,05$ ihtimal düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur. KOAH'da geceleri gelen nefes darlığını bu pozitif ilişkiye bağlayabiliriz.

KOAH'da pulmoner fonksiyonların günlük değişimlerinin önemi bu hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ilacın etki süresinin değerlendirilmesi açısından önemlidir.

SONUÇ

Spirometrik solunum fonksiyon testleri hasta grubumuzda belirgin bir ritim göstermiştir. Ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($P < 0,01$). Hastalarda solunum fonksiyonları saat 12⁰⁰ de en iyi, 23³⁰ da ise en kötü olmasına karşın normal grupta solunum fonksiyonlarında bir ritim tespit edilememiştir.

Hasta grubunda ölçülen kortizol düzeyleri; normal grupta ölçülen kortizol düzeylerinden belirgin bir şekilde düşük bulunmuştur.

Hasta ve normal grupta saat 8⁰⁰, 16⁰⁰ ve 22³⁰ da ölçülen solunum fonksiyon testleri ile kortizol düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Erkek hastalarda saat 23³⁰ daki ZVK, ZVKIs, MSK ve MEOAS değerleri ile kortizol değerleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur ($P < 0,05$). Yani solunum fonksiyon testlerinin bozulması ile kortizol sekresyonu azalma göstermiştir.

Kadınlarda saat 16⁰⁰ da MSK ile kortizol sekresyonu arasında anlamlı pozitif bir ilişki saptanmış iken ($P < 0,05$) normal grupta bu tip bir ilişki bulunmamıştır.

Neticede KOAH'da bilhassa astım bronşiyaleli hastalarda gece gelen nefes darlığı kortizol sekresyonunun günlük ritmine, geceleri bronş sekresyonunun viskozitesinin artması ve birikmesine, geceleri vagal tonusun hakimiyeti ile bronş çaplarının daralmasına ve bronş ağacının geceleri histamine duyarlılığının artmasına bağlanmıştır.

DAILY RİTM OF SPIROMETRIC TEST MEASUREMENTS FOR BREATHING FUNCTIONS AND THEIR RELATIONSHIPS WITH CORTİZOL LEVEL IN CHRONIC OBSTRUCTİVE LUNG DİSEASE PATİENTS.

SUMMARY

Breathing function tests; vital capacity (VC), forced vital capacity (FVC), forced vital capacity in a second (FVC1), Maximum breathing capacity (MBC) and Maximal mid-expiratory flow (MMEF) of 20 chronic obstructive lung disease patients and 10 healy persons were measured by using 9 lt. liquid capacity ENRAF Nonius spirometer without any medication at 8⁰⁰, 12⁰⁰, 16⁰⁰, 20⁰⁰, and 23³⁰, o'clock in a day. On the other hand cortizol levels of blood sera which were taken from sick and healy persons at. 8⁰⁰, 16⁰⁰ and 23³⁰ o'clock in the same day were determined.

As a result there was an obvious daily ritm in breathing functions in sick group on the contrary of healy group. The level of cortizol in blood sera of sick group was measured significantly lower than the cortizol level of normal group.

There was also a positive corelation between he values of FVC, FVC1, MBC and MMEF and cortizol levels of male sick group at $P < 0,05$ level.

KAYNAKLAR

- 1- Akkaynak, S.: Hava kirliliği ve insan üzerindeki etkisi. Tüberküloz ve Troaks, Volum: 12, sayfa 151, 1964.
- 2- Öger, O.; Yumruturuğ, S.; Çokdeğerli, M.: Kirli hava ve insan sağlığı üzerine etkileri. Tüberküloz ve Toraks, Volum: 17, sayfa: 362, 1969.
- 3- Gaziöglü, K.; Akciğer Hastalıkları, cilt 2, sayfa: 592, İstanbul 1979.
- 4- Ergene, C.: Kronik Bronşit ders notları, Atatürk Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Kliniği Erzurum 1982.
- 5- Agun, K.: Bronşit sendromunun sosyal anlamı ders notları. Atatür Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Kliniği Erzurum 1979.
- 6- Wyss F. und Wilbrand, W.: Die quantitative Pneumometricshe Beurteilung astmatischer Zustände und ihre Pharmoko-therapeutische Beeinflussung Helv. med. Acta 12: 819, 1945.

- 7- Huruby, J. and Butler, J.: Variability of routine pulmonary function test. *Torax*: 30, 548-552, 1975.
- 8- Aepli, R.: Le rythme journalier de la resistance bronchique chez l'asthmatique resp. 25: 405-420, 1968.
- 9- Zedda, S. and Sartorelli, E.: Variability of plethysmographie measurements of airway resistance during the day in normal subjects and in patients with bronchial asthma and chronic bronchitis. *Res*: 28: 158, 1975.
- 10- Gervais, R. ve Rheinberg A.: Rythme circadien humain duseul de la response bronchique A l'acetylcholine L tests par infiltration. *Rev. ifr. Resp.* Tome, 4: 57, 1976.
- 11- Zuidema, P. und Von Essel, A.D.: Messung von Tageschwankungen des bronchialen Stromungswiderstandes bei Asthmatikern Vergleichende verschiedener Methoden. *Schweiz. med. Wschr.* 95: 805-1965.
- 12- Brun, L., Perrin-Fayolle, M. ve ark.: La fonction cortico surrenalienne au cours de l'insuffisance respiratoire chronique *Rev. Tuberc. Pheum.* 29: 721, 1965.
- 13- Laxenaire, M. C.; leclerc, L. ve ark.: Fonction cortico surrenalienne au cours des insuffisances respiratoires chroniques. *Ann. med. Nancy* 8: 461, 1969.
- 14- Voisin, C.; Fossati, P. ve ark.: La reponse cortico surrenalienne au cours des episodes de decompensation survenant chez l'insuffisance respiratoire chronique lille *med.* 15: 1367, 1970.
- 15- Yenel, F.; Poluyan, A., Baban, N., Onsun, K.: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıklarında Gluko-kortikoid hormon aktivitesinin araştırılması. *Tüberküloz dergisi.* Sayı 1-2, cilt XXXI, sayfa 84-88, 1977.
- 16- Cornil, A., Glineor, D. ve ark.: Adrenocortical and somatotrophic secretions in acute and chronic respiratory insufficiency. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 112: 77, 1975.
- 17- Ronold, J., Knudson, R. C., Statin, M.D., Lebowitz, B., Burrows: Th maximal expiratory flow-volume curve. *Amer. Rev. of Res. Dis.* Vol. 113: 587-600, 1976.
- 18- Julius H. Comrce (çeviren N. Akgün): *Solunum Fizyolojisi.* 2. baskı, Ege Üniv. Tıp Fak. Matb. sayfa 13, 1975.
- 19- Donald F. Egan, M. D., F.C.C.P. (çevirenler: İ. Vidinel, H. Demirağlı) *Solunumsal tedavinin temel kuralları.* Ege Üniv. matb. sayfa 26-28, 1976.
- 20- Baum C.K., Tudor, R.R. ve Landon, L.: A simple competitive protein binding assay for plasma cortisol. *clin. chim. Acta* 55, 147, 1974.

- 21- Cortisol, Sophia solid Phase Enzyme immunoassey, Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, California, 1981.
- 22- Fişek, N. H., Dirican M.R.: Hekimlikte istatistik. Ankara Üniv. Tıp Fak. sayfa 64-68, 1970.
- 23- George W. Snedecor ve william G. cochran: Statistical Methods, the Iowa state üniv. Press. IOWA USA 1971.
- 24- Croxton, F.E., Elementary Statistics With applications in Medicine and the biological Scineces Dover Publications Inc. New York PP: 295-310, 1953.
- 25- D.S. MBc. Carthy)DB., Cragigiand R.M. Cherniack: İnfraindi vidual variability in maximal exipratory flow-volume in asymptomatic subjects. Amer. Rev. Res. Dis. 112: 407, 1975.
- 26- Marotta, S. F.: Comparative Effects of hypoxia, Adreno corticotropin and Methycholine on Adrencortical Secretory Rates Proc. Sos. Exp. Biol. Med. 141: 923, 1972.
- 27- Mittelman, Arnold, Serge j. Dos, Harold G. Barker and Gabriel G. Nahas; Adrenanocortical response during Correctea and uncorrected hyperpcapnic acidonsis. Amer. j. Physiol 202 (2): 334-336, 1962.
- 28- Gençsoy, A.: Dekompanse Kronik Kor Pulmonaleli hastalarda 17-Kestosteroid düzeyleri. Uzzanlık tezi 1971.