

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Oktay İMECİK
ANABİLİM DALI BAŞKANI

**RATLARDA MEKANİK VENTİLASYONA BAĞLI OLARAK
GELİŞEN DİYAFRAGMA ATROFİSİNDE OKSİDATİF STRESİN
ROLÜ VE ATROFİNİN ÖNLENMESİNDE TEOFİLİNİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nihal BAKIRKALAY AYDIN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Kürşat UZUN

KONYA-2007

1. İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
1. İÇİNDEKİLER.....	1
2. KISALTMALAR.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Solunum Sistemi Embriyolojisi.....	6
4.2. Solunum Sistemi Anatomisi ve Histolojisi.....	6
4.3. Diyafragma Anatomisi	7
4.4. Diyafragmanın Fonksiyonu	9
4.5. Solunum Fiziolojisi.....	10
4.5.1. Akciğer Ventilasyonu	10
4.5.2. Distribüsyon	12
4.5.3. Perfüzyon.....	14
4.5.4. Difüzyon	14
5. SOLUNUM YETMEZLİĞİ	14
6. MEKANİK VENTİLASYON.....	15
6.1. Tanım.....	15
6.2. MV Endikasyonları	16
6.3. MV Patofiziolojisi	17
6.4. Sık kullanılan ventilasyon modları.....	17
6.5. MV Komplikasyonları.....	19
6.6. MV'den Ayırma	19
7. MEKANİK VENTİLASYONA BAĞLI OLARAK GELİŞEN DİYAFRAGMA ATROFİSİ VE DİSFONKSİYONU	20
8. MEKANİK VENTİLASYONA BAĞLI DİYAFRAGMA DİSFONKSİYONUNUN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ.....	22
9. OKSİDATİF STRES	24
9.1. Serbest oksijen radikallerin etkileri ve oluşan hüresel hasar	24
9.2. Serbest oksijen radikallerin kaynakları ve antioksidanlar	25
9.3. Mekanik ventilasyonun neden olduğu oksidatif hasar	26
10. TEOFİLİN.....	27
10.1. Etki Mekanizması	27

10.2. Yan etkileri	30
10.3. Metilksantinler ve Solunum Kasları	30
11. MATERYAL VE METOD	31
12. BULGULAR	37
13. TARTIŞMA VE SONUÇ	55
14. ÖZET	61
15. SUMMARY	63
16. KAYNAKLAR.....	65
17. TEŞEKKÜR.....	75

2. KISALTMALAR

MV: Mekanik Ventilasyon

KMV: Kontrollü mekanik ventilasyon

VE: Ventilasyon

MDA: Malondialdehit

NO: Nitrik Oksit

SOD: Süperoksit Dismutaz

ROT: Reaktif oksijen türleri

Po: maksimal tetanik gerilim

Pt: seyirme gerilimi

VBDD: ventilatöre bağlı diyafragma disfonksiyonu

VBAH: ventilatöre bağlı akciğer hasarı

SS: sitrat sentaz

SY: Solunum yetmezliği

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

PEEP: Pozitif ekspiryum sonu basınç

ARDS: Akut respiratuvar distress sendromu

PUFA: Poliansatüre yağ asidi

BL: Bronş lavajı

TBA: Tiobarbitürik asit

MAZ: Myozin ağır zincir

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Mekanik ventilasyon (MV) çeşitli nedenlere bağlı olarak yeterli alveoler ventilasyonu sürdüremeyen hastalarda kan gazı homeostazisini devam ettirmek için kullanılan bir yöntemdir. MV solunum yetmezliği, ilaç zehirlenmesi, genel anesteziden çıkmada ve nöromüsküler hastalıklarda yaşam kurtarıcı bir tedavi olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte uzamış MV'nun pek çok komplikasyonları vardır. Bunlar; pnömoni, kardiyovasküler yan etkiler, barotravma (1), ventilatöre bağlı akciğer hasarı (VBAH) (2) ve diyafragma disfonksiyonudur (3). Mekanik ventilasyon uygulanan hastaların çoğu 3 günden daha az sürede ekstübe edilmekte, fakat hastaların %20'sinde ise uzamış destek gerekmektedir (4). Bu hastaların ayrılma işlemleri total ventilatör zamanının %40'ından fazlasından sorumludur (5). Ventilatörden ayrılması için gereken süre hastaların pek çoğunda uzamış MV'nin bir sonucu olarak solunum kaslarında zayıflık meydana gelmektedir (6). MV'den ayrılamamadaki patofizyolojik mekanizmaların nedenlerinden bir tanesi diyafragma disfonksiyonudur (7, 8). Diyafragma en önemli inspirasyon kası olup 12 saat kadar kısa bir süre MV uygulanmasının diyafragma disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (9). Son zamanlarda hayvan çalışmaları kontrollü MV'nin önemli şekilde asiste MV'den daha fazla solunum kas güçsüzlüğüne yol açtığı bildirilmiştir (10). Yapılan çalışmalarda solunum kas güçsüzlüğüne neden olarak solunum kaslarında artmış oksidatif stres (11,12) protein sentezinin azalması (13) ve proteolizisin artması (14,15) gösterilmiştir.

MV'den ayrılması geciken bu hastaların yoğun bakımda yatış sürelerinde, enfeksiyon görülme sıklığında, mortalite ve morbiditede artma gözlenmektedir.

Hayvan çalışmaları MV'e bağlı diyafragma fonksiyonundaki erken değişikliklerin kısa sürede geliştiğini göstermektedir. Bunların önlenmesi için mekanik ventilasyon süresince solunum kas kütlelerini ve fonksiyonunu korumak için stratejiler geliştirilmiştir. Bunlar ilaç uygulamaları, diyafragma çalışmaları, katabolik durumun stabilizasyonu ve farmakoterapiyi içerebilir (16). Ventilatöre bağlı diyafragma disfonksiyonunun (VBDD) insidansını ve etkisini azaltmak için beslenmenin, elektrolitlerin, kardiyak fonksiyonun, renal fonksiyonun düzenlenmesi gerekmektedir (17). Ayrıca teofilinin profilaktik olarak verildiği zaman diyafragma güçsüzlüğünü önlediği ve diyafragmatik yorgunluğu geriye döndürdüğü gösterilmiştir (18). Çalışmamızda hayvan modelinde mekanik ventilasyon uygulamasına bağlı olarak gelişen diyafragma disfonksiyonu ve atrofisini önlemek için

intravenöz teofilin uygulanmasının diyafragma fonksiyonlarına ve atrofisine etkisini ve bunun önlenmesinde teofilin kullanımının gerekli olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

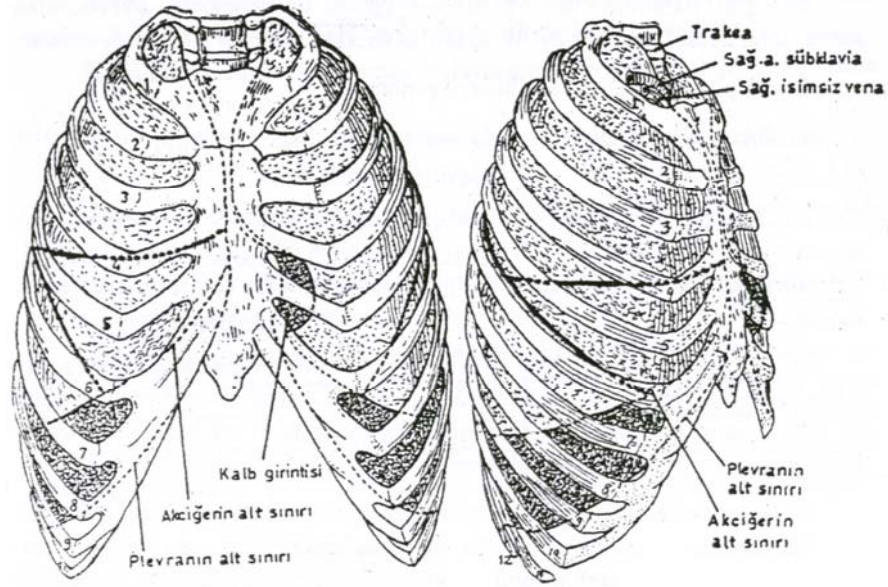
4.1. Solunum Sistemi Embriyolojisi

Solunum sisteminin ilk taslağı, embriyolojik yaşamın 24. gününde belirir. İlk bağırsağın ventral kısmında, hemen farenks kesesinin altında meydana gelen çıkıntıdan, larenks, trakea, bronş ağacı ve akciğerlerin parankim kısımları ile bezler gelişir. Endodermden kaynak alan bu parankim kısımları, daha başlangıçtan itibaren mezenşim dokusu içindedir ve öylece gelişmesi yanında, mezenşim tabakası da, solunum sisteminin konnektif dokusunu, düz kaslarını ve kartilajlarını oluşturur (19).

4.2. Solunum Sistemi Anatomisi ve Histolojisi

Solunum sistemi yapı olarak, büyük kısmı göğüs boşluğunda yer alan akciğer dışı ve akciğer içi hava yolları, akciğer parankiması (asinuslar), interstisyel dokular kan ve lenfa dolaşım sistemi ile plevradan oluşur. Solunum yolları, burun, farenks, larenks, trakea ve bronş ağacı yolu ile alveolleri kapsayan birimlere kadar uzanan bir sistemdir. Bu sistemde, krikoid kıkırdağı yukarisında kalan kısımlar **yukarı solunum yolları**; bunun altında kalan kısımlar aşağı solunum yolları olarak tanımlanır. Trakea ve ana bronşlar akciğerin dışındadırlar. Ana bronştan sonraki bronş ağacı kısımları akciğerin içinde bulunurlar. **Aşağı solunum yollarının** terminal bronşiole kadar uzanan kısmı, solunum havasını iletmesi nedeni ile iletken hava yolları olarak tanımlanır. Terminal bronşiolde sonraki respiratuvar bronşiole ve bunların ötesinde kalan kısımlarda hava iletiminin büyük kısmı difüzyonla sağlanması ve bu kısımların gaz alım- verimini yürütmeleri nedeni ile **solunumsal birimler** olarak tanımlanırlar.

Göğüs kafesi içinde mediasteninin sağ ve solunda yer alan akciğerler, koni biçimindedir. Dış yüzleri göğüs kafesi ile çevrilidir. İç yüzleri , mediastene dönüktür. Bu yüzde bronş ve damarların akciğerlere girdikleri yer, anatomide hilus olarak tanımlanır. Tepe kısımları apeks göğüsün yukarı aperturuna uyarlar; önde klavikulaların yukarisında, arkada birinci kaburga kemiği ile temas halindedirler. Akciğer tabanları, diyafragma üstündedirler ve diyafragmanın kubbesine uyararak periferik kısımları orta kısımlarına göre daha aşağıdadır. Göğüsün arkasında da öne göre daha aşağıda yer alırlar. Sağ akciğer, iki fissürle üç loba; sol akciğer , bir fissürle iki loba ayrılmıştır. Sağda ve solda bulunan büyük fissür sağda üst ve orta lobu alt lobdan, solda ise üst ve alt lobları birbirinden ayırır. Sağda bulunan küçük veya horizontal fissür, sağ üst ve orta lobu birbirinden ayırır (Resim 1).



Resim 1: Göğüsün önden ve yandan görünüşü. Plevra, akciğer ve fissürlerin göğüs duvarı ile ilişkileri görülmektedir.

Solunum sisteminde iki kan dolaşımı vardır. Biri, akciğer arteri dolaşım sistemidir. Bu sistem arterleri aracılığı ile karışık venöz kanı sağ ventrikülden akciğer kapillerlerine ve buradan akciğer venaları aracılığı ile gaz alım- verimini tamamlamış kanı sol atriuma taşır. Diğer sistem, bronş arteri dolaşımıdır. Bu dolaşım, sistemik dolaşımdan kaynaklanan akciğerin besleyici damar sistemini oluşturur. Ana akciğer arteri sağ ventrikülden çıkar; sağ ve sol akciğer arteri olmak üzere ikiye ayrıldıktan sonra bronş ağacını izleyen dallar vererek akciğerlere dağılır. Bronşlara eşlik eden arterler, ince bir kas tabakası bulunan elastik damarlardır. Bronşiolle eşlik eden arterlerin ise iyi gelişmiş mediyal bir kas tabakası vardır. Uçlara doğru gidildikçe bu tabaka incilir. Akciğerler vagus ve sempatik sinirler tarafından ikili olarak innerve edilir (19).

4.3. Diyafragma Anatomisi

Diyafragma göğüs ve karın boşluklarını birbirinden ayıran kubbe şeklinde bir kastır. Apertura thorasis inferior'u kapatan diaphragma aynı zamanda göğüs boşluğunun tabanını oluşturur. Kasın dış bükey kısmı göğüs boşluğuna doğru yönelir. Pars kostalis, pars sternalis, pars lumbalis (crus dextrum ve crus sinistrum, ligamentum arcuatum laterale ve ligamentum arcuatum mediale) olmak üzere parçaları vardır. Kasın periferik kısmından başlayan kas lifleri merkeze doğru uzanarak birbirleriyle ortada birleşip centrum tendineum adında kirişsel bir yapı oluştururlar.

Pars sternalis diaphragmatis: Processus xiphoideus'un arka yüzünden sağ ve sol olmak üzere iki bant biçiminde başlayan kas lifleridir.

Pars costalis diaphragmatis: Son altı kaburganın kırkırdak ve kemik kısmından dışlar biçiminde başlayan kas lifleridir.

Pars lumbalis diaphragmatis: Bel omurlarının her iki yanında yer alır. Crus dextrum, crus sinistrum ve ligamentum arcuatum medianum, ligamentum arcuatum mediale ile ligamentum arcuatum lateraleden başlayan liflerdir.

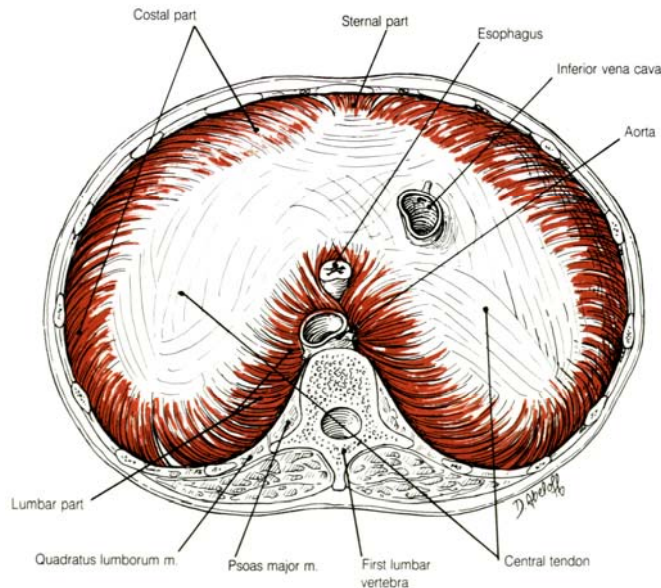
Ligamentum arcuatum laterale: Birinci bel omurunun processus transversus ve onikinci kaburganın alt kenarı arasında uzanır.

Ligamentum arcuatum mediale: Birinci bel omurunun processus transversus'unun ön yüzünden başlayıp ikinci veya birinci bel omurunun cisminin yan taraflarına tutunur.

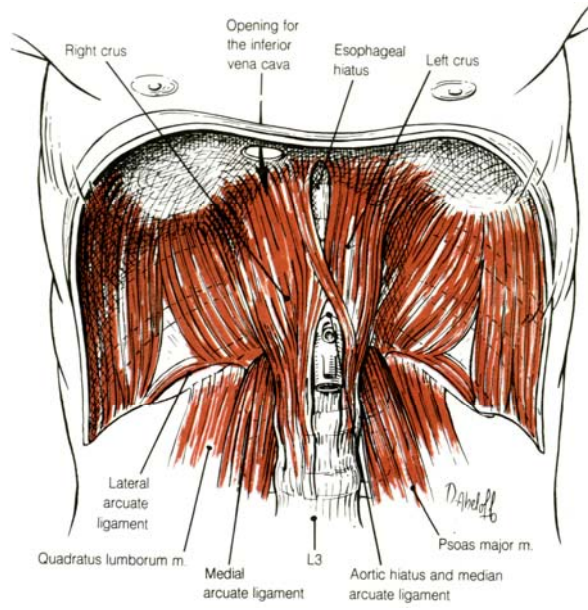
Crus dextrum ilk üç, crus sinistrum ilk iki bel omurunun gövdelerinin yan kısımları ve bunlar arasındaki discus intervertebralis'lerden başlar. Crus dextrum, crus sinistrum'dan daha uzun ve kalındır. Crus dextrum ve crus sinistrum'un iç kenarları ligamentum arcuatum medianum adı verilen tendinöz yapıyı şekillendirirler.

Diaphragmanın başlama yerleri kassal özellik göstermesine rağmen orta bölmesindeki centrum tendineum'da ise kirişli bir yapı dikkat çeker.

Centrum tendineum: Diaphragma kubbesinin ortasındaki tendinöz yapı ince ancak sağlam bir alandır. Pericardium centrum tendineum'un üzerine oturur (Resim 2, 3).



Resim 2: Diyafragmanın üstten görünüşü



Resim3:Diyafragmanın batından görünüşü

4.4. Diyafragmanın Fonksiyonu

Diyafragma önden bakıldığında sağ ve sol olmak üzere iki kubbelidir. Sağdaki kubbe beşinci kaburganın üst kenarına kadar yükselirken soldaki kubbe beşinci kaburganın alt kenarına kadar ulaşabilir. Diyafragma iki hemidiafragmaya ayrılır. Normalde her iki diafragma birlikte çalışmakla beraber, bazı hastalık durumlarında bir taraf diğerinin aksi yönünde hareket edebilir. Centrum tendineum ise synchondrosis xiphosternalis seviyesindedir. Centrum tendineumda kalp, kubbelerde ise sağ ve sol akciğer yer alır.

Normal inspirasyon süresince kasılan kaslar diyafragma, eksternal interkostal kaslar ve internal interkostal kasların interkondral kısmıdır (20). Diyafragma inspirasyonun en önemli kası olup rahat solunum hareketlerinin %70'ini sağlar. Diyafragma dış kenarında göğüs boşluğunun yan duvarlarına tutunarak göğüs boşluğunu kapalı bir kutu durumuna getirir. Kubbe şeklindeki diyafragmanın kasılması centrum tendineumu aşağıya doğru çekerek kubbenin düzleşmesine yol açar. Böylece göğüs boşluğunun ön arka çapının genişlemesi ve boyunun artması sağlanır. Bu göğüs boşluğu hacmini artırarak basıncın düşmesine neden olur. Diyafragmanın sadece 1 cm aşağı inmesi toraks hacminde yaklaşık 270 ml'lik bir artışa neden olur. Sakin solunumda diyafragma üst sınırı 1,5-2,5 cm aşağı iner, güçlü solunumda ise üst sınır 10 cm kadar aşağıya inebilir. Diyafragma miksiyon, defekasyon ve doğum sırasında kasılarak karın içi basınç artışına, torakoabdominal bir

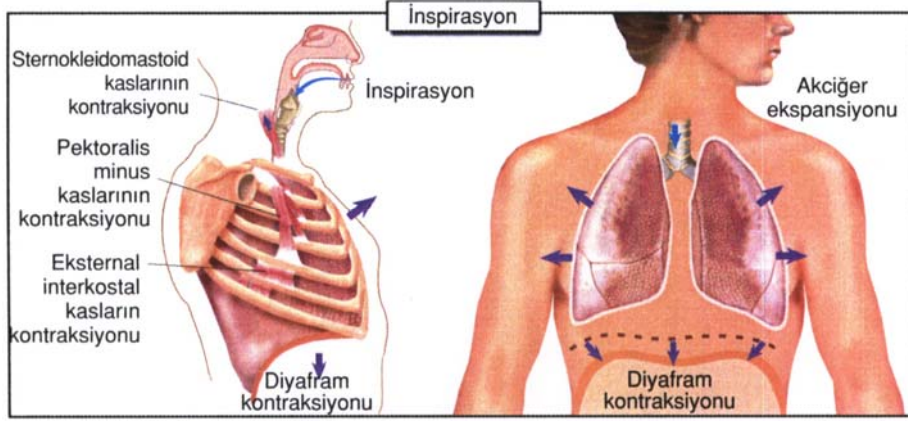
pompa gibi çalışarak intratorasik basıncın azalmasına neden olur. Diyafragmanın pozisyonu solunumun evresine ve şiddetine, karın organlarının doluluğuna, vücudun pozisyonuna bağlı olarak değişir. Oturan veya ayakta duran kişide diyafragma aşağıya doğru inerken, fazla yemek yenmesi veya sırt üstü yatılması durumunda diyafragma yukarıya doğru yükselir. Birey sırt üstü yatar durumundayken karın organları diyafragmaı toraksa doğru ittiğinden dolayı diyafragma en yüksek pozisyondadır. Bu durum solunum sıkıntısı çeken bir hastanın neden uzanma yerine dik durmayı tercih ettiğini gösterir (21).

4.5. Solunum Fizyolojisi

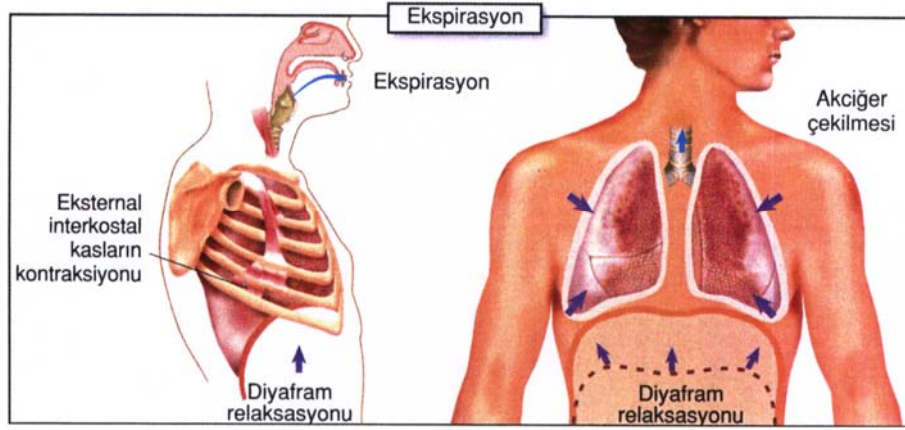
Solunumun amacı, dokulara oksijen sağlamak ve karbondioksidi uzaklaştırmaktır. Bu amacı gerçekleştirirken solunum, dört ana işlevde yürütülür: 1) Ventilasyon 2) Distribüsyon 3) Perfüzyon 4) Difüzyon

4.5.1. Akciğer Ventilasyonu

Akciğerler yetişkinde istirahatte ritmik olarak dakikada 14-18 kez solunum yaparlar. Her solunumda ortalama 500 ml hava alınır ve dışarı atılır. Buna göre bir dakika solunum hacmi veya “total ventilasyon” yaklaşık 7-9 litredir. Ventilasyon inspirasyon ve ekspirasyon olmak üzere iki evreden oluşmaktadır. İspirasyon soluk almayı tanımlayan, aktif bir olaydır. İspirasyon kaslarını oluşturan diyafragma ve dış interkostal kasların kontraksiyonu ile yürütülür (Resim 4). Ekspirasyon soluk vermeyi tanımlayan normal istirahat halinde pasif bir olaydır. Akciğerler ve göğüs duvarı esnek dokular olduğundan, inspirasyonun bitmesi ile kendi esneklikleri ile tekrar eski hallerine dönerler ve böylece plevra ve alveol basınçlarının yükselmesi ile inspirasyonda akciğerleri dolduran hava da hava yollarından tekrar dışarı atılır (22) (Resim 5).

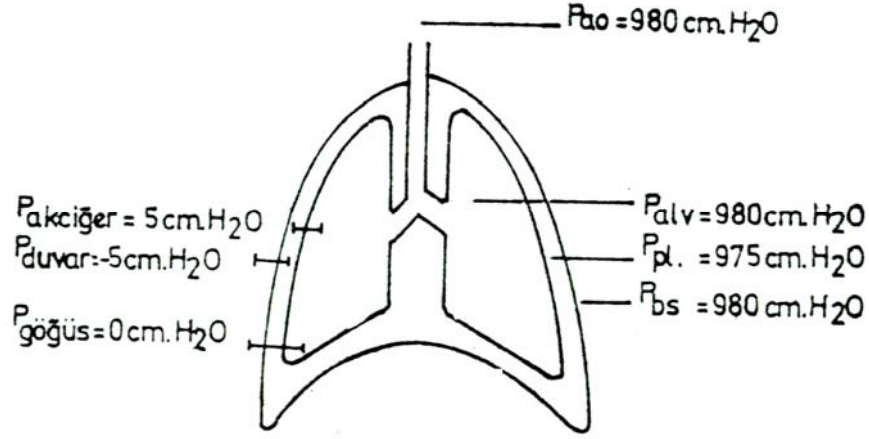


Resim 4: İspirasyon sırasındaki ventilasyon mekanikleri



Resim 5: Ekspirasyon sırasındaki ventilasyon mekanikleri

Ventilasyon mekaniği, solunumda, belirli akciğer hacimlerinin ventilasyonu için göğüs kafesi ve akciğer sisteminde istirahat ve hareket hallerinde uygulanan kuvvetlerin dokular üzerindeki etkisini tanımlar. İstirahat düzeyinde, akciğerler kendi esneklikleri sayesinde göğüs duvarından uzaklaşmak eğilimindedirler. Böylece plevra basıncı, atmosfer basıncına göre daha düşük; yani, atmosfer basıncına göre negatiftir. Atmosfer basıncının 980 cm H₂O olduğu ortamda istirahat düzeyinde plevra basıncının 975 cm H₂O; yani -5 cm H₂O'dur. İstirahat düzeyinde plevra basıncının düşük oluşu, hava yolları ve asinuslerin açık kalmasını, daima havalı tutulmasını sağlar (Resim 6).



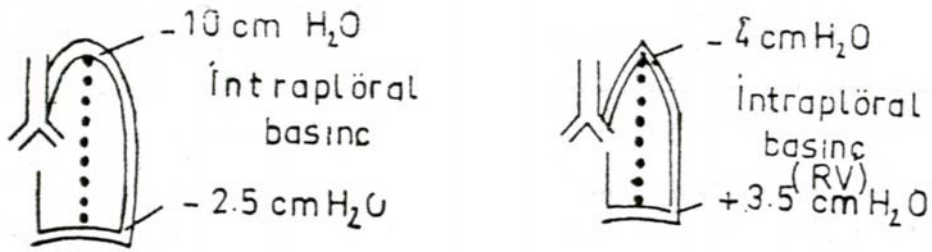
Resim 6: Normal ekspirasyon sonunda “solunum istirahat düzeyi” göğüste etki yapan kuvvetlerin dengesi. Atmosfer ve alveol basınçları birbirine eşittir; Plevra basıncı atmosfer basıncına oranla negatiftir. (-5 cm H₂O) (Pakciğer “transpulmoner basınç”, alveol basıncı ile plevra basınç farkı, Pğöğüs “transtorasik basınç”, alveol basıncı ile atmosfer basıncı farkını göstermektedir)

İnspirasyonda, göğüs kafesinin genişlemesi ile plevra basıncı düşer; yani basınç daha çok negatifleşir. Bu düşmenin etkisi ile akciğerler genişler ve gerilirler. Genişleme ile alveol basıncı ve dolayısıyla hava yolları basıncıda düştüğünden atmosfer gazları hava yollarından alveollere doğru geçer. İnspirasyon sonunda alveol basıncıyla atmosfer basıncı farkı “transtorasik basınç” kalmadığında; yani her iki basınç birbirine eşit duruma geldiklerinde, hava akımı durur. İnspirasyonun bitmesinden sonra, göğüs kafesinin kendi doğal esnekliği ile eski haline dönüşmesinde akciğerlerde kendi esneklikleri ile retraksiyon yaparlar. Böylece, plevra ve alveol basınçlarının artması ile hava akımı alveoller ve bronş ağacından dışa doğru yönelir. Ekspirasyon sonunda alveol ve atmosfer basınçlarının tekrardan eşit duruma gelmeleri ile hava akımı durur (istirahat düzeyi) (19, 23).

4.5.2. Distribüsyon

Distribüsyon, inspirasyonla alınan atmosfer gazlarının solunumsal birimlere dağılımıdır. Plevra basıncı akciğer çevresinde her tarafta eşit basınçta olmadığından

inspirasyonla alınan hava akciğer alanlarına eşit dağılmaz. İstirahat düzeyinde yerçekimi nedeni ile akciğerin yukarı kısımları aşağı gelen kısımlarına göre daha gergindir. Bu durumda plevra basıncının yukarı kesimlerde daha çok negatif (-10), taban kısımlarında daha az negatif (-2.5) olması gerekir. Ortalama plevra basıncı -5 cm H₂O'dur. Normal sakin solunumda distribüsyon tabanlarda üst kısımlara göre daha fazladır. Sırt üstü ve yan yatar pozisyonlardada durum aynıdır. Rezidüel hacim düzeyinden itibaren yapılan solunumda önce akciğerin üst kısımları solunuma katılır. Çünkü rezidüel hacim düzeyinde akciğerler tam kompresyon halindedir. Plevra basıncı çok daha az negatiftir. Akciğerin taban kısımlarında plevra basıncı atmosferik basıncın üstündedir. Üst kısımlarda basınç negatif kaldığından bu kısımlar daha erken ve daha çok ventilasyon yaparlar (Resim 7).



Resim7: Solunum istirahat ve rezidüel volüm düzeylerinde plevra basıncının bölgesel farklılığı.

Akciğerlerin ağırlıkları nedeni ile basınç tabanlarda tepelere oranla daha az negatiftir. Bu nedenle, istirahat düzeyinde akciğerin taban kısımları tepelere oranla daha fazla kompresyon altındadırlar; fakat inspirasyonda daha iyi solunum yaparlar. Rezidüel volüm düzeyinde ise akciğer tabanlarında plevra basıncı atmosfer basıncından yüksek olduğundan bu kısımlarda hava yolları kapanır ve küçük inspirasyonlarda da solunuma katılmazlar.

Havanın akciğerlere eşit olmayan dağılımının ikinci nedeni, değişik kompliyansa bağlı olarak, komşu lobüller ve hatta alveollerin plevra basınç değişmelerine verdikleri yanıtında birbirinden farklı olmasıdır. Bu durum ancak akciğerin küçük hacimlerinde; yani rezidüel hacim düzeyinde sözkonusu olabilir. Özellikle respiratuvar bronşioler düzeyinde bronş tıkanması olur ve böylece bir kısım alveollerde hava tutukluğu oluşur. Hava yollarında lokal direnç farklılığı, inspirasyon havasının eşitsiz dağılımının bir diğer nedenidir. Lokal olarak direnç artması, belirli bir plevra basıncında bu bölgelere akan havanın hızını düşürür; yani bu kesimlerin havalanma süresi uzar. Hızlı solunumda hava yolu direncinin lokal yüksekliği inspirasyonda bu kısımların dolmasını engelleyerek eşitsiz dağılıma yol açar.

4.5.3. Perfüzyon

Perfüzyon veya alveol perfüzyonu sağ ventrikülden akciğer arteri aracılığı ile gelen karışık venöz kanın alveol kapillerlerine dağılarak kapiller dolaşımı tanımlar. Kapillerlerden geçen kan, lobüller arası venüllere ve sonra büyük venalara geçerek sol atriuma boşalır. Akciğer kapillerleri alveol duvarlarında geniş bir ağ yaparak gaz alım-verimi için etkin bir ortam sağlarlar. Yetişkinde, bir dakikada ortalama 70 kalp atımı ile akciğer dolaşımına 5 litre kan atılır. Bir dakikada alveol ventilasyonu 4,5 litre olduğuna göre ventilasyon/perfüzyon oranı (V/Q) 0.9'dur. Alveol perfüzyonu, normal istirahat halinde akciğerin her tarafında birbirine eşit değildir. Dikey pozisyonda kanın büyük kısmı akciğerin taban kısımlarına akar, küçük bir kısımda yukarıya doğrudur. Üst kısmın en yüksek kısmında perfüzyon hemen hemen yok gibidir. Sırt üstü pozisyonda akciğerlerin tepe kısımlarında kanlanma artar; taban ve tepelerde kan dağılımı üniform olur. Ancak bu pozisyonda da posterior yani alt kısımlarda kan akımı anterior kısımlara göre daha fazladır.

4.5.4. Difüzyon

Difüzyon, alveol-kapiller zarda oksijen ve karbondioksidin geçişini tanımlar. Difüzyon fiziksel bir olaydır. Alveol havasında ve kanda erimiş halde bulunan gazların parsiyel basıncına bağlı olarak gerçekleşir. Alveol havasında oksijenin parsiyel basıncı (100 mmHg), akciğer kapillerleri karışık venöz kanı oksijen basıncından (40 mmHg) yüksek olduğundan, oksijen alveollerden kana "akciğerlerde oksijen difüzyonu" buna karşılık karbondioksidin kandaki parsiyel basıncı (44 mmHg) alveol havası karbondioksidin parsiyel basıncından (40 mmHg) yüksek olduğundan karbondioksid kandan alveol havasına geçer "akciğerlerde karbondioksid difüzyonu" denir. Difüzyon gazların erime hızı ile doğru; molekül ağırlıkları ile ters orantılıdır. Bir gazın 1 mmHg'lık bir basınç farkı ile 1 dakikadaki geçiş hızı, akciğerin "difüzyon kapasitesi" veya "transfer faktör" olarak tanımlanır (19).

5. SOLUNUM YETMEZLİĞİ

Solunum, birçok sistemin ortak çalışması ile gerçekleşen karmaşık bir fonksiyondur. Solunumun yeterli olması için solunum merkezi, ventilasyon, difüzyon ve perfüzyonun

tam olması gerekir. Bu fonksiyonlardan herhangi birinde bozukluk solunum yetmezliği (SY) olarak karşımıza çıkar. Solunum yetmezlikleri 4 alt grupta incelenebilir.

- 1) Hipoksemik (tip I) solunum yetmezliği
- 2) Hiperkapnik (tip II) solunum yetmezliği
- 3) Cerrahi sonrası solunum yetmezliği
- 4) Şoka bağlı solunum yetmezliği

Hipoksemik ve hiperkapnik solunum yetmezlikleri en sık görülenlerdir. Cerrahi sonrası ve şoka bağlı gelişen solunum yetmezlikleri ise daha nadir görülen ve özel mekanizmaları olan solunum yetmezliği tipleridir. Tüm solunum yetmezliklerinin altı önemli fizyopatolojik mekanizması vardır.

- 1) Sağdan sola şantlar
- 2) Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu
- 3) Hipoventilasyon
- 4) Düşük FiO₂ (inspire edilen havadaki oksijen yüzdesi) ile solunum yapmak
- 5) Yüksek CO₂ içeren hava solumak
- 6) Difüzyon bozukluğu

Hipoksemik (Tip I) solunum yetmezliğinde arteriyel oksijen parsiyel basıncı 55 mmHg'nın altındadır. Akciğerlerdeki gaz değişimi sağlanan parankim alanlarındaki lezyonlar (ödem, ARDS (akut respiratuvar distress sendromu), pnömoni, atelektazi vb.) esas olarak hipoksemik SY yapar. Hipokseminin en önemli mekanizmaları şantlar, ventilasyon/perfüzyon dengesizliği ve difüzyon bozukluğudur.

Hiperkapnik (Tip II) solunum yetmezliğinde arteriyel kanda CO₂ parsiyel basıncı 45 mmHg'nın üstündedir. Eğer PH<7,35 ise akut (dekompanse), PH=7,35-7,45 ise kronik (kompanse) hiperkapnik SY denir . Hiperkapnik SY solunumun pompa fonksiyonunun etkilendiği hastalıklarda karşımıza çıkar. En önemli nedenleri solunum merkezi depresyonu, solunum kaslarını etkileyen nöromüsküler hastalıklar ve akciğerin genişlemesini engelleyen göğüs duvarı hastalıklarıdır (24).

6. MEKANİK VENTİLASYON

6.1. Tanım

Akut yada kronik olarak gelişen bazı durumlarda, solunum sistemi fonksiyonlarında yaşamı tehdit edecek dereceye ulaşabilen bozukluklar gelişebilir, böyle bir klinik tabloda medikal ve/yada cerrahi tedavi ile iyileşme elde edilinceye kadar, solunum sisteminin

kısmen yada tamamen mekanik ventilatör adını verdiğimiz cihazlar yardımıyla alveoler ventilasyonun sürdürülmesine MV denir (9, 11, 25).

6.2. MV Endikasyonları

MV uygulanmasının en sık nedeni solunum işinin artmasıdır. Akut solunum yetersizliğinde solunum işi 4-6 kat artabilir (26). Solunum işinin artması zamanla inspirasyon kaslarında yorgunluğa neden olabileceği gibi, kaslardaki aşırı zorlanma yapısal zararlara da yol açabilir. Hava yolu direncinin artması hem rezistif yükü artırarak, hemde dinamik hiperinflasyon nedeniyle oluşan elastik yükü arttırarak solunum işini arttırır. Hava yolu direnci astım atağı sırasında 5-15 kat artabilir (27). FEV1'in % 50'nin altına düşmesinin inspirasyon kas yükünü yaklaşık 10 kat arttırdığı bildirilmektedir (28). Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA) akut kötüleşmelerinde artan solunum işinin yaklaşık %65'i oto-PEEP'e (pozitif ekspirasyon sonu basınç) bağlıdır. Solunum işindeki artma solunum yetersizliği aşamasına gelmeden hastaya MV desteği başlanmalıdır.

MV'nin diğer bir amacı oksijenasyonun sağlanmasıdır. Astım, KOA gibi hava yolu hastalıklarında yeterli oksijenasyon kolaylıkla sağlanırken, akciğer ödemi, ARDS, pnömoni ve alveolar hemoraji gibi durumlarda daha güçtür. Hiperkapninin de eşlik ettiği yani ventilasyon bozulmasının ön planda olduğu solunum yetersizliklerinde MV daha etkilidir. Ateş, sepsis, konvülzyon ve altta yatan akciğer hastalığı olanlarda CO₂ düzeyini yükseltip solunum yetersizliğine neden olabilir. Bu durum CO₂ atılımının azalması, alveoler ventilasyonun azalması yada ölü boşluk solunumuna bağlı olarak gelişebilir. Solunum merkezinden çıkan uyarıların yavaşlaması (ilaç zehirlenmeleri, kafa travmaları, serebrovasküler olaylar), medulla spinalis ön boynuz hasarı (amiyotrofik lateral skleroz, poliomyelit), solunum merkezi uyarılarının solunum kaslarına iletilmesindeki bozukluklar (Guillain Barre sendromu, difteri, herpes zoster, frenik sinir hasarı, metabolik ve toksik nedenler), nöromusküler ileti sorunları (myastenia gravis, Eaton Lambert sendromu, botulizm, organofosfat zehirlenmesi) yada primer olarak solunum kasları ile ilgili hastalıklar (steroid myopatisi, elektrolit bozukluğu, Duchenne distrofisi, inflamatuvar miyopatiler) ve göğüs duvarı ile ilgili deformiteler alveoler ventilasyonu azaltarak hiperkapnik SY yol açabilir.

Akciğerlerin inspirasyonda yeterince açılmaması atelektazi ve/veya pnömoniye neden olabilir. Alveoler ventilasyon yeterli olsa da akut restriktif akciğer hastalıkları sırasında, genel anestezi, toraks yada üst karın operasyonları sırasında bu durum gelişebilir. Hızlı ve

yüzeysel solunuma neden olur. Tip III perioperatif solunum yetersizliğindeki ana mekanizma atelettazidir.

Solunumun durması bir diğer MV endikasyonudur (29).

6.3. MV Patofizyolojisi

Uygulanan pozitif basınçlı ventilasyon ile kollabe alveollerin açılması, açık alveollerin distansiyonu ve alveol genişlemesinin yaptığı mekanik etkiyle ödem sıvısının yanlara doğru itilmesi hipokseminin düzeltilmesinde etkili olan başlıca mekanizmalardır.

MV ile ekspirasyon sonu pozitif basınç (oto-PEEP, intrensek PEEP) engellenir, solunum kaslarının iş yükü kısmen yada tamamen ventilatöre yüklenir, solunum kaslarının dinlenmesi sağlanır, ventilasyonu artırarak hiperkapni önlenir. Pozitif basınçlı ventilasyonun kalp fonksiyonlarına da olumlu etkileri vardır. Pozitif basınçlı ventilasyon ile toraks içi basıncın artması kalbe venöz dönüşü azaltarak sol ventrikül ön yükünü ve sol ventrikül transmural basıncını düşürerek de sol ventrikül son yükünü azaltır. Böylelikle kalp işinin azalması ile kalbin oksijen tüketimi azalır ve ejeksiyon fraksiyonu, dolayısıyla kalp debisi artar.

Sonuç olarak pozitif basınçlı ventilasyon atelettazileri düzelterek, solunum kaslarının iş yükünü azaltıp onları dinlendirerek, solunum merkezinin CO₂'e duyarlılığını normale döndürüp hipoventilasyonu engeller.

6.4. Sık kullanılan ventilasyon modları

Mekanik ventilasyon, akciğer hacimlerdeki değişiklikleri etkilemek amacı ile hava yollarına akım ve basınç gönderilmesi işlemidir. Optimum solunum desteği için, hacim, basınç ve akış parametrelerinin hastanın solunumu ile uyumlu olacak şekilde seçilmesi gerekir.

Temel MV modları:

- 1) Kontrollü MV (KMV)
- 2) Yardımlı kontrollü MV (A/K, Assist KMV)
- 3) Eş zamanlı-aralıklı zorunlu MV (SIMV)
- 4) Aralıklı zorunlu MV (IMV)
- 5) Basınç destekli MV (PSV)
- 6) Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP)

- 1) Kontrollü MV: Sadece zorunlu solukların dağıtımını sağlar. Her soluk için; VT, akım hızı, basınç düzeyi, frekans önceden belirlenir, inspiriyum ekspiriyum oranı sabit kalır. Akım veya basınç sınırlı ve volüm veya zaman siklusu (volüm kontrollü MV-VCV ve basınç kontrollü MV-PCV) olabilir. Spontan solunumu olmayan hastalarda, başlangıç modu olarak kullanılmaktadır.
- 2) Yardımlı-kontrollü MV: KMV'da olduğu gibi, her soluk için VT ve akım hızı sabittir. Ayrıca inspiriyum ekspiriyum oranı ve minimum mekanik soluk sayısı da önceden belirlenir. Hem zorunlu, hemde yardımcı soluklar vardır. Zorunlu soluklar, akım veya basınç sınırlı, volüm veya zaman sikluslu iken; yardımcı soluklar, hasta tetikli-akım veya basınç sınırlı, volüm veya zaman siklusludur (sırasıyla yardımcı-volüm kontrollü MV-VA/C ve yardımcı-basınç kontrollü MV-PA/C). Mekanik solunum sayısının artırılması ile, VE artırılabilir. Böylece, hasta tarafından yapılan solunum işini azaltır. Hasta-ventilatör uyumsuzluğu, solunumsal alkaloz, inspirasyon kas güçsüzlüğü ve dinamik hiperinflasyon, yani hava hapsine yol açabilir. Günümüzde çoğu MV endikasyonlarında başlangıç modu olarak tercih edilmektedir.
- 3) Eş zamanlı-aralıklı zorunlu MV (SIMV): Zorunlu, yardımcı ve spontan solukların bir arada bulunduğu bir MV şeklidir. A/K modundan farkı; ek olarak zorunlu soluklar ile senkron spontan solukların varlığıdır. Mekanik solukların frekansı kullanıcı tarafından önceden belirlenir. Spontan solukların sayısı ise hasta tarafından belirlenir, zaman içinde farklılık gösterebilir ve basınçla desteklenebilir. Ventilatör belli bir zaman aralığı içinde hastanın ilk solunum eforunu bekler ve bu efor, zorunlu solukun gönderilmesini sağlar. Senkronizasyon periyodu, sonraki kontrol sinyaline kadar devam eder. Bu süre içinde hasta, spontan solunumunu sürdürür. Bu mod venöz dönüşü iyileştirdiği için daha fizyolojiktir. Daha iyi gaz dağılımı sağlar. Gerektiğinde VE'yi değiştirme yeteneği daha azdır. Solunum işini artırabilir. Oksijen tüketimi artmıştır. MV'den ayırmayı güçleştirebilir. Spontan solunum varlığında, primer ventilatör desteği olarak kullanılabilir.
- 4) Aralıklı zorunlu MV: Eş zamanlı-aralıklı zorunlu MV'a benzer. Ancak farklı olarak, mekanik soluklar, hastanın spontan aktivitesini dikkate almaksızın, frekansına göre gelirler. Mekanik ve spontan soluklar vardır ama yardımcı soluklar yoktur.
- 5) Basınç destekli MV: Hastanın her solunum eforunda, başlangıçta kullanıcı tarafından belirlenen inspirasyon basınç düzeyine kadar MV desteği verilmesi ile sağlanır. Spontan solunum modudur. İspirasyon hasta tarafından başlatılır. Solunum inspirasyon işini azaltabilir. Hasta konforu artar ve sedasyon ihtiyacı azalır. Solunum kas yorgunluğunun giderilmesi ve daha hızlı "weaning" mümkün olabilir.

6) Sürekli pozitif hava yolu basıncı: Spontan solunum modu olarak bilinmektedir. Ayarlanan sabit hava yolu basıncı, tüm spontan solunum döngüsü boyunca korunur. Solunum kasları üzerinde ilave bir yük oluşturmadan basınçları yükseltir. Basınç artışı da, alveolar stabilizasyon ve optimal oksijenasyonu sağlar (29).

6.5. MV Komplikasyonları

Pnömoni, kardiyovasküler yan etkiler ve barotravma en önemli komplikasyonlarıdır (36). 1970'lerin sonunda ventilatöre bağlı akciğer hasarı (VBAH) MV'nun ciddi bir komplikasyonu olarak tanımlanmıştır (2). Son zamanlarda, ventilatöre bağlı diyafragma disfonksiyonu (VBDD) MV'nin komplikasyonları arasında gösterilmektedir (3).

6.6. MV'den Ayırma (Weaning)

Mekanik ventilatörden hastayı ayırma, İngilizce literatürdeki tanımlamayla “weaning-discontinuation”, tedavide ilerleme sağlanması ve destek solunum endikasyonunun ortadan kalkmasıyla aşamalı olarak MV desteğinin sonlandırılması demektir (31, 32).

Bu işlem önemli ve uygun yöntem izlenmediğinde ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Mekanik ventilasyona maruz kalan çoğu hasta 3 günden daha az sürede ekstübe edilir fakat yaklaşık %20 si uzamış destek gerektirir (4). Bu hastalarda ayırma işlemleri total ventilatör zamanının %40'ından fazlasından sorumludur (5). Mekanik ventilatördeki hastaların yaklaşık %1-5 i mekanik ventilasyondan ayrılmada başarısız kalırlar ve kronik olarak ventilatöre bağımlı olabilirler (33). Bu oran bazı uzun dönem ventilatör ünitelerinde %31-56 ya kadar artabilir (33, 34). Kronik ventilatör ihtiyacı major bir medikal problemdir (33). MV den ayrılmanın patofizyolojik mekanizmalar henüz tespit edilememesine rağmen bazı faktörler muhtemelen ayrılmadaki başarısızlığa katkıda bulunmaktadır. Bu faktörler yetersiz ventilatör desteği, solunum kas zayıflığı, solunum kas güçsüzlüğü, solunumun artmış iş yükü yada kardiyak yetmezliktir (35, 36). Özellikle MV'nun solunum kas disfonksiyonuna neden olduğu görülmektedir. Bu solunum kas disfonksiyonunun sebebi ve doğası bilinmeden kalır.

7. MEKANİK VENTİLASYONA BAĞLI OLARAK GELİŞEN DİYAFRAGMA ATROFİSİ VE DİSFONKSİYONU

Uzamış KMV diyafragmanın hareketsizliği ile sonuçlanır ve zamanla oksidatif hasar, atrofi ve kontraktil disfonksiyon gelişir, bu durum solunum kaslarında çok önemlidir. Bununla birlikte diyafragmadaki m RNA değişikliklerine MV'nun global etkisi bilinmeden kalır (6). Şimdiye kadar MV'nin neden olduğu diyafragma atrofisinin, kontraktil disfonksiyonun ve oksidatif hasardan sorumlu mekanizmalar başlıca protein seviyelerinde çalışılmıştır. Genlerin yalnızca bir kısmı MV'e bağlı olarak diyafragmada meydana gelen moleküler olaylara ışık tutmak için çalışılmıştır (10, 13, 37, 38). Uzamış MV'dan sonra hastaların zor ayrılmasının yaygın bir sebebinin diyafragmatik güç ve dayanıklıdaki zayıflıktan dolayı olduğu varsayılmıştır (12, 39, 40, 41). Son zamanlarda 18 saatlik kontrollü MV'nin artmış protein karbonilleri tarafından gösterilen diyafragmada oksidize proteinlerde bir artış ile sonuçlandığı gösterilmiştir (14). MV'nin neden olduğu diyafragmatik atrofisinin oluşumunda protein oksidasyonunda artış önemlidir. Çünkü okside olmuş proteinler proteolitiklere daha duyarlıdır (42, 43). Diyafragma proteinlerinin oksidatif modifikasyonu MV'nin neden olduğu diyafragmatik güç eksikliğine katkıda bulunmaktadır. İlaveten, iskelet kaslarında oksidatif stresin ekstasyon-kontraksiyon çifti ile ilişkili bazı proteinlerin modife edebileceği ve kasta güç üretiminde bir azalmaya katkıda bulunabileceği iyi bilinmektedir (44, 45, 46). Daha önceki çalışmalar uzamış MV'nin diyafragmatik kontraktil fonksiyonu bozduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, MV'nin neden olduğu diyafragmatik kontraktil disfonksiyonun gidişatı bilinmeden kalır. Deneysel araştırmalar, kullanılmayan lokomotor iskelet kası atrofisini, (örneğin arka bacak) uzamış periyod süresince tüm kas fiberlerinin atrofisini göstermiştir. Özellikle yavaş kas fiberleri (örneğin Tip I) bu tip atrofiye daha hassastır (47). Kas zayıflığı spesifik olarak solunum kaslarının güçsüzlüğü yoğun bakım ünitelerinde iyi bilinen bir problemdir. Genellikle kas zayıflığı hastalığın bir sonucudur. Bununla birlikte MV süresince solunumun dinlenmesi solunum kas güçsüzlüğünü geriye döndürmek için uygun olurken, kas zayıflığı MV süresince bir komplikasyon olarak meydana gelebilir, ve ileride kas zayıflığını artırabilir. Bununla birlikte hastalarda MV'nin diyafragma üzerine direk etkilerini göstermek zordur. MV'den ayırma, uzamış MV'den sonra hastaların %20-30 unda majör bir problem olur (4), ve hatta KOAH' lı hastaların %35-67 sinde de ciddi bir problem oluşturur (35). Kas güçsüzlüğünün kanıtı akut solunum yetmezliğinden iyileşen hastalarda rapor edilmiştir (35, 48, 49).

Ventilatöre bağı diyafragma disfonksiyonu (VBDD) spontan olarak solunum kas aktivitesini baskılayan mekanik ventilasyonun destekleyici stratejilerinin neden olduğu solunum kas anormalliği olarak tanımlanır (3). Bu stratejiler genellikle ventilatör desteği alan az yada hiç iş yapmayan hastalarda kullanılan assist-kontrollü destek modlarını içerir. Solunum kasları böylece gerçekte hiçbir nöral uyarı almazlar ve gerçekte kas yükünden kurtulmuş olurlar. Solunum kaslarına minimal yada hiçbir nöral girişin olmadığı durumlarda bir çok değişiklik tanımlanmıştır. İlk olarak makroskopik seviyede kas atrofisi görüldü. Bu kas kütleesindeki ve kas fiberlerinin çapraz bölge alanında global bir azalmayı gösterir. Aynı zamanda Tip I ve Tip II fiberlerinin dönüşümü vardır. İkinci olarak, ultrastruktürel seviyede, myofibriler kayıp, mitokondriyal anormallikler ve vakuol gelişimini içeren değişiklikler gözlemlenir. Üçüncü olarak, oksidatif stres ve kas içindeki proteinlerin yıkımının biyokimyasal kanıtları vardır. Özellikle ubiquitin ve 20S proteasom yolları kontraktıl proteinlerin proteolizisinde rol oynamıştır. Dördüncüsü, genetik seviyede, (en az 354 gen ekspresyonları kontrollü mekanik ventilasyonla (KMV) ilişkilidir). VBDD'nun hayvan modellerinin pek çoğunda (ve diğer kas atrofi durumlarında) kas atrofisi faktor-box gen ekspresyonunun arttığı iyi gösterilmiştir. Sonuç olarak VBDD ilerlerken kas liflerinde önemli bir remodeling gelişir ve bu değişiklikler uzun süre hareketsiz kalan diğer iskelet kasında görülenlere oldukça benzerdir (67).

Mekanik ventilasyonun ilk hayvan modeli diyafragmanın in vitro kontraktıl özellikleri üzerinde 48 saat mekanik ventilasyonun etkileri ve iki periferel kasın üzerine olan etkileri incelenmiştir (68). Bu çalışma soleusun gücü düşük stimülasyon frekanslarında artarken ve ekstensör dijitorum longusun (bir hızlı kas) gücü değişmeden kalırken mekanik ventilasyondan sonra diyafragmatik gücün anestezi olmamış ratlarla kıyaslandığında azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca üç kasın kütlelerinin mekanik ventilasyondan sonra önemli şekilde azaldığı da gösterilmiştir. İlginç olarak kostal diyafragma ve ekstensör dijitorum longusun kütleleri sırasıyla %14 ve %11 azalırken, kurural diyafragma ve soleus kütlelerinin daha çok etkilendiği gösterilmiştir (%20 azaldı). MV süresince diyafragmada elektriksel aktivite yoktur (69, 70). Diyafragmanın ritmik olarak pasif kısalması kas üzerinde negatif bir etkiye sebep olabilir. Çünkü MV ya fiber hasarına ve/veya kas fenotip adaptasyonuna neden olabilir (16). Gerçekte myofibriler hasar 3 günlük kontrollü MV'dan sonra tavşan diyafragmasında gözlemlenirken (71) önceden tanımlandığı gibi ratlarda 18 saatlik MV'nin yaygın bir diyafragma fiber atrofisi ile sonuçlandığı gösterilmiştir (9).

VBDD küçük deney hayvanlarında oldukça hızlı geliştiği görülür. Örneğin, kemirgen ve tavşanlarda seyirme ve tetanik güç üretiminde azalma KMV'nin yalnızca 24 saatinden

sonra görülebilir. Aksine köpek ve maymunlarda benzer disfonksiyonun oluşması için 72 saat gerekmektedir. Bu insanlarda da benzerdir. VBDD'a yenidoğanlar erişkinlerden daha çok eğilimlidirler.

Önemli olarak, pek çok hayvan modellerinde noromüsküler bloker ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanların kendileri kas disfonksiyonu oluşmasına eğilimi artırabilirler ve böylece pek çok çalışmayı güçleştirirler (67).

Anahtar bir klinik soru VBDD'nun gerçekte mekanik ventilasyon alan hastalarda oluşup oluşmadığıdır. VBDD için büyük bir risk olan KMV, mekanik ventilasyon alan hastalarda şimdi nadiren kullanılmaktadır-assiste yada destekleyici ventilasyon daha yaygın kullanılır (72). Bununla birlikte hayvan çalışmalarında ileri sürüldüğü gibi bu modlarda bile VBDD görülebilmektedir.

Klinik olarak, VBDD'ünü ventilatör kas disfonksiyonunun diğer sebeplerinden ayırt etmek zordur. Spesifik olarak, mekanik ventilatör desteği gerektiren hastalar sistemik inflamatuvar cevap sendromu (critical illness nöromyopati), elektrolit dengesizliği, bozulmuş oksijen dağıtımı, solunum kas aşırı yükü/yorgunluğu, ve ilaçlar/toksinler-özellikle steroidler ve nöromusküler ajanlar da görülen genel nöromyopatinin bir parçası olarak solunum kas myopatisini içeren solunum kas disfonksiyonunun pek çok sebebine sahiptirler. Solunum kas disfonksiyonu uzamış mekanik ventilatör desteği gerektiren hem erişkin hemde pediatrik (yenidoğanlar dahil) hastaların çoğunluğunda gösterilebilir. Bununlabirlikte spesifik belirteçler yokluğunda bu disfonksiyonun kesinlikle ne kadarından VBDD'nun sorumlu olduğunu söylemek zordur.

Genelde, solunum fonksiyonunda yeterli iyileşmenin görülmesine rağmen, KMV'nin birkaç gününü gerektiren bir hastada ayrılmada zorluk olduğu zaman VBDD'den şüphelenilmesi gerekir. Mekanik ventilasyon gerektiren hastaların %20 kadarının bu kategori içinde bulunduğu tahmin edilmektedir (67).

8. MEKANİK VENTİLASYONA BAĞLI DİYAFRAGMA DİSFONKSİYONUNUN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

VBDD'i önlemek için pek çok yaklaşım bulunmaktadır, bunlardan en önemlisi spontan eforlara izin verilerek mekanik ventilasyon desteğinin başlangıcından itibaren uygun kas yüklenmesini sağlamaktır (10). Bununla birlikte iki sebepten dolayı bu yapılmasından söylenmesi daha kolaydır. İlk olarak, akut solunum yetmezlikli bir hastada solunumun sürdürülmesinde güvenilir olmayabilir ve böylece makinenin başlangıçta tidal volümü ve uygun solunum frekansını sağlamak için hazırlanması gereklidir. İkinci olarak, solunum

kasları başlangıçta akut olarak aşırı yüklenebilirler ve yorulabilirler. Böylece iyileşmeye izin vermek için zamanın bazı periyotlarında önemli şekilde yükünden kurtulması gerekir. Bununla birlikte bu yükünden kurtulmasının bu seviyesinin muhtemelen ayarlanması gerekecektir. Çünkü yorgunluğun iyileşmesi vuku bulur ve aşırı yükünden kurtulmasından dolayı VBDD için risk artmaya başlar. Solunum kas anormalliklerinin kan belirteçleri ve/veya kas belirteçleri gelecekte ortaya çıkarılabileceğine rağmen bugün klavuzlarda spesifik kas fonksiyon markırları eksiktir. Genelde, KMV yada yüksek seviyeli asiste ventilasyon mümkün olduğunca kısa süre için kullanılması gereklidir (67). VBDD'nun insidansını ve etkisini azaltmak muhtemelen beslenmenin, elektrolitlerin, kardiyak fonksiyonun ve renal fonksiyonun optimize edilmesinin desteklenmesini içerir (3). MV'nin neden olduğu oksidatif stresi kapsayan oksidan ürünlerin potansiyel kaynaklarını tespit etmek önemlidir ve tedavi edici yaklaşımlar MV'nin neden olduğu diyafragmatik kontraktıl disfonksiyonu yavaşlatabilir (25). İlaveten,VBDD'yi tedavi eden farmakolojik ajanlar olabilir. Örneğin antioksidan tedavinin bazı hayvan çalışmalarında VBDD ile ilişkili hücresel ve biyokimyasal değişikliklerin pek çoğunu düzelttiği gösterilmiştir. Hala KMV gerektiren hastalar için, periyodik olarak sinir stimülasyonu teorik bir temeldedir (67). Antioksidanlarla tedavi (vitamin E ve C) edilen cerrahi yoğun bakım hastalarında her zamanki bakımı alan hastalarla kıyaslandığında MV süresinin daha kısa olduğu görülmüştür (73). Yıllardır, ventilatör desteği solunum kaslarının yükünden kurtulması ve istirahati üzerine odaklanılmıştır. Şimdilerde KMV ile uzamış kas yükünden kurtulması ve nöromusküler inaktivitenin VBDD'e neden olabileceğinin farkına varılmıştır. Benzer şekilde ventilatöre bağlı akciğer hasarı (VBAH) pozitif basınçlı ventilasyonda akciğerlerin aşırı gerilmesinin bir sonucudur. VBDD da aşırı ventilatör desteğinin bir sonucu olarak görülür. Aynı zamanda VBAH gibi, VBDD kas hasarının diğer sebepleri arasında yer alır ve onun nisbeten önemini klinik olarak ayırt etmek zor olabilir (67). Hayvan çalışmaları diyafragma fonksiyonunda erken değişikliklerin kısa dönem mekanik ventilasyondan sonra geliştiğini göstermektedir. Bu değişiklikler mekanik ventilasyondan hastaların ayrılmasındaki zorluklara katkıda bulunabilir ve mekanik ventilasyon süresince solunum kas kütesini ve fonksiyonunu korumak için stratejiler geliştirilmelidir. Bunlar ilaç uygulamaları, diyafragmanın çalışmaları, katabolik durumun stabilizasyonu ve farmakoterapiyi içerebilir (16).

9. OKSİDATİF STRES

9.1. Serbest radikallerin etkileri ve oluşan hücresel hasar

Bir serbest radikal, dış yörüngede bir veya daha çok eşlenmemiş elektronlarıyla bir atom veya moleküldür (50). Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller ise oksijenden oluşan radikallerdir. Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler oksijenin kendisi, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikalidir. Bunlardan ilk dördünün çeşitli reaksiyonları ile sonuncusu meydana gelir.

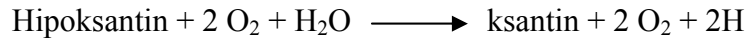
Serbest radikaller oldukça reaktif moleküllerdir. Biyomoleküllerle reaksiyona girerek oluşturdukları bileşikler çoğu kez toksik özellik taşımaktadır. Serbest radikallerin lipitler, proteinler, nükleik asit ve DNA üzerine etkileri vardır. Lipit peroksidasyonu serbest radikaller tarafından başlatılan ve membranda bulunan poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır. Süperoksit radikali, hidroksil radikali, peroksil radikali ve alkoksil radikali, lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerdir. Demir iyonlarının lipid peroksidasyonunda önemli bir rolü vardır. En iyi tanımlanmış serbest radikal etkisi lipitler üzerine olan etkidir. Lipit peroksidasyonu, O_2 , H_2O_2 veya OH tarafından bir PUFA (polidoymamış yağ asidi)'dan allilhidrojen ayrılmasıyla olur. Organik serbest bir radikal (lipid karbon radikali) böylece oluşturulur ve bir konjuge dien oluşumuna yönlendirilebilir. O zaman konjuge diene, bir hidroperoksil radikali oluşturması için moleküler oksijenle reaksiyona girer. Hidroperoksil radikali, PUFA'nın bitişik bir CH_2 grubunun bir metilen karbonundan bir hidrojen atomunu diğer bir lipid hidroperoksit ve lipit radikal oluşturmak için çıkarabilir. Lipit radikal daha sonra zincirleme reaksiyonu tamamlamak için moleküler oksijenle tepkimeye girer (51, 52, 53). Geçiş metal iyonları ile temas daha çok radikal üretir ki bu radikaller takiben diğer zincir reaksiyonlarının başlaması ve çoğalmasına yol açar. Lipit içeren hücre membranları ve organel membranları, hücre yapısı ve fonksiyonu için kritik bileşenlerdir. Çünkü bu membran yapılar lipit peroksidasyon hasarına fazlasıyla hassastırlar (54). Lipit peroksidasyon son ürünü (MDA) ve kısa zincirli akenler gibi aldehitlerdir. Lipit peroksidasyonu membran lipit çift tabakasının yapısal bütünlüğünü bozarak membran permeabilite artışına neden olur. Membran geçişi artışına bağlı olarak iyon transportu bozular. Ayrıca lizozomal permeabilite artışı nedeniyle oluşan hidrolitik enzim salınımı hücre hasarını artırır. Membran lipit peroksidasyon sonucunda membran transport sistemleri ve hücre içi ve dışı iyon dengeleri bozular, hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artar ve buna bağlı olarak

proteazlar aktive olur ayrıca hücre içi organellerde oluşan lipid peroksidasyon litik enzimlerin salgılanmasına bağlı hasarlar gelişir.

9.2. Serbest radikallerin kaynakları ve antioksidanlar

Serbest radikallerin endojen ve eksojen bir kaynağı vardır. Endojen hüresel kaynaklar; mitokondriyal elektron transport zinciri, mikrozomal elektron transport zinciri, oksidan enzimler (ksantin oksidaz, siklooksijenaz), fagositler, epinefrinin ve Fe⁺²'nin hüresel oto-oksidasyonunu kapsar. Eksojen kaynaklar; oksitleyici ilaçlar (CC4-karbontetraklorür, asetaminofen), sigara içmeyi, radyasyonu ve glutatyon oksitleyici maddeleri içerir (55). Normal hüresel metabolizma, serbest radikallerin üretimine öncülük edebilir. Enzimatik kataliz, mitokondriyal elektron transport zinciri ve otooksidasyon; serbest radikal ara ürünlerini artırabilir (56).

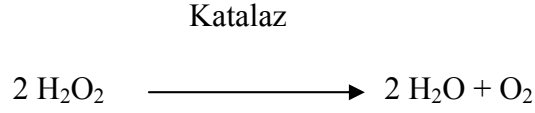
Mitokondriyal solunum önemli ölçüde artırıldığında serbest radikal üretimi artar. Hipokside olduğu gibi terminal sitokromlar oldukça azaldığında, mitokondriyal elektron transport zinciri tarafından süperoksit radikal üretimi arttırılır. Sitoplazmik bir enzim olan ksantin oksidaz , pürin metabolizması esnasında O₂ indirgenmesi yoluyla süperoksit radikal üretimine neden olabilir.



Ksantin oksidaz normal dokularda bulunan ksantin dehidrogenaz (tip D) gibi sentezlenir. Ksantin dehidrogenaz hipoksantin, ksantin ve ürik aside dönüşümü esnasında NAD'yi indirger (57). İskemi esnasında oksijen kullanılabilirliğinin sınırlı olması nedeniyle ATP üretimi azalır (58). Membran iyon gradiyentinin bozulması sonucu Ca⁺² iyon akımı meydana gelir. Bu iyon akımı sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunun artmasına yol açar ki, bu konsantrasyon artışı ksantin dehidrogenazı ksantin oksidaza dönüştürme yeteneği olan proteazları aktive eder (59). Serbest radikallere karşı vücutta “antioksidanlar” olarak isimlendirilen savunma sistemleri bulunmaktadır. Bir antioksidan, “oksitleyici substrata kıyasla daha düşük konsantrasyonda bulunarak substratın oksidasyonunu önleyen veya geciktiren herhangi bir madde” olarak tanımlanabilir (60). Yapısal proteinler, hücre zarları, enzimler, lipitler ve DNA bütünüyle, oksitlenebilir substratlar olarak sınıflandırılır. Bu nedenle antioksidanlar, reaktif oksijen ara ürünlerinin sebep olduğu hasarı hafifletmede önemli bir rol oynar.

İyi bilinen biyolojik antioksidanlar; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz, katalaz, alfa tokoferol (vitamin E), glutatyon, askorbik asit (vitamin C), seruloplazmin ve

triptofandır. Bu antioksidanların çeşitli etki mekanizmaları vardır. Antioksidanlar; metal iyonlarını bağlayarak, peroksitleri nonradikal bileşiklere parçalayarak, başlatıcı radikalleri ortadan kaldırarak zincir reaksiyonu başlamasını önleyerek ve/veya zincir reaksiyonlarını kırarak görev yaparlar. Katalaz O₂ ve H₂O sağlamak için H₂O₂'in parçalanmasını katalizler (50).



Süperoksit dismutaz (SOD) süperoksit radikalini dismutasyona uğratarak detoksifiye eder. Organizmada substrat olarak serbest radikal kullanan tek enzim SOD'dir. SOD'nin Cu-Zn ve Mn kapsayan iki ayrı izoenzimi bulunmaktadır. Cu ve Zn içeren tipi sitozolde, Mn içeren tipi ise mitokondride yerleşim gösterir. Oksijenin suya indirgenmesi sırasında radikal oluşumunu önler. Hücre içinde mitokondride doğal olarak bulunan bir enzim olup bu enzimin aktivitesi; yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır ve doku PO₂ artışı ile artar. Enzimin fizyolojik fonksiyonu; oksijen kullanan hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Bu etkisini süperoksit radikallerini daha az reaktif olan hidroksi peroksit formuna çevirerek gerçekleştirir. Böylece hücresel bölmelerdeki süperoksit düzeylerini kontrol ederek önemli bir savunma sağlar Normal metabolizma esnasında hücreler tarafından yüksek miktarda süperoksit üretimi olmasına rağmen SOD sayesinde intraselüler süperoksit düzeyleri düşük tutulur (61).

9.3. Mekanik ventilasyonun neden olduğu oksidatif hasar

Mekanik ventilasyon hem diyafragmatik atrofiye hemde kontraktıl disfonksiyonuna katkıda bulunan diyafragmatik oksidatif stresle ilişkilidir. Bununla birlikte MV süresince diyafragmada oksidan üretiminden sorumlu yollar bilinmeden kalır. MV'nun neden olduğu diyafragmatik kontraktıl disfonksiyon ve solunum kas zayıflığı zor ayrıl maya önemli bir katkı sağlar. Oksidatif stres MV'nun neden olduğu diyafragmatik disfonksiyona katkıda bulunan anahtar bir mekanizmadır ve yapılan bir çalışmada yalnızca 6 saatlik MV'i takiben diyafragmada lipit peroksidasyonu ve protein oksidasyonunun artmış seviyeleri tespit edilmiştir (11, 12). Diyafragmada MV'nin neden olduğu oksidatif stresin fizyolojik önemi antioksidan infüzyonunun son zamanlarda yapılan deneylerde gösterilmesi ile doğrulanmıştır. Ratlarda KMV süresince bir antioksidan olan Trolox uygulanması diyafragmada MV'nin neden olduğu hem kontraktıl disfonksiyonu hemde kas proteolizisi önlediği gösterilmiştir (15). Diyafragmada oksidatif hasar birkaç mekanizma ile

diyafragmatik kontraktil fonksiyonu bozabilir. Bunlar 1) Okside olmuş proteinler proteasome proteolitik sistem tarafından hedeflenebilir, böylece diyafragmatik atrofi hızlanabilir (42, 43). 2) Oksidatif stres eksitasyon –kontraksiyon çiftini içeren kas proteinlerine hasar verebilir, böylece diyafragmatik güç üretimi azalabilir (44, 46, 62, 63). 3) KMV süresince protein oksidasyonu moleküler ağırlığı yaklaşık 200 kD, 128 kD, 85 kD, ve 40 kD olan çözünemeyen proteinlerde gözlemlendi. Bu bulgular aktin (40 kD) ve /veya myozinin (200 kD) KMV süresince oksidatif değişikliklere maruz kalabileceğini göstermektedir (25, 27).

Aynı zamanda NADPH oksidaz elektron vericisi olarak NADH yada NADPH'ı kullanarak superokside oksijenin bir elektron indirgenmesini katalize edebilir (64). Üstelik calcium-activated neutral proteases'inde (calpain) artışlar ksantin oksidaz aktivitesini artırabilir, ki bu durum aşırı superoksit oluşumu ile sonuçlanır (65). Üstelik immobilizasyonun uzamış periyodu süresince iskelet kas atrofisi reaktif demirin serbest formunda bir artışla ilişkilidir (66). Serbest demir yüksek derecede reaktif hidroksil radikal üretmek için superoksit ve hidrojen peroksit ile reaksiyona girebilir (65). Sonuç olarak, NO NOS enzimi yoluyla üretilebilir (25).

10. TEOFİLİN

10.1. Etki Mekanizması

Teofilinin bronkodilatör ilaç olarak etkisi, beta-agonist ilaçlarınkine göre zayıftır. Onlara göre bir üstünlüğü, teofilinin bronkodilatör etkisine karşı bronşiyal astımlı hastalarda uzun süre kullanma sonucu tolerans gelişmemesidir. Teofilinin antiastmatik etkisinde, zayıf bronkodilatör etkisi yanında belirgin antiinflamatuvar etkisinde rol oynar. Bu etki bakımından teofilin astımın fizyopatolojisinde kritik role sahip olan eozinofillerin antijenle reaksiyona girmesi sonucu hava yolu mukozasına infiltrasyonunu hastalarda azaltır. Onların apoptozunu artırarak yıkımını hızlandırır. Eozinofillerin proinflamatuvar ve epiteli yıkıcı salgılarını azaltır. Lokal T lenfosit sayısını düşürür ve fonksiyonunu baskılar. Antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un üretimini artırır ve onun aracılığı ile proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, interferon-gama, tümör nekroz faktörü-alfa, IL-5 ve IL-6 gibi) üretimini baskılar. Ayrıca teofilin mast hücrelerinin bütün tiplerinden ve bu arada hava yolu mukozasındaki mast hücrelerinden antijen-antikor birleşmesi sonucu histamin, lökotrienler ve diğer bronkokonstriktör otakoidlerin salıverilmesini inhibe eder. Teofilinin bronş düz kaslarını gevşetmesinin mekanizması tam olarak belli değildir.

Eskiden, bu ilacın düz kas hücrelerinde, siklik nükleotitleri (c AMP ve c GMP) yıkan fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek, beta-mimetik ilaçların başka bir yoldan yaptığı gibi, hücrede c AMP ve c GMP düzeyini yükseltmek suretiyle gevşeme yaptığı ve proinflamatuvar hücreleri bu şekilde inhibe ettiği ileri sürülmüştür. Siklik nükleotid fosfodiesterazın (PDE'nin), tercih ettiği substratın türüne ve selektif inhibitörlerine ve aktivatörlerine göre ayırt edilen en az 6 izoenzimi vardır. Teofilin, bronş düz kaslarının egemen izoenzimi olan PDE 3'ü inflamatuvar hücrelerin egemen izoenzimi olan PDE 4'ü inhibe eder. Bu enzimlerin astımlı hastalarda hava yolu mukozasında ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bronkodilatör ve antiinflamatuvar etkinliğinde esas olarak bu izoenzimlerin inhibisyonu rol oynar. Enzim inhibisyonu sonucu düz kas hücrelerinde biriken c AMP membrandaki Ca^{+2} ile aktive edilen K^{+} kanallarının açılmasını artırarak bronş düz kasını gevşetir. Ancak tedavi dozlarında vücut dokularında oluşan serbest teofilin konsantrasyonunda, enzimin yeterli derecede inhibe edilmesi ve teofilinin bronkodilatör etkinliğinden sadece bu olayın sorumlu olması olanaklı görünmemekte ise de PDE 4 izoenziminin farklı 4 gen ürünü (alt-tipi) olması bunlardan birinin teofiline duyarlı olabileceğini düşündürmektedir. Selektif yeni PDE inhibitörlerinin (ikinci kuşak teofilinlerin) belirgin emetik yan tesir yapmadan terapötik etki oluşturma potansiyeline sahip oldukları bulunmuştur.

Bronş düz kasları ve diğer birçok hücre türünde bulunan membranal adenosin reseptörleri, teofiline ve diğer metilksantinlere fazla duyarlıdır ve teofilinin vücut sıvılarında oluşan konsantrasyonları ile antagonize edilir. Adenosin, dokularda oluşan ve astımın patogenezeine kısıtlı bir derecede ve sekonder nitelikte katkıda bulunan bir otakoiddir. Teofilin, adenosin A1 ve A2 reseptörlerini non-selektif bir şekilde bloke eder. Teofilinin bronkodilatör etkisinin oluşmasında adenosin varsayımı geçerli gözükmemekte ise de böbrekteki zayıf diüretik etkisi adenosin reseptörlerinin blokajına bağlıdır.

Teofilin ve diğer metilksantinler; adrenal salıverilmesini stimüle ederler; adrenal ve noradrenalinin non-nöronal uptake'ini (uptake 2) inhibe ederler. Ayrıca prostaglandin biyosentez inhibitörlerini potansiyalize ederler.

Yukarıdaki açıklamalara göre teofilinin bronkodilatör ve antiinflamatuvar etkilerinin hücresel temeli aydınlatılmamıştır. Birden fazla mekanizma rol oynayabilir.

Teofilin, çizgili kas membranının muhtemelen adenosin reseptörlerini bloke etmek suretiyle, kasın stimülasyonu sırasında hücre içine transvers tübüllerdeki kalsiyum kanallarından tetikleyici Ca^{+2} girişini artırır; böylece kas kontraktilesini artırır. Bu temel

etkisiyle teofilin, diyafragmanın kontraktilesini artırabilir ve onun yorgunluğunu giderebilir.

Farmakokinetik özellikleri: Teofilinin terapötik indeksi düşüktür ve eliminasyon hızı bireyler arasında değişkenlik gösterir. Teofilin suda az çözünen bir bileşiktir. Teofilinin büyük kısmı karaciğerde başta CYP1A2 olmak üzere mikrozomal enzimler tarafından metabolize edilmek suretiyle inaktive edilir. Başlıca metabolitleri metilürük asit ve 3-metilksantindir. Absorbe edilen dozun %10 kadarı böbreklerden itrah edilir. Terapötik indeksinin düşük olması nedeniyle doz ayarlanmasında plazmadaki düzeyinin izlenmesi önemlidir. Teofilinin optimal terapötik plazma konsantrasyonu 10 ve 20 mikrogram/ml arasındadır. Son incelemelere göre teofilinin 6-10 mikrogram/ml'lik plazma düzeyinde optimal antiinflamatuvar etki sağladığı bulunmuştur. Yan tesirlerin 15 mikrogram/ml düzeyinin üstünde belirdiği ve tehlikeli yan tesirlerin ve teofiline bağlı ölümün, genellikle 40 mikrogram/ml'in üstündeki plazma konsantrasyonlarında görüldüğü bildirilmiştir (74). Eritromisin, siprofloksasin, allopurinol ya da oral kontraseptifler enzim inhibisyonu yaparak teofilinin plazma konsantrasyonunu artırır; karbamazepin, fenitoin ve rifampisin gibi ilaçlar enzim indüksiyonu yaparak teofilin konsantrasyonunu azaltırlar.

Teofilin ve diğer metilksantinler bronş düz kasları dışında, diğer düz kaslarda da gevşeme yapabilirler; fakat beyin damarlarında vazokonstriksiyon yaparlar. Teofilin santral sinir sistemini stimüle eder; ancak bu etkisi diğer bir metilksantin türevi ilaç olan kafeininki kadar güçlü değildir. Teofilin obstrüktif uyku apnesinin tedavisinde kullanılır; apne sayısını azaltır; ancak uykuyu bozar.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında 1 saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmini dakika hacmini ve gaz değiş tokuşunu artırarak klinik düzelmeye yapması nedeniyle kullanılabilir. Dispneyi azaltabilir; bunda diyafragmanın kasılmasını güçlendirerek yorulmasını önlemesinin ve solunum merkezini stimüle ederek solunum depresyonunu azaltmasının katkısı olabilir. Hava yolunda mukosilyer transportu stimüle eder. Teofilin kalpte pozitif inotrop ve pozitif kronotrop etki yapar; bu etkiler endojen adenosinin etkisini antagonize etmesine ve hücrede c AMP düzeyini ve Ca^{+2} girişini artırmasına bağlıdır; bradiaritmilerin tedavisinde kullanılabilir. Böbrek proksimal tubuluslarında Na^{+} reabsorpsiyonunu azaltır; zayıf diüretik etkisi vardır. Kafein kadar olmasa bile, teofilin mide asit salgısını artırabilir. Çizgili kas hücrelerinde sarkoplazmik retikulumdaki depodan Ca^{+2} salıverilmesini artırır; kasılmayı güçlendirir ve invitro deneylerde kullanılan yüksek konsantrasyonda kafein ve teofilin kontraktür oluşturur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, diyafragmanın kasılmasını güçlendirerek dispneyi azalttığı ileri sürülmüştür (74,75).

10.2. Yan etkileri

Teofilinin en sık görülen yan tesiri bulantı ve kusmadır. Ayrıca başağrısı, sinirlilik, uykusuzluk ve baş dönmesi yapabilir. Aşırı dozda veya intravenöz enjeksiyonla hızlı verildiğinde aritmi, postüral hipotansiyon, ajitasyon ve konvülsiyon yapar ve ölüme neden olabilir. Teofilinin şiddetli kusma ve hematemeze neden olabildiği bildirilmiştir (74).

10.3. Metilksantinler ve Solunum Kasları

Metilksantinler ve özellikle kafeinin iskelet kas kontraktilesini artırdığı bilinir. Son zamanlarda teofilinin hem izole kas örneklerinde hem de hayvanlarda ve insanlarda solunum kasının diyafragmatik kontraktileteyi düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca teofilinin profilaktik olarak verildiği zaman diyafragma güçsüzlüğünü önlediği ve diyafragmatik yorgunluğu geriye döndürdüğü gösterilmiştir. Son zamanlardaki kanıtlar teofilinin kronik hipoksili (PaO_2 57 ± 8 mmHg) ve karbondioksit retansiyonuna sahip ($PaCO_2$ 53 ± 3 mmHg) KOAH'lı hastalarda diyafragmatik fonksiyonu düzelttiği belirtilmiştir. Bu veriler güçlü bir şekilde solunum kas gücünü artıran ve diyafragmatik güçsüzlüğün başlangıcını önleyen teofilinin kronik hava yolu obstrüksiyonu olan hastaların tedavisinde oldukça yararlı bir ajan olabilir (76).

Geleneksel olarak , teofilin havayolu obstrüksiyonun tedavisinde önemli bir rol oynar, çünkü bronş düz kasları üzerinde gevşetici etkisi vardır (77). Metilksantinlerin genel olarak reversibl hava yolu obstrüksiyonlu hastalarda önemli derecede bronkodilatasyona sebep olmasına rağmen (78) son zamanlarda yapılan çalışmalar bu etkinin büyüklüğünü araştırmıştır (79, 80). Çünkü bunların hava yolu obstrüksiyonlu hastaların pek çoğuna yararlı katkılarının çok az şüphesi vardır. Böylece bu klinik ilerleme, solunum kaslarının kontraktilesinde iyileşme gibi bronkodilatasyondan başka mekanizmaların sebep olduğu varsayılmıştır. Böylesi mekanizmalar özellikle solunum yetmezliğinin potansiyel bir sebebi olarak solunum kas güçsüzlüğünün öneminin son zamanlarda anlaşılmasıyla desteklenmiştir (81, 82).

11. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi şartlarında, Deneysel Hayvanları Etik Kurulunun 10/02/2006 tarih ve 01 sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunarak yapıldı.

Hayvanlar ve deneysel plan

Deneysel hayvanı olarak, biyomedikal araştırmalarda kullanılan başlıca tür olması, boyutlarının küçüklüğü ve bakımının kolaylığı nedeniyle rat tercih edildi. Bu amaçla, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkez (SÜDAM)'inde, SÜDAM tarafından hazırlanmış standart rat pellet yemi ve çeşme suyu ile ad libitum beslenen 30 adet, ortalama ağırlıkları 315-375 gr. olan sağlıklı 4 aylık erkek Sprague-Dawley ratlar (Resim 8) rastgele olarak seçildi.



Resim 8: Sprague-Dawley rat

Bu deneylere başlamadan önce ratlar 3 hafta süresince 12 saatlik sikluslarla karanlık ışıkta tutuldular. Ratlar 3 gruba ayrılarak çalışıldı:

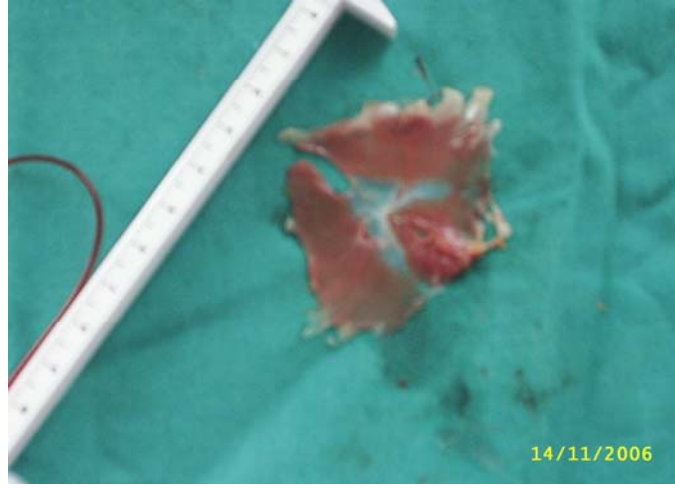
Grup 1: Akut olarak anestezi edilen kontrol grubu (n=10).

Grup 2: Steril şartlarda intraperitoneal anestezi uygulandıktan sonra trakeostomi açılıp 24 saat süresince monitörize edilerek MV'e bağlandı ve %0,9 'luk serum fizyolojik infüzyonu (2 ml/kg/saat) uygulandı (n= 10).

Grup 3: Steril şartlarda intraperitoneal anestezi uygulandıktan sonra trakeostomi açılıp 24 saat boyunca monitörize edilerek MV'e bağlandı ve teofilin infüzyonu yapıldı (15 mg/kg akut olarak ve 0.05 mg/kg/saat idame) (n=10).

Kontrol hayvanların protokolu

Bu hayvanlar çalışmadan önce mekanik olarak ventile edilmedi yada uzun süre anesteziye maruz kalmadılar. Kontrol gurubundaki hayvanlar tartıldıktan sonra intraperitoneal olarak sodyum pentobarbital (50 mg/kg vücut ağırlığı) uygulandı. Cerrahi düzeyde anestezi gerçekleştirildikten sonra önce kan örnekleri alındı ve ardından akciğer ve diyafragma hızlı bir şekilde çıkarıldı. Diyafragmanın ağırlığı hassas tartıda tartıldı. Diyafragmanın en büyük çapı ve membranöz kısmın en büyük çapı ölçüldü (Resim 9) ve ventral kostal bölgeden segmentler oksidatif hasarın analizi için -80 C'ye konuldu. Kalan parçasıda histopatolojik değerlendirme için %10'luk formol içinde saklandı.



Resim 9: Diyafragmanın çaplarının ölçümü

Mekanik ventilasyon protokolu

Sepsis diyafragmatik kontraktıl disfonksiyonla ilişkili olduğu için dikkatli bir şekilde aseptik teknikler tüm cerrahi işlemler süresince takip edildi. MV için rastgele seçilen hayvanlar tartıldıktan sonra intraperitoneal sodyum pentobarbital (50 mg/kg vucüt ağırlığı) uygulandı. Cerrahi düzeyde anestezi sağlandıktan sonra hayvanlara trakeostomi açıldı ve bir volüm kontrollü küçük hayvan ventilatörü (SAR-830) kullanılarak mekanik ventilasyon uygulandı. (Resim 10)



Resim 10: Grup 2 ve grup 3 MV uygulanması.

KMV yoluyla tam olarak diyafragmatik inaktivasyon gelişti. Tidal volüm 1 ml/100 gr vucüt ağırlığı, solunum hızı 80/dk'da ayarlandı. Bu solunum hızı istirahattaki erişkin ratların solunum sıklığını taklit etmek için seçilmiştir. İlave olarak pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP) 1 cm H₂O işlem boyunca kullanıldı. Bir arteryel katater kan basıncını sürekli ölçmek için karotid artere yerleştirildi. Bir venöz katater, isotonik salin infüzyonu uygulamak için femoral venin epigastrik dalına yerleştirildi. Anestezi, sodyum pentobarbitalin (10 mg/kg /vücut ağırlığı) lüzumu halinde uygulanması ile MV periyodunda tam olarak sağlandı. Ratlar oda havasında solunum yaptılar. Biz sürekli bazı metodlarla bizim hayvanlarda anestezinin seviyesini monitorize ettik ve kaydettik. (kalp hızı, kan basıncı, korneal göz kapağı refleksleri) Vucut ısısı bir recirculating heating blanket kullanarak 37 C'de sürdürüldü. İlave olarak kalp hızı ve kalbin elektriksel aktivitesi iğne elektrotlar subkutan olarak yerleştirilerek bir EKG aracılığıyla monitorize edildi. Vücut sıvı homeostazisi 2 ml/kg/saat IV elektrolit solüsyonu uygulanması ile sürdürüldü. MV süresince sürekli bakım, idrar çıkışının takibi, havayolu mukusunun çıkarılması, gözlerin yağlanması, hayvanın döndürülmesi ve bacakların pasif hareketlerini içerir. Bu bakım saatlik aralıklarla uygulandı. MV tamamlandığında ratın vücut ağırlığı yeniden tartıldı. Diyafragmanın ağırlığı hassas tartıda tartıldı. Diyafragmanın en büyük çapı ve membranöz kısmın en büyük çapı ölçüldü. Kostal diyafragmanın segmentleri çıkarıldı ve hızlı bir şekilde -80 C'de oksidatif hasarın analizini daha sonra yapılmak üzere saklandı. Bir parçasıda histopatolojik inceleme için %10'luk formol içinde saklandı.

Deneyin sonunda deney hayvanlarından NO, SOD, MDA, XO plazma seviyelerini ölçmek için kan örneği EDTA'lı tüplere alındı. 10 dk 3000 devirde santrifüj edildi.

Plazması ependorflara konularak -80 C'de saklandı. Aynı zamanda bronş lavajı alındı (açılan trakeostomiden 2 cc % 0.9'luk serum fizyolojik verilerek yaklaşık 1,5 cc BL alındı). Ardından dekapitasyon işlemi gerçekleştirildi. Batın cerrahi olarak açılarak diyafragma çıkarıldı ve önce makroskopik olarak anormallik olup olmadığı (renk değişikliği, kalınlaşma, hemoraji) gözden geçirildikten sonra bir parçası NO, SOD, MDA, XO doku seviyelerini ölçmek için ependorfa konularak -80 C'de saklandı. Bir kısımda % 10'luk formol içine konularak patoloji laboratuvarına gönderilerek en az 1 gün bekletildi.

Histopatolojik Değerlendirme:

Kostal diyafragmadan 1 cm boyunda 0.5 cm eninde olacak şekilde örnekler alındı. Bu örnekler ototeknikon cihazında takip edilerek parafin blok içine gömüldü. Mikrotom aracılığı ile 5 mikronluk kesitler alındı ve bu kesitler rutin hemotoksilen eozin ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi.

Yapılan histopatolojik incelemede diyafragma kas liflerindeki atrofi, nötrofil infiltrasyonu, fibrozis ve yağlanma incelendi.%0-33 arası hafif (+), %34-66 arası orta(++), %67'den fazlası ağır (+++) olarak skorlandı. Akciğerlerde atelettazi, kompensatris amfizem, kanama, mononükleer hücre infiltrasyonu ve konjesyon açısından değerlendirildi. Her bir bulgu için aynı skora işleme yapıldı (83, 84).

Biyokimyasal Değerlendirme

Doku, kan ve BL örnekleri alınırken ve alındıktan sonraki aşamalarda; Ocakci, Kanter ve ark. (85, 86) deneysel çalışmalarda uygulamakta oldukları deney hayvanı çalışmaları standardizasyonuna özen gösterilerek preanalitik hatalardan kaçınıldı. Bu amaçla; antikoagülanlı kan numuneleri alınır alınmaz ılımlı bir hızla alt-üst edilip ve santrifüj ile plazma eldesi, BL örneklerinin vorteksleme-santrifügasyon-homojenizasyon işlemleri ile homojen BL eldesi, dokular alınır alınmaz dokunun çevre doku ve artefaktlarından mekanik arındırma ve soğuk serum fizyolojik uygulaması ile temiz ve yeterli doku miktarının sağlanması gibi uygulamalarla sağlandı. Plazma, BL ve doku örnekleri; süratle kapaklı plastik eppendorf tüplere aktarıldı ve takiben -80° C'ye konularak analiz zamanına kadar saklandı. Bu uygulamalarla, biyokimyasal analizlere uygun numune sağlanması optimize edildi.

Tüm analizler 30 gün içinde çalışıldı. Kan ve doku örneklerinde malondialdehit (MDA), superoksit dismutaz(SOD), ksantin oksidaz (XO) nitrik oksit (NO) düzeyleri ve BL örneklerinde ise MDA ve NO düzeyleri analiz edildi.

Malondialdehit (MDA) analizi

Malondialdehit (MDA) analizi sıcakta TBA ile MDA reaksiyonu prensibine dayanan Hammouda ve ark. (131) tiobarbitürik asit (TBA) yöntemiyle çalışıldı. Asit ortamda tiobarbitürik asit ile 90 °C'de reaksiyona giren MDA, pembe renkli bir kromojen oluşturmaktadır. Kromojenin renk şiddeti ortamdaki MDA ile orantılı olup spektrofotometrede 532 nm dalga boyunda köre karşı okundu. Sonuçlar TBA-MDA kompleksinin ekstinksiyon katsayısından yararlanılarak hesaplandı. MDA seviyeleri; diyafram için nmol/gr yaş doku, plazma ve BL için nmol /L olarak saptandı.

XO analizi

Ksantin oksidaz aktivitesi Prajda ve ark. (88) yöntemine göre çalışıldı. Bu uygulamada XO aktivitesi; numunede bulunduğu farzedilen XO'ın ortamdaki ksantinden ürik asit oluşturması esasına dayanır. Oluşan ürik asit miktarı, %100'lük TCA solüsyonunun eklenmesi ile sabitlenir. Spektrofotometrede 293 nm dalga boyunda absorbans değeri ölçülür. Böylece 30 dakika içerisinde üretilen ürik asit miktarı belirlenir ve XO aktivitesi U/mL olarak hesaplanır. XO seviyeleri; diyafram için U/gr protein, plazma ve BL için U/mL olarak saptandı.

NO analizi

Vücutta endojen olarak üretilen nitrik oksitin vücut sıvılarındaki konsantrasyonu, çalışmalarda nitrit ve nitrat olarak ifade edilmektedir (89). Çünkü nitrik oksit, üretildiği bölgede saniyeler içinde okside olarak önce nitrite (NO_2^-) daha sonra da nitrata (NO_3^-) dönüşmektedir. Bununla beraber proteinden zengin solüsyonlarda ve vücut sıvılarında spesifik olmayan reaksiyonlar meydana gelebileceğinden dolayı Griess reaksiyonu ile ölçümlerde bazı sıkıntılar yaşanabilmektedir. Bu nedenle nonspesifik reaksiyonların önüne geçebilmek amacıyla numuneler önce deproteinize edilip daha sonra total nitrit (nitrit ve nitrat) seviyeleri ölçüldü. NO analizi Griess reaksiyonu ile belirlenir (90). Total nitrit (nitrit + nitrat) konsantrasyonu nitrat/nitrit kolorimetrik kit yöntemine (91) göre değerlendirilerek

reaksiyon sonu oluşan rengin spektrofotometrik olarak 540 nm dalga boyunda okunması ile sonuçlar diyafram dokusu için $\mu\text{M}/\text{gr}$ protein, plasma ve BL için $\mu\text{M}/\text{L}$ olarak saptandı.

SOD analizi

Total (Cu-Zn ve Mn) SOD aktivitesi ölçümleri Sun ve ark. (92) yöntemine uygun olarak Durak ve ark (93) modifikasyonuna göre gerçekleştirildi. Bu yöntemde SOD aktivitesi, ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksit nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgemesi esasına dayanır. Oluşan süperoksit radikalleri NBT'yi indirgeyerek renkli formazon oluşturur ve 560 nm dalga boyunda maksimum absorban verir. Enzim olmadığı ortamda bu indirgenme meydana gelip mavi-mor renk oluşmaktadır. Fakat ortamda SOD olduğunda NBT indirgenemeyip mavi-mor renk oluşmadığı durumda ise, enzim miktar ve aktivitesine bağlı olarak açık renk oluşmaktadır. Enzim bulunmayan kör değeri ile enzim bulunan numune absorban değerleri hesaba katılarak enzimin % inhibisyonu hesaplandı. NBT redüksiyonunu % 50 oranında inhibe eden enzim aktivitesi bir SOD ünitesi olarak kabul edilerek ve sonuçlar; diyafram dokusu için U/mg protein, plasma ve BL için U/mL olarak belirlendi.

İstatistiksel değerlendirme

Gruplardan elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. SPSS (11,0 for windos) programı ile istatistiksel değerlendirmeleri yapıldı. Tüm veriler ortalama \pm SD olarak belirtildi. Gruplar arası biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arası histopatolojik olarak diyafragma atrofisinin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

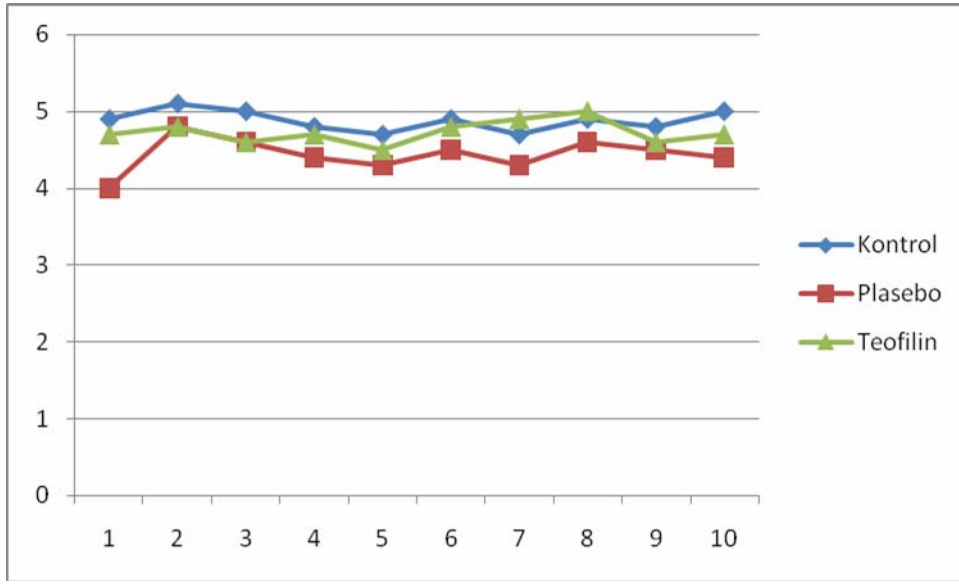
12. BULGULAR

Hiçbir hayvan enfeksiyon yüzünden çalışmadan çıkarılmadı. Kanın mikroskopik muayenesinde bakteri gözlenmedi ve postmortem periton kavitesi ve akciğerlerin visuel incelenmesinde anormallik tespit edilmemesi ile bu durum desteklendi. Bu bulgular aseptik cerrahi tekniklerin enfeksiyonu önlemede başarılı olduğunu gösterdi. Ayrıca MV'deki hayvanlar araştırma süresince ateşsizdi. Her iki deneysel grupta 24 saat MV uygulaması sonrasında ratların başlangıç ve son vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p>0.05$). Bu sonuçlar ratlara uyguladığımız sıvı ve beslemenin yeterli olduğunu gösterdi (Tablo 1). Bizim MV protokolümüzün homeostazisi sürdürmede başarılı olup olmadığını tespit etmek için biz arteriyel kan basıncını MV'nin ilk saati içinde ve MV'nin son saati süresince ölçtük. Bizim verilerimiz yeterli arteriyel kan basıncının MV süresince sürdürüldüğünü göstermiştir. Sistolik kan basıncı 95-115 mmHg aralığında tutulmuştur. Kalp hızı MV protokolü süresince fizyolojik aralık içinde sürdürüldü.

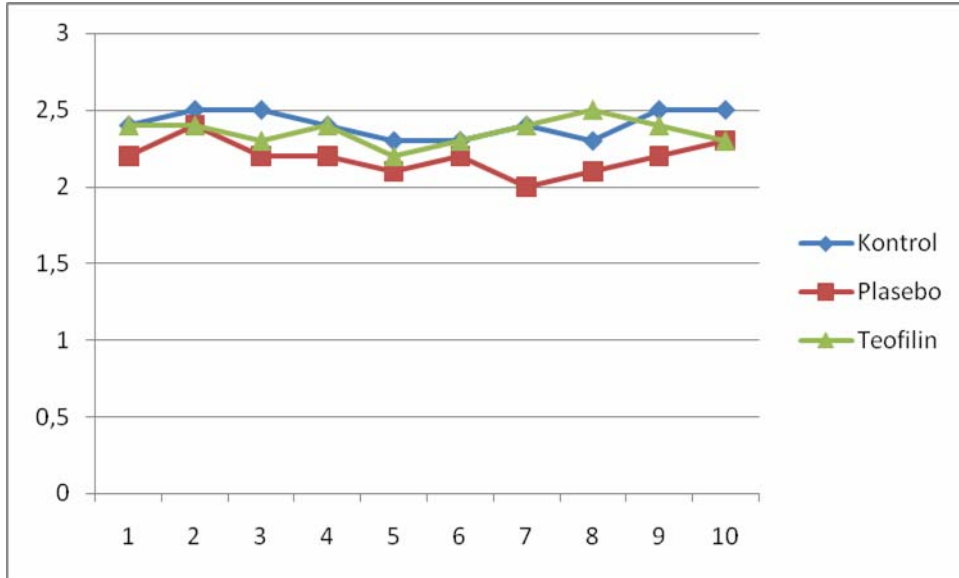
Her üç gurubun diyafragma ağırlığı, diyafragma büyük çapı (Resim 11) diyafragma membranöz kısmın büyük çapı (Resim 12) ve diyafragma ağırlığının vücut ağırlığına oranı karşılaştırıldığında diyafragma büyük çap, membranöz kısım büyük çap grup 1 ile grup 2 ve grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Buna göre MV'nin ratların diyafragma çaplarında ve membranöz kısım büyük çaplarında azalmaya neden olduğu, teofilin uygulamasının diyafragma ve membranöz kısımdaki çaplarda artmaya neden olduğu gösterilmiştir ($p<0.01$, $p<0.01$). (Tablo 1) (Şekil 1, 2).

Tablo 1: Üç gurubun genel özellikleri.

	Grup 1: Kontrol	Grup 2: Plasebo	Grup 3: Teofilin
Vücut ağırlığı	374,0 ± 12,04	346,0 ± 18,5	340,4 ± 14,8
Diyafragma ağırlığı	122,20 ± 1,92	116,50 ± 4,71	119,90 ± 3,03
Diyafragma büyük çap	4,90 ± 0,15	4,44 ± 0,21	4,73 ± 0,14
Membranöz kısım büyük çap	2,42 ± 0,08	2,19 ± 0,11	2,36 ± 0,08
DY/VA	0,34 ± 0,00	0,33 ± 0,01	0,34 ± 0,01



Şekil 1: Her üç gruptaki diafragma büyük çapa göre ratların dağılımı



Şekil 2: Her üç grubun membranöz çap ölçümüne göre dağılımı

Üç gruptaki ratlarda histopatolojik inceleme için diyafragma hemotoksilen eozilen ile boyandı. Buna göre grup 1’de diyafragmada makroskopik olarak kalınlaşma ve mikroskopik olarak atrofi gözlemlenmedi. Tamamen normaldi. (resim 13) Plasebo olarak SF uygulanan grup 2’deki ratların tümünde 24 saat uygulanan MV’e bağlı olarak makroskopik olarak belirgin kalınlaşma ve mikroskopik olarak üç pozitif atrofi gözlemlendi.

Kas lifleri arasındaki mesafelerin arttığı ve kas lifleri çaplarının değişkenlik gösterdiği görülüyor. (resim 14).

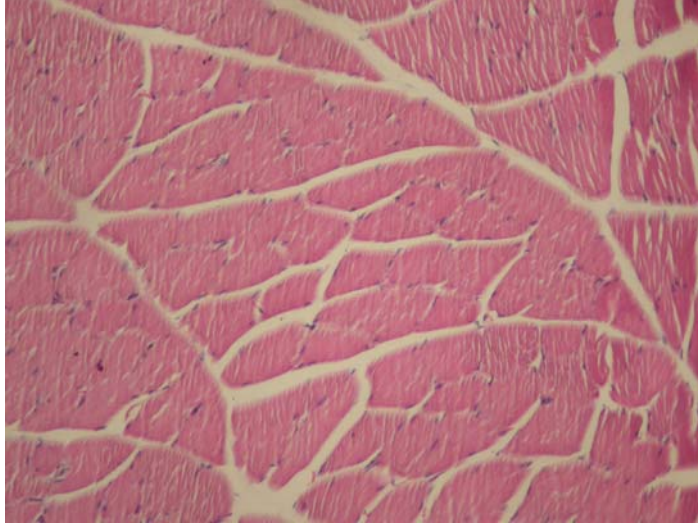
Teofilin infüzyonu uygulanan 3. grupta ise 24 saatlik MV uygulanmasından sonra bir hayvanda hiç atrofi gözlenmedi tamamen normaldi. Sekiz hayvanda bir pozitif (kas lifleri arasındaki mesafenin minimal arttığı ve çaplarının birbirine benzediği görülüyor. (Resim 15), bir hayvanda ise iki pozitif atrofi (kas lifleri arasındaki mesafelerin orta derecede arttığı ve kas lifleri çaplarındada orta derecede benzerlik görülüyor) (Resim 16) gözlendi.



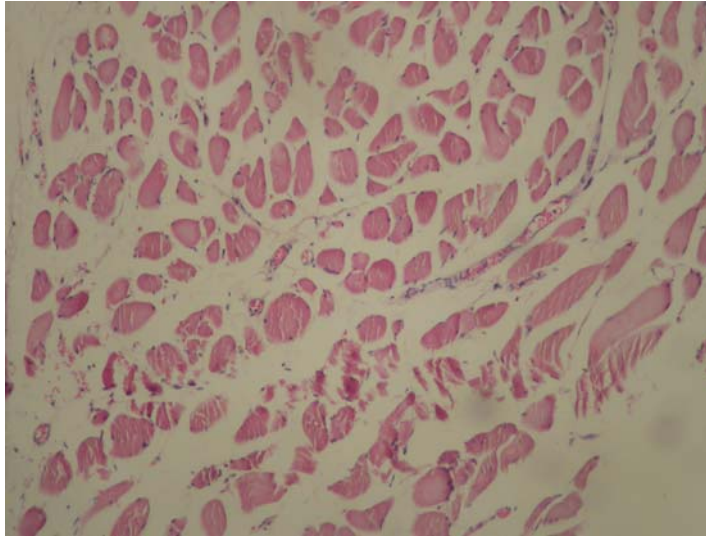
Resim 11: Diyafragmanın çaplarının ölçümü



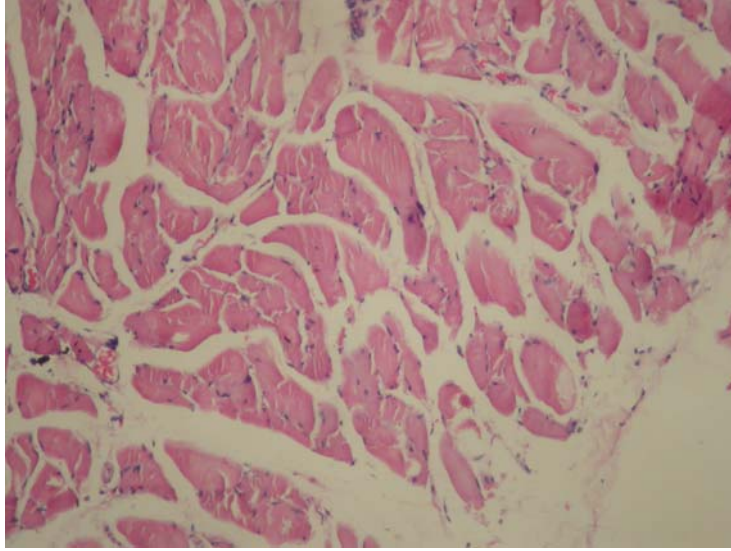
Resim 12: Membranöz kısım çapları



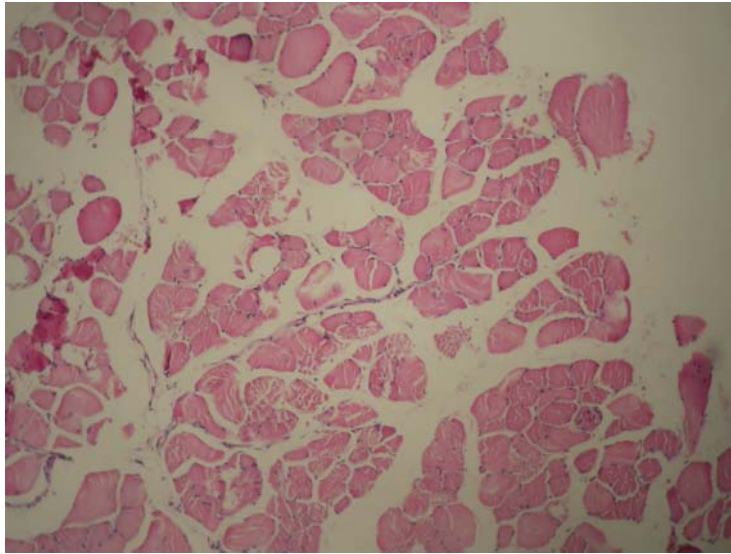
Resim 13: Nomal histopatolojik diyafragma (HE, 10x10)



Resim 14: Grup 2 diyafragmada +++ atrofi (HE, 10x10)



Resim 15: Grup 3'te diyafragmada + atrofi (HE, 10x10)



Resim 16: Grup 3'te diyafragmada ++ atrofi. (HE, 10x10)

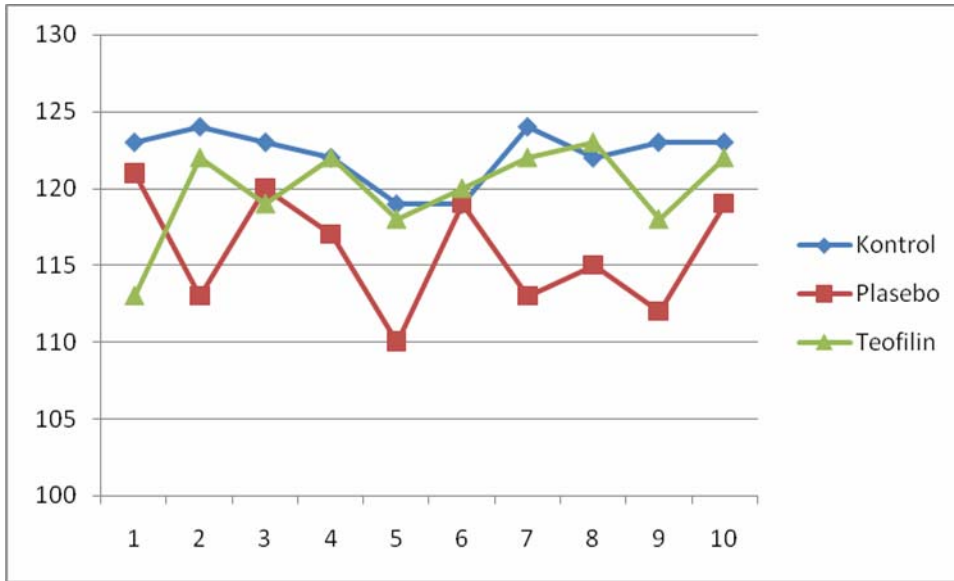
Bu verilere göre atrofi ve makroskopik olarak kalınlaşma açısından 3 grup arasında istatistiksel anlamlılık mevcut olup MV'nun ratların diyafragmalarında belirgin atrofiye neden olduğu ve teofilin infüzyonunun bu atrofiyi önlediği gösterilmiştir ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Histopatolojik olarak diyafragma bulguları (nötrofil infiltrasyonu, fibrozis,

yağlanma) açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 2). Kontrol grubundaki hayvanların diyafragmalarının histopatolojisi tamamen normaldi.

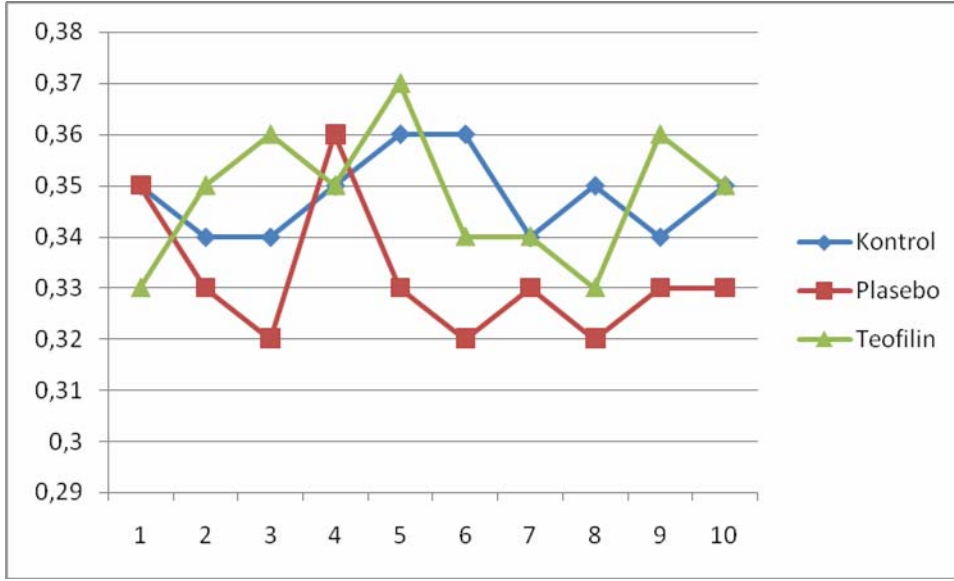
Tablo 2: Gruplar arasındaki diyafragmanın histopatolojik bulguları.

Diyafragma	Plasebo Grup 2 n=10				Teofilin Grup 3 n=10			
	0	+	++	+++	0	+	++	+++
Arofi	-	-	-	10	1	8	1	-
Nötrofil infiltrasyonu	-	-	-	-	-	-	-	-
Fibrozis	-	-	-	-	-	-	-	-
yağlanma	8	2	-	-	9	1	-	-

Diyafragma ağırlığı vücut ağırlığına oranlandığında grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu ($p=0.05$) (Tablo 1) (Şekil 3, 4).



Şekil 3: Her üç gruptaki ratların diyafragma ağırlığına göre dağılımı.



Şekil 4: Her üç gruptaki ratların diyafragma ağırlığının vücut ağırlığına oranının dağılımı.

Plasebo ile teofilin gurubundaki ratların akciğerleri histopatolojik olarak incelendiğinde kompansatris amfizem, atelektazi, MNH infiltrasyonu, konjesyon ve kanama açısından herhangi bir farklılık yoktu (Tablo 3). Kontrol grubundaki hayvanların akciğerlerinin histopatolojik incelemesi tamamen normaldi.

Tablo 3: Gruplar arasındaki akciğerlerin histopatolojik bulguları.

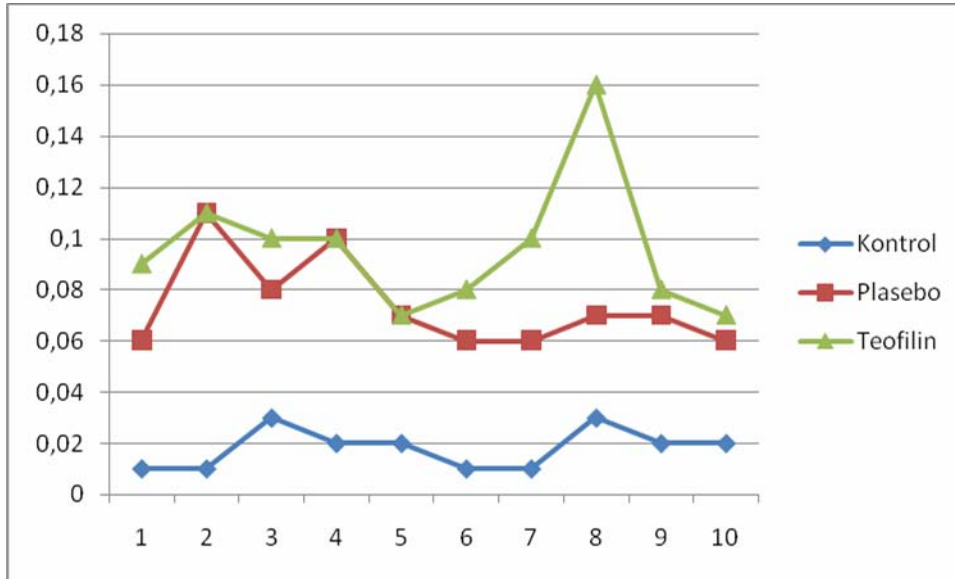
Akciğer	Plasebo Grup 2 n=10				Teofilin Grup 3 n=10			
	0	+	++	+++	0	+	++	+++
Kompansatris amfizem	-	5	5	-	-	7	3	-
atelektazi	1	9	-	-	5	4	1	-
MNH infiltrasyonu	4	4	2	-	3	5	2	-
konjesyon	2	6	2	-	2	6	2	-
kanama	6	4	-	-	6	3	1	-

Grup 1 ve grup 2 arasında, plazma NO ve diyafragma MDA açısından anlamlı farklılık mevcut değildi. ($p > 0.05$). Fakat plazma MDA, plazma SOD, plazma XO, diyafragma SOD, diyafragma NO, diyafragma XO açısından anlamlı farklılık mevcuttu. ($p < 0.05$) Kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında plasebo uygulanan grupta MV'e bağlı olarak

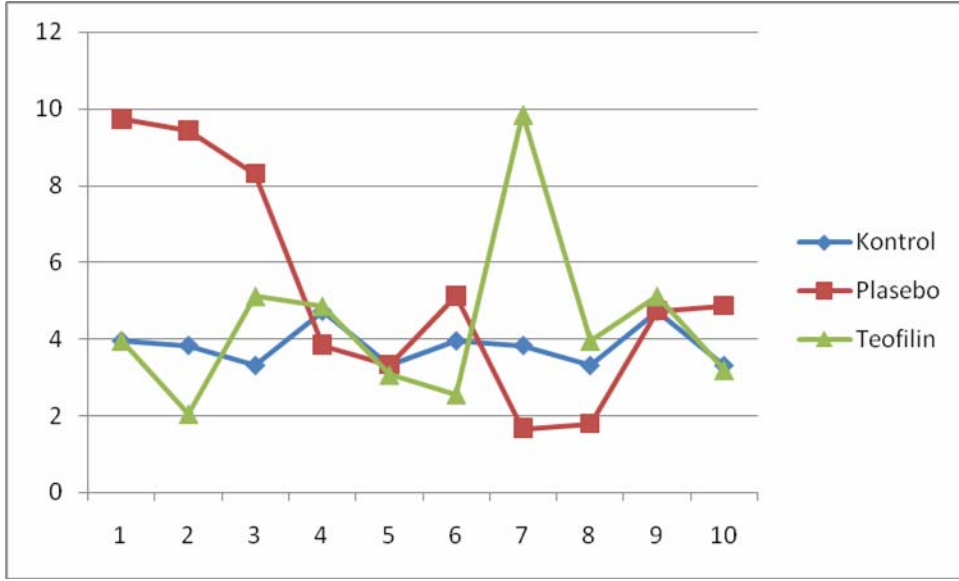
plazma MDA, SOD, XO ve diyafragma SOD, NO, XO açısından anlamlı artış bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4 , 5) (Şekil 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

Tablo 4: Gruplar arasındaki diyafragmanın biyokimyasal bulguları.

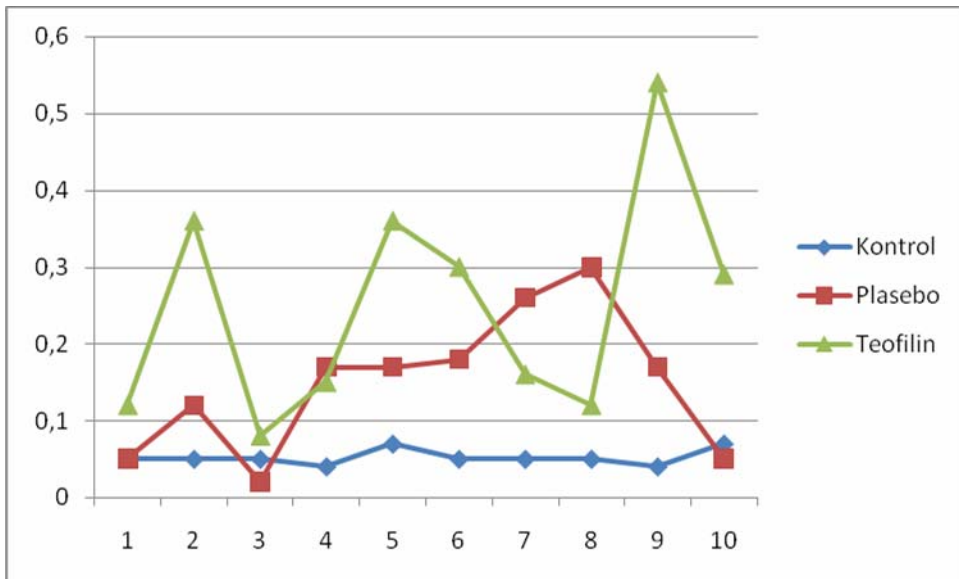
Diyafragma	Kontrol	Plasebo	Teofilin
SOD	$0,01 \pm 0,009$	$0,074 \pm 0,017$	$0,096 \pm 0,026$
MDA	$3,83 \pm 0,54$	$5,78 \pm 3,86$	$4,37 \pm 2,19$
NO	$0,052 \pm 0,010$	$0,14 \pm 0,09$	$0,24 \pm 0,14$
XO	$0,61 \pm 0,46$	$1,76 \pm 0,98$	$1,37 \pm 0,52$



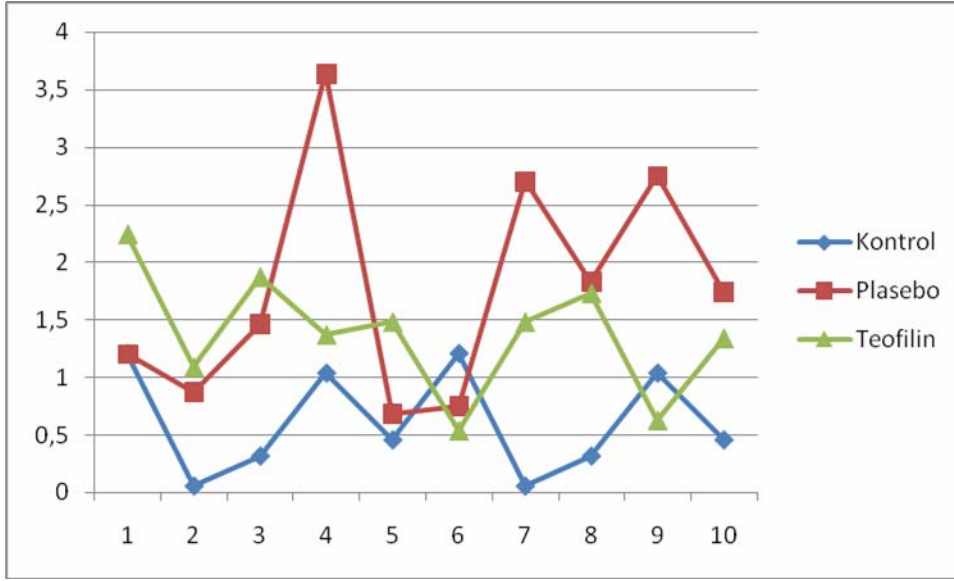
Şekil 5: Diyafragma SOD düzeyleri



Şekil 6: Diafragma MDA düzeyleri



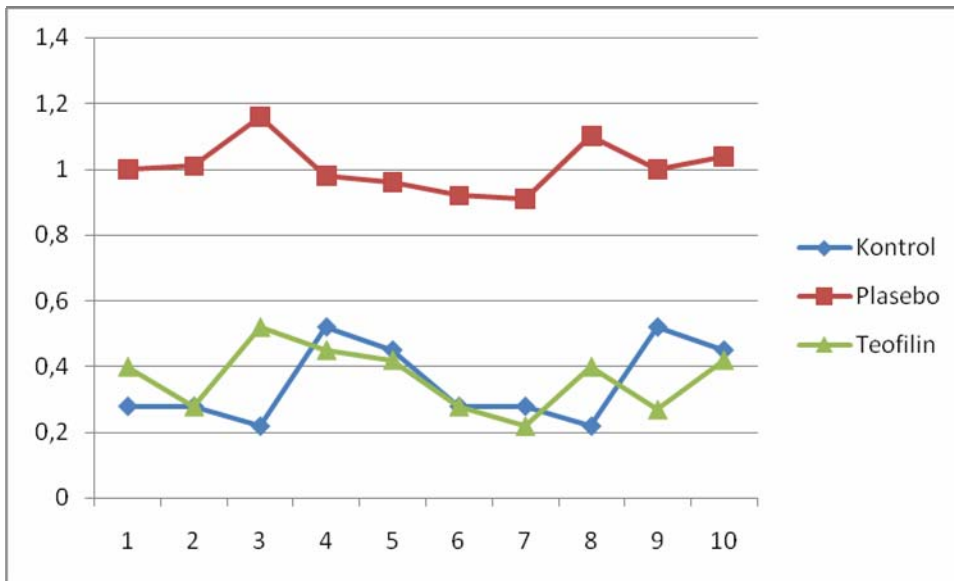
Şekil 7: Diyafragma NO düzeyleri



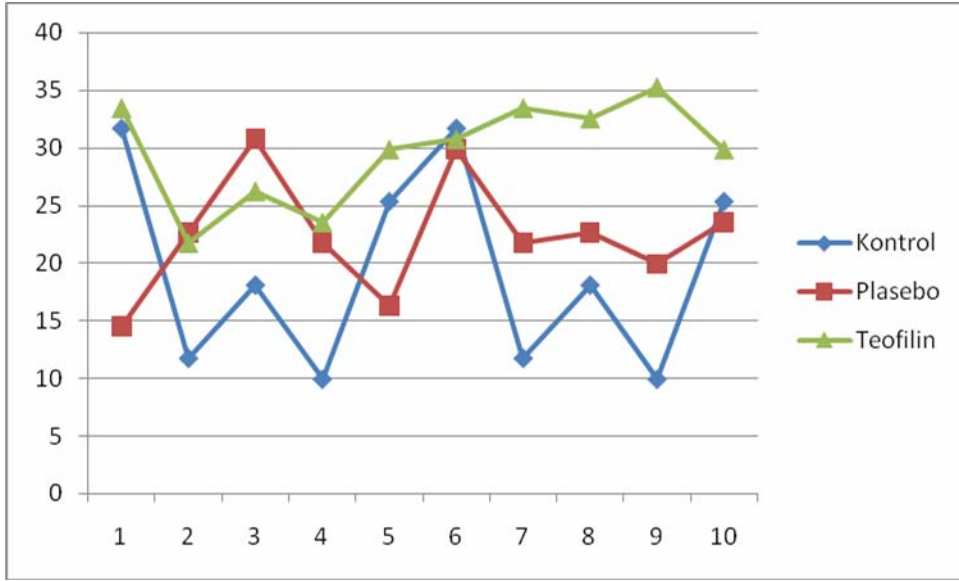
Şekil 8: Diyafragma XO değerleri

Tablo 5: Gruplar arasında plazmanın biyokimyasal bulguları.

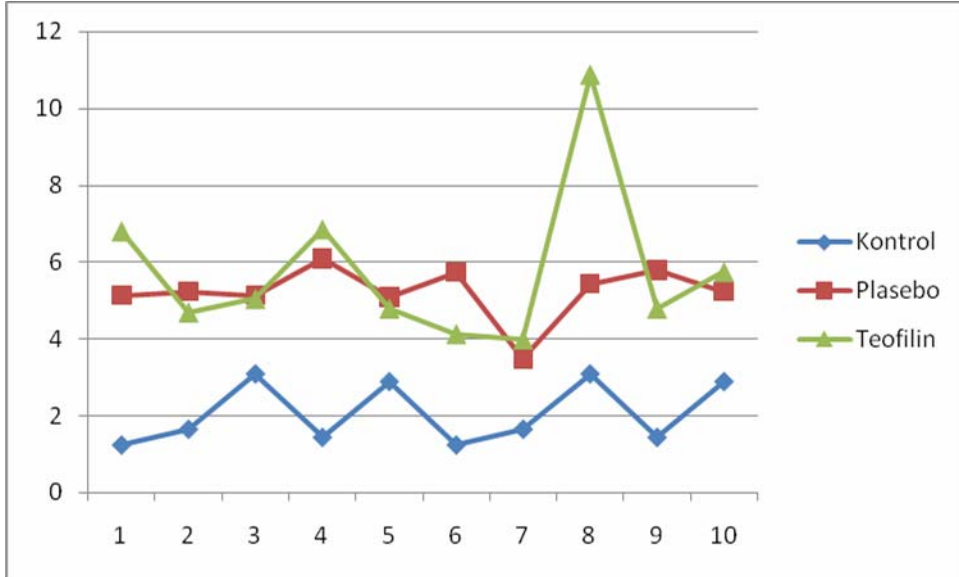
Plazma	Kontrol	Plasebo	Teofilin
SOD	2,06 ± 0,81	5,24 ± 0,70	5,76 ± 2,05
MDA	0,35 ± 0,12	1,09 ± 0,18	0,36 ± 0,96
NO	19,34 ± 8,62	22,32 ± 5,09	29,65 ± 4,50
XO	7,76 ± 1,29	14,04 ± 1,40	12,42 ± 1,44



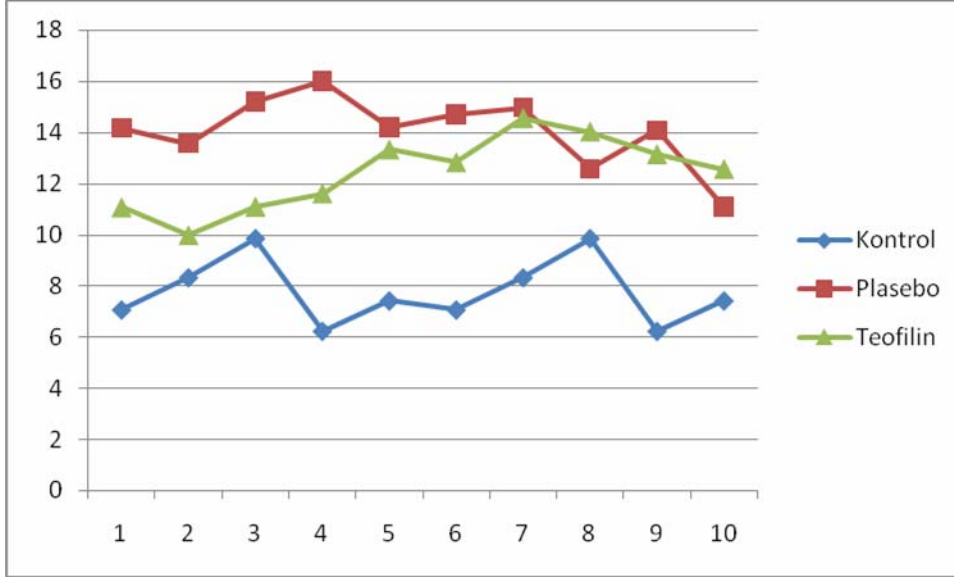
Şekil 9: Plasma MDA düzeylerine göre dağılımı



Şekil 10: Plasma NO düzeyleri



Şekil 11: Plasma SOD düzeylerine göre dağılımı



Şekil 12: Plasma XO değerleri

Grup 2 ve grup 3 arasında BL, MDA ve NO açısından anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0.05$) (Tablo 6)

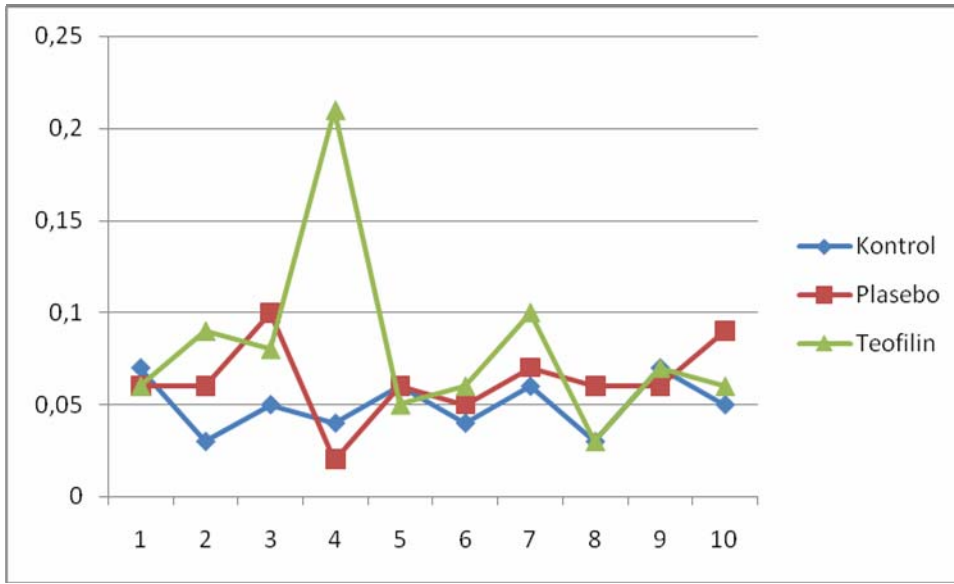
Tablo 6: Grup 2 ve grup 3 arasındaki BAL 'daki biyokimyasal bulgular.

BL	Plasebo	Teofilin
MDA	$0,71 \pm 0,44$	$0,44 \pm 0,185$
NO	$9,40 \pm 3,95$	$12,6 \pm 4,50$

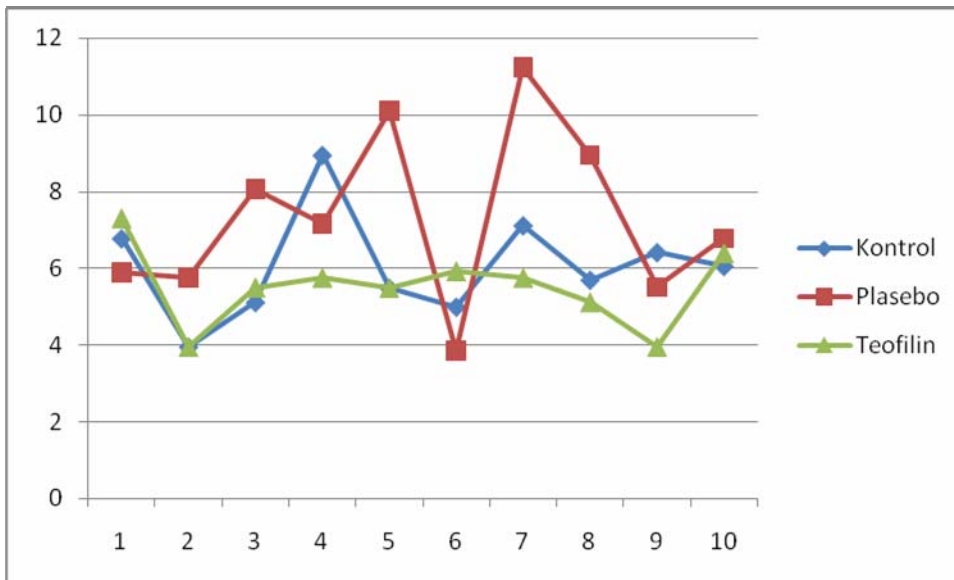
Akciğer dokusunda oksidatif stresin değerlendirilmesinde plasebo ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sadece XO plasebo grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı. ($p<0,05$) Kontrol ve teofilin grubu karşılaştırıldığında ise akciğer dokusunda sadece NO düzeylerinde kontrol grubuna göre teofilin grubunda anlamlı artış vardı. Antioksidan enzim olan SOD ise kontrol grubu ile kıyaslandığında teofilin grubunda anlamlı azalma gözlemlenmiştir. ($p<0.05$) MV uygulanan ratlarda teofilinin etkisi araştırıldığında ise akciğer dokusundaki MDA ve XO düzeylerinde anlamlı azalma gözlemlenmiştir. (Tablo 7) (şekil 13, 14, 15, 16).

Tablo 7: Gruplar arasında akciğerin biyokimyasal bulguları

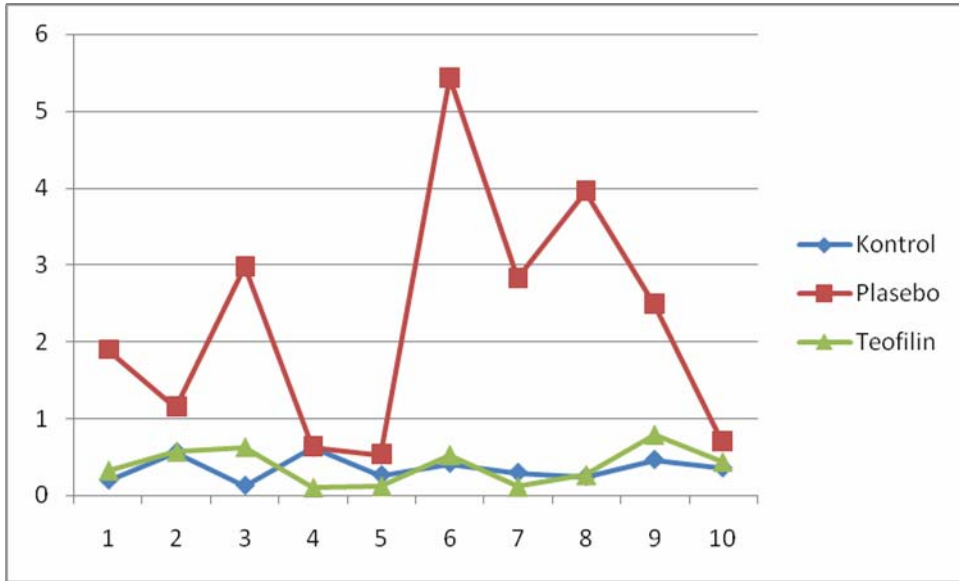
Akciğer	Kontrol	Plasebo	Teofilin
SOD	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.021	0.08 ± 0.04
MDA	6.06 ± 1.37	7,32 ± 2,27	5,51 ± 1,01
NO	0.21 ± 0.05	0.28 ± 0.11	0,36 ± 0, 13
XO	0.36 ± 1.16	2,26 ± 1,61	0,39 ± 0,23



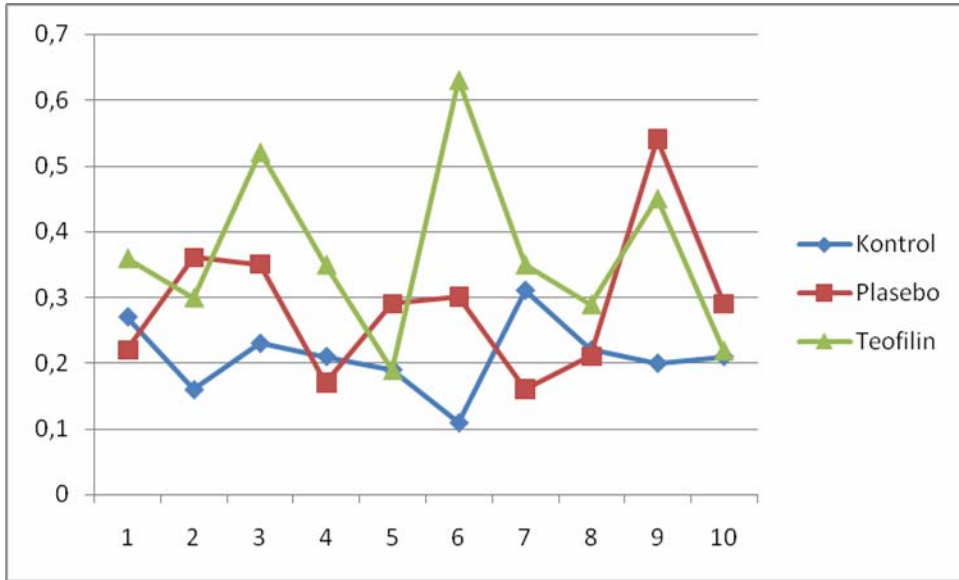
Şekil 13: Akciğer dokusunda SOD aktivitesi



Şekil 14: Akciğer dokusu MDA düzeyleri



Şekil 15: Akciğer dokusu XO düzeyleri



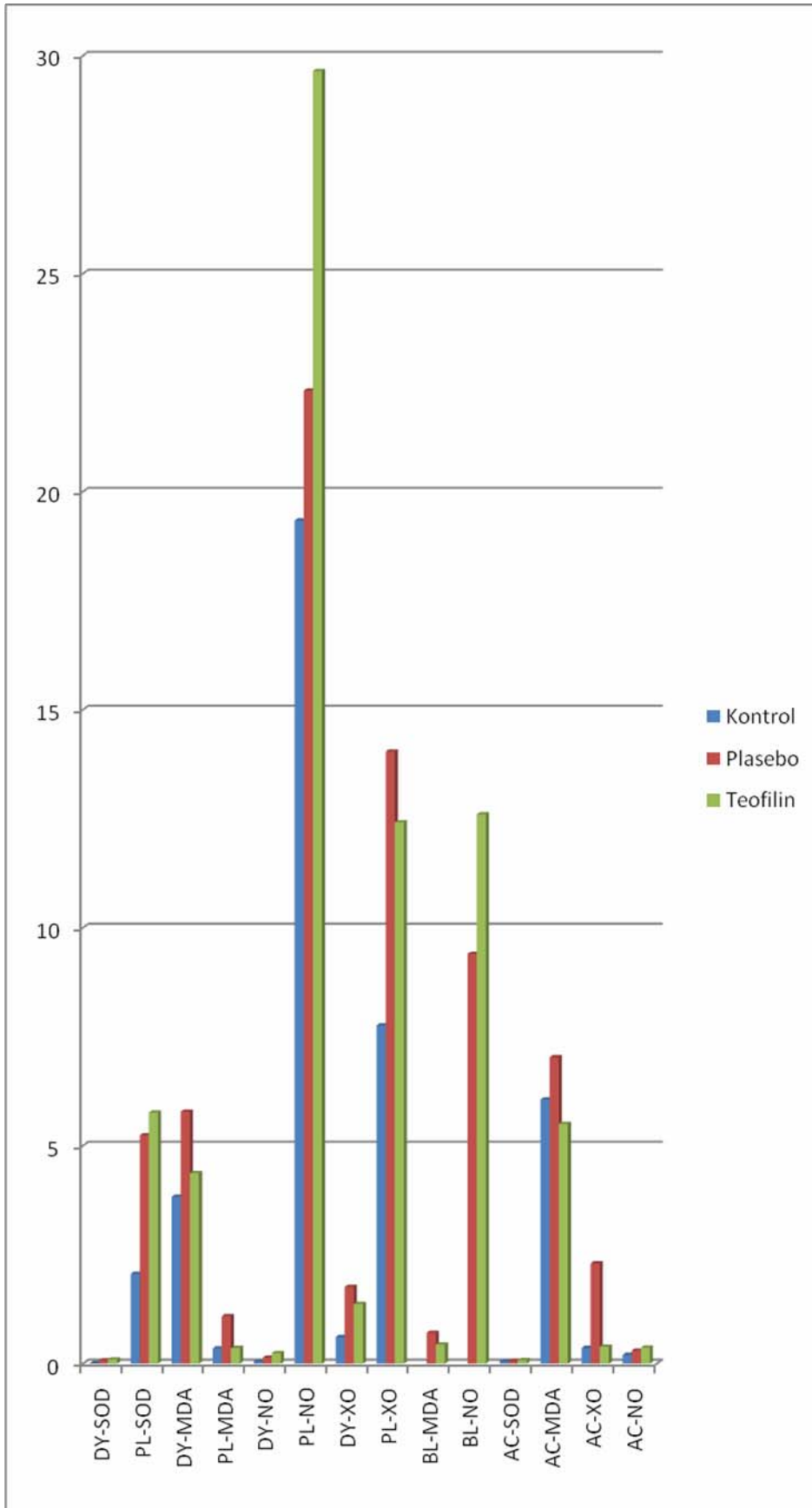
Şekil 16: Akciğer dokusu NO düzeyleri

Grup 2 ve grup 3 arasında, plazma MDA ve XO kıyaslandığında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.0001$, $p < 0.05$) (Tablo 5). Serbest radikal aktivitesinin göstergesi olan MDA ve XO'da anlamlı derecede plasebo uygulanan grupta artış gösterildi (Tablo 5). Fakat

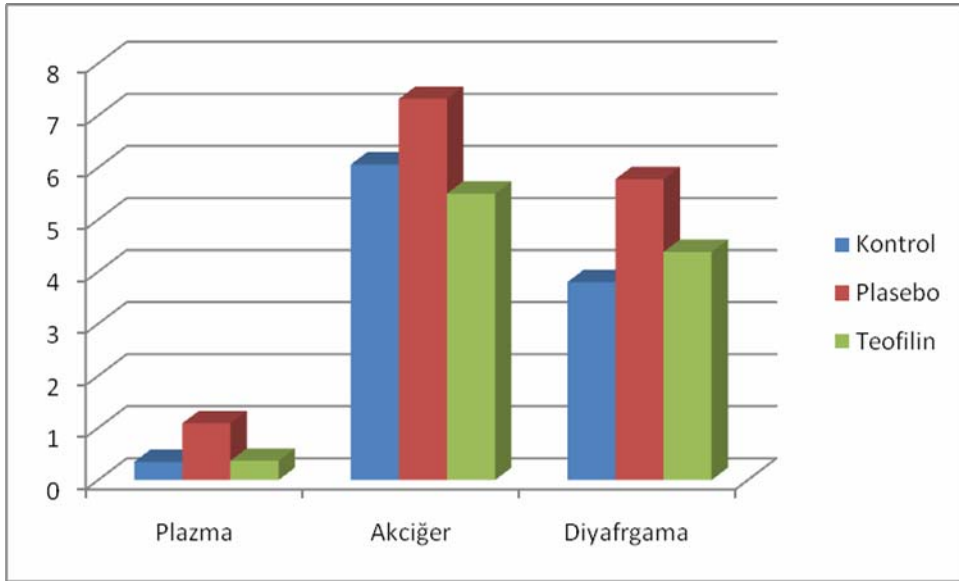
serbest oksijen radikal aktivitesinin diğerk bir göstergesi olan NO grup 2 ve grup 3 arasında grup 2'ye göre anlamlı farklılık vardı. ($p<0.01$) Antioksidan aktivitenin göstergesi olan SOD sadece diyaframadaki aktivitesi grup 3'te grup 2'ye göre anlamlı olarak artmıştı ($p<0.05$) (Tablo 4).

BL'da ölçülen MDA ve NO, diyafragma MDA ve plazma SOD açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4, tablo 5, tablo 6).

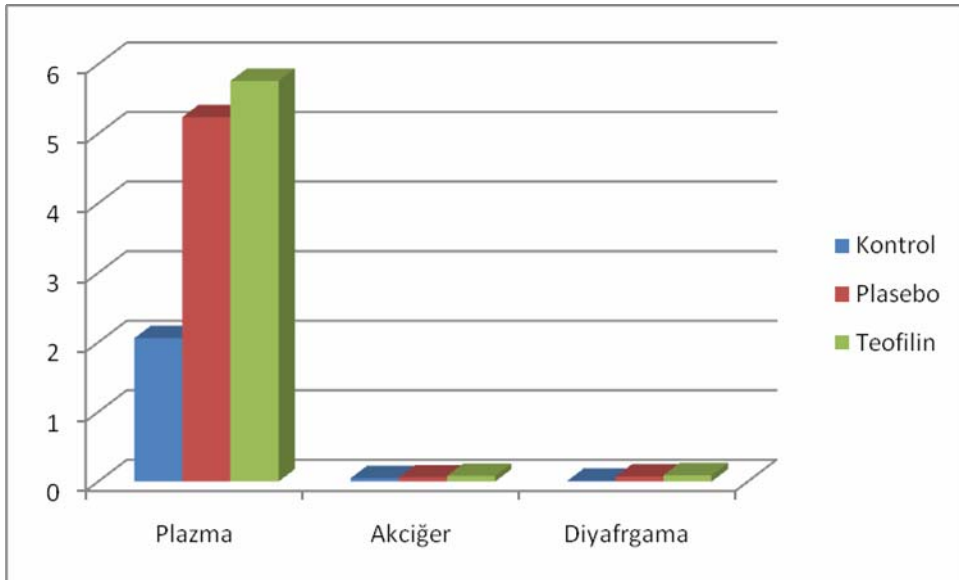
Her üç grupta diyafragma, BL, akciğerk ve plazma SOD, MDA, NO ve XO ortalama düzeyleri görölmekte. (şekil 17, 18, 19, 20, 21).



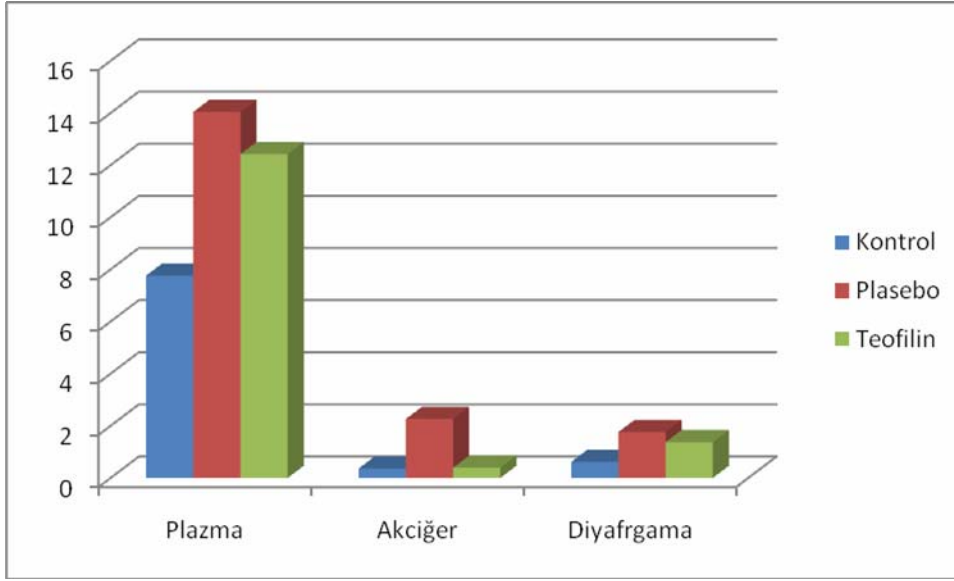
Şekil 17: Her üç grupta diyafragma, BL, akciğer ve plazma SOD, MDA, NO ve XO ortalama düzeyleri



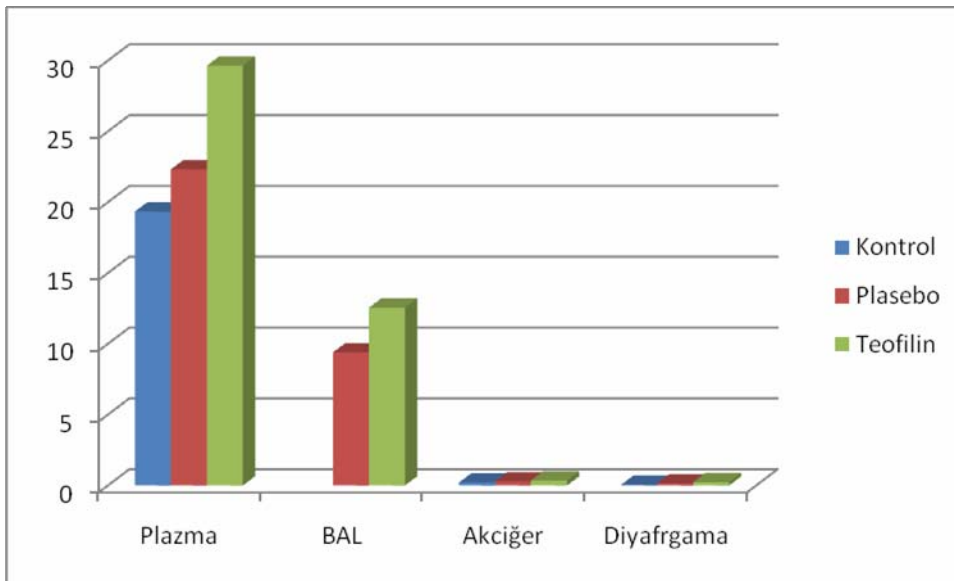
Şekil 18: Her üç grubun plazma, akciğer ve diyafragma ortalama MDA değerleri



Şekil 19: Her üç grubun plazma, akciğer ve diyafragma ortalama SOD değerleri



Şekil 20: Her üç grubun plazma, akciğer ve diyafragma ortalama XO değerleri



Şekil 21: Her üç grubun plazma, akciğer ve diyafragma ortalama NO değerleri

13. TARTIŞMA VE SONUÇ

Literatürde sadece birkaç çalışma MV sonrasında solunum kaslarının disfonksiyonunu araştırmıştır (9, 11, 68). Bunun önlenmesinde de başta teofilin olmak üzere antioksidanlar kullanılmıştır. Bizim çalışmamız deneysel bir çalışma olup 24 saatlik MV uygulanan ratlarda diyafragma disfonksiyonunda serbest oksijen radikallerinde artma gözlenmiş olup teofilin uygulanması sonrasında diyafragma disfonksiyonunda önemli derecede azalma gösterilmiştir. Bu bakımdan, Le Bourdelles ve ark. 48 saatlik MV'nin rat diyafragmasında hem atrofi hemde kontraktıl özellikleri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada isometrik güç üretiminde, diyafragma kütlesinde ve protein içeriğinde önemli bir azalma bildirmişlerdir (68). Shanely ve ark. (11) yaptıkları bir çalışmada kısa dönem KMV'nin hızla diyafragma atrofisine neden olduğunu açık bir şekilde göstermişlerdir. Gerçekte, 18 saatlik MV'nin diyafragma protein içeriğinde ve kütlesinde önemli bir azalmaya neden olduğunu ve tüm 4 tip diyafragmatik MAZ (myozin ağır zincir) tiplerinin çapraz bölge alanlarında bir azalma ile sonuçlandığını göstermişlerdir. 18 saatlik MV kostal diyafragma kütlesinde %7'lik bir azalma ile sonuçlanır. Ayrıca oksidatif stresin arttığı ve total protein yıkımının MV'den sonra hızlandığı bildirilmiştir. MV'nin neden olduğu diyafragmatik proteoliziste artma hem kalpain hemde 20S proteasom aktivitelerinde bir artış ile ilişkili olduğu yayınlanmıştır. Bizim çalışmada da 24 saatlik volüm kontrollü MV uygulanması sonrasında diyafragmada histopatolojik olarak atrofi ve diyafragma kütlesinde azalma gözlemlendi.

MV uygulamasına bağlı olarak gelişen diyafragma atrofisi mekanik ventilatörden ayırmada güçlüğe katkıda bulunabilir. Son zamanlarda yapılan deneylerdeki gözlemlerin ışığında bu hipotezi güçlü bir şekilde desteklemektedir (Tablo 7).

Tablo 7: Çeşitli hayvan çalışmalarında MV uygulamasına bağlı olarak diyafragma gücünde azalmanın oranları.

YAZARLAR	YIL	HAYVAN	n(CMV)	SÜRE	Vt(ml/kg)	SOLUNUM SAYISI	PEEP	GÜÇTE AZALMA%
Le Bourdellies(16)	1994	Rat	18 (9)	48 h	10	80	1	49
Anzuetto(13)	1997	Maymun	7	11 d	15	12	2	25
Radell(14)	2002	Domuz	7	5 d	12_15	16_19	3_5	28_31
Sassoon(15)	2002	Tavşan	30 (12)	1-3 d	6_8	40_50	0	51
Yang(18)	2002	Rat	9 (5)	44-93 h	5	90	4	48
Shanely(26)	2002	Rat	38 (16)	18 h	10	80	1	x
Powers(17)	2002	Rat	39 (15)	12-24 h	10	80	1	46
Shanely(22)	2003	Rat	14 (6)	18 h	10	80	1	21
Bernard(19)	2003	Tavşan	17 (7)	49 h	8	60	2	x
Capdevilla(21)	2003	Tavşan	19 (9)	51 h	8	60	2	25
Racz(39)	2003	Rat	52 (16)	24 h	10	55_60	1	x
Gayan-Ramirez(20)	2003	Rat	31 (12)	24 h	10	55_60	1	34
Zergeroglu(30)	2003	Rat	52 (22)	3-18 h	10	80	1	x

X: Değerlendirilemedi.

Le Bourdelles ve ark. (68) MV'nin 48 saati sonunda diyafragmada tetanik güçlü üretime ilaveten diyafragma kütlesinin vücut ağırlığına oranını ratlarda önemli derecede düşük bulmuşlardır.

Powers ve ark. (9) benzer bir çalışmada MV'nin 12 saat'lik uygulanması sonunda ratın diyafragma spesifik gücünde önemli derecede azalma olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da ratlara 24 saatlik volüm kontrollü MV uygulanmış olup bu süre sonunda diyafragmaların histopatolojik, makroskopik ve ağırlık incelemesi yapıldı. Kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında plasebo gurubunda anlamlı derecede ağırlıkta azalma ve atrofi olduğu gözlemlendi. Shanely ve ark. (11) yaptıkları deneyler MV'nin neden olduğu diyafragmatik kontraktil disfonksiyondan sorumlu mekanizmalar olarak fiber membran hasarı ve inflamatuvar hasarı açık bir şekilde kural dışı bırakır. MV'nin neden olduğu diyafragmatik zayıflığı açıklayabilecek potansiyel mekanizmalar pek çoktur ve bozulmuş eksitasyon-kontraksiyon çifti, başlıca kontraktil yada sitoskeletal proteinlerin proteolitik yıkımı, anahtar kontraktil proteinlerin oksidatif değişikliği ve sarkomerinde içinde bulunduğu kontraktil proteinlerin azalmış seviyelerini içerir (9).

Diyafragma atrofisinin gelişmesinde son yıllarda yapılan çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin önemli olduğu gösterilmiştir (12,42, 63, 94) .

Zergeroğlu ve ark. (12) yaptıkları bir çalışmada MV ile ilişkili diyafragmada oksidatif hasarın anestezi nedeniyle olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre MV'nin diyafragmatik oksidatif hasarla ilişkili olduğunu açık bir şekilde göstermelerine rağmen bu deneyler ROT rnlerinin kaynaklarını ortaya çıkarmamıştır.

Albertini ve ark. (95) yaptığı bir çalışmada diyafragmatik g endojen NO üretimini bloke eden L-NAME (NG-nitro-L-arginine methyl ester) uygulamasından sonra önemli derecede zayıflamadığını ve hem L-NAME hem de sodyum nitroprusside (NO'in bir vericisi) uygulandığında diyafragmatik dayanıklılık kapasitesinde önemli bir azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Zergeroğlu ve ark (12)'nin deneyinde yeni ve önemli bir bulgu rat diyafragmasında MV'nin neden olduğu oksidatif hasarın MV'nin başlangıcından sonra 6 saat içinde meydana geldiğiydi. MV'nin neden olduğu diyafragma inaktivitesi yüzünden oksidatif hasarın gidiş zamanını ilk inceleyen deney olmasına rağmen, lokomotor iskelet kasını araştıran önceki deneyler 8 günlük immobilizasyonun rat soleus kasında oksidatif hasarı ilerletmesi için gerekli olduğunu göstermişlerdir (66). Oysa bu her iki deneysel modeller kas inaktivitesinin oksidatif stresle ilişkili olduğunu gösterir, bu iki deney (yani immobilizasyon ve MV) arasında önemli farklar olmasının not edilmesi önemlidir. Gerçekte MV süresince hem sağ hemde sol hemidiyafragma kasılmaz (9) fakat akciğerlerin mekanik genişlemesi süresince tekrarlayan pasif kısılmaya maruz kalırlar (96). şimdilerde oksidan ürününün hızı ve tipinin mekanik olarak inaktif ve pasif kısalan kaslarla karşılaştırıldığında hareketsiz kaslardakine benzer olup olmadığı bilinmiyor. Bu gelecekteki çalışmaları uyaran önemli bir konudur (12). Powers ve ark. (9) yaptığı bir çalışma gerçekte diyafragmatik disfonksiyonun anestezi olmuş hayvanlarda uzamış MV ile ilişkili olduğunu ve diyafragma üzerinde sodyum pentobarbitalin direkt bir etkisi ile ilişkili olmadığını gösteren ilk çalışmadır. Ayrıca bu çalışmada oldukça az 12 saatlik KMV'nin azalmış submaksimal diyafragmatik spesifik güç üretimi ve azalmış Po ile sonuçlandığını gösterdiler. Bu yüzden Powers ve arkadaşlarının çalışmasından elde edilen bu veriler MV'nin neden olduğu diyafragmatik disfonksiyonun başlangıçta hızla geliştiğini ve bu kontraktil bozulmanın ventilatörde geçen zamanla özellikle ilk 24 saatlik MV süresince ilerlediğini ortaya koydular. Bizim alışmada MV uygulanan ratların plazma, BAL, akciğer dokusu ve diyafragma dokusunda serbest oksijen radikalleri ve antioksidan enzim olan SOD çalışılmış olup plasebo ile kontrol grubu arasında plazma MDA, XO ile diyafragma dokusundaki NO ve XO atrofi ile doğru orantılı olarak artmıştır. Bununla birlikte bir antioksidan enzim olan SOD plasebo grubunda hem plazmada hem de diyafragma dokusunda SOD'nin yüksek olduğu gözlendi. Bu sonuçta hem plazmada hem

de diyafragmada oksidatif stresin arttığını göstermektedir. Literatürdeki sonuçlarla çalışmamızın uyumlu olduğu gözlenmiştir

Frank JA ve ark. (97) ratlarda yaptıkları bir çalışmada yüksek volümle ventile olan ratlarda (20 dk kadar) NO sentetaz aktivitesinin 3 kat arttığını göstermişlerdir. Yorucu egzersiz ROT'ini artırır. Mitokondriyal solunum bozulur. Caillaud ve ark. (98) ratlarda yaptıkları bir çalışmada lokomotor kasla karşılaştırıldığında hem akciğer hemde diyafragmada SOD ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin bazal değerden daha yüksek bulmuşlardır. Akciğer ve diyafragmanın antioksidan kapasitesinin lokomotor sistemden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Egzersizde kırmızı lokomotor kas homojenatında bir artışa neden olduğunu oysa akciğer ve diyafragmada önemli bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir. MDA konsantrasyonlarının egzersizden sonra önemli derecede değişmediğini bildirmişlerdir. Böylece akciğer ve diyafragmanın lokomotor kaslardan daha yüksek antioksidan korumaya sahip olduğu sonucuna vardılar. Supinski ve ark. (99) yaptıkları bir çalışmada serbest radikal tüketicilerin (polyethylene glycol adsorbed superoxide dismutase) önceden uygulanmasının düşük frekans stimülasyonu ile oluşan diyafragma yorgunluğunu önlediğini göstermişlerdir. Diyafragma dokusunda serbest radikal aracılı lipit peroksidasyonunun bir markırı olan thiobarbiturik asit reaktif substanslarının azaldığı ve diyafragma yorgunluğunun gelişme hızını azalttığını rapor etmişlerdir. Zhu ve ark. (100) ratlarda yaptıkları bir çalışmada NO'nun in vitro rat diyafragmasının isometrik kontraksiyonunu azalttığını ve hipoksik diyafragmanın bozulmuş güç üretimine katkıda bulunduğunu yayınlamışlardır. Van Gammeren ve ark. (25) ratlarda yaptıkları bir çalışmada 18 saatlik MV'nin ratların diyafragmalarında endotelial nitrik oksit, NO sentetaz ya da nöronal NOS'ın protein seviyelerinde bir artışa neden olmadığını göstermişlerdir. Yapılan çalışmalarda, serbest oksijen radikallerinin diyafragma dahil iskelet kasının kontraksiyonunu değiştirdiği gösterilmiştir. Lawler ve ark. (101) ratlarda yaptığı bir çalışmada XO'nun önemli derecede yorulmuş diyafragmada seyirme ve düşük frekans gerilimini deprese ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca Lawler ark. (102) ratlarda yaptıkları bir başka çalışmada XO'nun neden olduğu yorulmuş diyafragmada düşük frekans geriliminde bir azalmayı asidozun dahada kötüleştirebileceğini ortaya koymuşlardır. Vina ve ark. (103) yaptıkları bir çalışmada hem ratlarda hemde insanlarda XO'nun yorucu egzersiz süresince doku hasarı ve serbest radikal üretiminden sorumlu olduğu kanıtını ispatlamışlardır.

MV'nin neden olduğu diyafragmatik atrofide, protein oksidasyonunda bir artış önemlidir. Çünkü orta derecede oksidize olmuş proteinler proteazlar tarafından proteolitik

bozulmaya daha fazla duyarlıdırlar (104, 42). Bu yüzden proteinlerin oksidatif değişiklikleri MV süresince diyafragma protein yıkımını artırabilir. Ayrıca ubiquitin-proteazom yolları kasta aktin ve myozinin yıkımıyla ilgili olan proteolitik yollar (105, 106) ve bu yollar oksidatif stres periyodu süresince upregule olurlar (107, 108). Ubiquitin-proteazom yollarının upregulasyonu aracılığıyla oksidatif stres artmış bir protein yıkımı ve böylece atrofiye neden olur. Bu yüzden oksidatif stresin MV'nin neden olduğu diyafragma atrofisinde gerekli bir rol oynayabileceği varsayılmıştır.

Teofilin yıllardır astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalarının tedavisinde kullanılmıştır. Son zamanlarda bazı araştırmacılar diyafragmatik kontraktile ve güçsüzlüğü üzerine teofilinin etkilerini araştırmışlardır (7, 109). Teofilinin diyafragmatik kontraktileyi artırdığı ve güçsüzlüğü azalttığı gösterilmiştir (8). Bizde literatürde hayvan çalışmalarında kullanılan teofilin dozunu uyguladık. *In vitro* çalışmalarda isole preparatlarda, teofilinin direkt ve indirekt elektriksel stimuluslar tarafından ortaya çıkarılan iskelet kasının kontraksiyonunu güçlendirdiği, (110) ve aynı zamanda ratların isole frenik sinir yarikesisi diyafragma preparatlarında da aynı etki gösterilmiştir (111). İnsan çalışmalarında da aminofilinin yorulmuş insan diyafragmasının kontraktile fonksiyonunu önemli derecede düzelttiği gösterilmiştir (112). Aubier ve ark. (76) gerçekte bir hayvan modelinde teofilinin Pdi-frekans özellikleri tarafından değerlendirildiği gibi diyafragmanın kontraktile özelliklerini ve dakika ventilasyonunu artırdığını ortaya koymuşlardır (113). Ayrıca VE'de artmanın solunumsal diyafragmatik noromüsküler verimine ilaveten diyafragmatik kontraktilede düzelmeye koreledi.

Kemirgenlerde birkaç *in vitro* çalışma teofilinin diyafragma kontraktilesini düzelttiğini (114, 115, 116) ve yorgunluğa karşı koruyucu bir etki yapabileceğini (117) göstermişlerdir.

Bazı çalışmalar teofilinin diyafragma güç üretimini artırdığını (8, 118) ve güçsüzlüğü azalttığını (7) gösterirken diğerleri diyafragmatik kontraktile ve güçsüzlük üzerine hiçbir etkisi olmadığını (119, 120) göstermişlerdir. Bu çelişkili gözlemler kas fiber içeriğinde türler arasında farklılıklardan ve daha önceki kafein (121), isoprenaline ve salbutamol (122) de gösterildiği gibi ilaçlara farklı bir duyarlılık tarafından açıklanabilir.

Danielou ve ark. (123) ratlarda yaptığı bir çalışma teofilinin prostaglandinlerin salınımı yoluyla önemli bir derecede diyafragmada arteriollerin dilatasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Aksine Mayock ve ark. (124) erişkin hayvanlarda ve insanlarda yaptıkları çalışmada aminofilin infüzyonundan sonra diyafragmatik kan akımında hiçbir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada metilksantin ilaçların diyafragma güçsüzlüğünün şiddetini zayıflatabileceğini yada başlangıcını geciktirebileceğini ortaya

koymuşlardır (124). Gerçekte teofilinin vazodilatör bir ajan olduğu iyi bilinir (125). Böylece teofilinin sistemik vazodilatasyona neden olarak diyafragmatik kan akımını artırabileceği muhtemeldir ve böylece diyafragmatik gücü iyileştirebilir. Bununla birlikte bazı çalışmalar diyafragmatik kan akımının aminofilin uygulamasından sonra artışta başarısız olduğunu göstermişlerdir (124, 126). Böylece aminofilin diyafragmatik arterioller üzerine hiçbir direkt etkisinin olmadığı gösterildi.

Hem hayvan hem insan çalışmalarında teofilinin etkisi araştırıldığında diyafragmada kontraksiyon gücünü artırdığı gösterilmiş ve bu artmanın tam mekanizması açıklanamamıştır. Literatürde teofilinin antioksidan özelliğini bildiren yayın bulunamadı. Bizim çalışmamızda ise KMV uygulaması sonrasında diyafragmada atrofi meydana getirilen ratlarda plasebo ile karşılaştırıldığında teofilinin atrofiyi önlediği, bununla birlikte oksidatif stresin bir göstergesi olan MDA ve XO düzeylerinde plazmada ve akciğer dokusunda azalmaya dolayısıyla bir antioksidan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda hem plazma hem de diyafragmada SOD seviyelerini artırmış olup muhtemelen göstermiş olduğu antioksidan etki SOD düzeyini artırarak yapmış olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda diğer bir ilginç sonuç, sağlıklı MV uygulanmayan gruba kontrol grubu karşılaştırıldığında MV uygulanan plasebo grubunda NO düzeyleri hem diyafragmada hem de plazmada anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Teofilin uygulanan 3. grupta ise plasebo grubu ile karşılaştırıldığında NO düzeylerinde azalmanın aksine anlamlı derecede bir artma meydana gelmiştir.

14. ÖZET

Mekanik ventilasyon uygulamasına bağı olarak solunumun en önemli kası olan diyafragmada hareket bozukluğu ve atrofi meydana gelmektedir. Diyafragma fonksiyon bozukluğunda oksidatif stresin rolü olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Diyafragma atrofisinin önlenmesinde teofilin ve antioksidan gibi çeşitli ilaçlar kullanılmıştır.

Çalışmamızda hayvan modelinde ventilasyon uygulamasına bağı olarak diyafragma atrofisinin önlenmesinde oksidatif stresin rolünü araştırdık ve intravenöz teofilin uygulanmasının diyafragma atrofisine etkisini ve bunun önlenmesinde teofilin kullanımının gerekli olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda 30 adet, sağlıklı 4 aylık erkek Sprague-Dawley ratlar kulanıldı. Ratlar 3 gruba ayrılarak (Grup 1 MV uygulanmayan kontrol grubu, n=10; Grup 2 MV uygulanan plasebo grubu n=10; Grup 3 MV'a bağlanan ve teofilin infüzyonu uygulanan teofilin grubu n=10) çalışıldı. Her üç grupta oksidatif stresi değerlendirmek için NO, SOD, MDA, XO plazma, BL, akciğer ve diyafragmada ölçüldü. Her üç grupta atrofiyi değerlendirmek için diyafragmanın en büyük çapı ve membranöz kısmın en büyük çapı ölçüldü ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

Her üç gurubun diyafragma ağırlığı, diyafragma büyük çapı, diyafragma membranöz kısmın büyük çapı ve diyafragma ağırlığının vücut ağırlığına oranı karşılaştırıldığında diyafragma büyük çap, membranöz kısmın büyük çapı grup 2'ye göre grup 1'de daha fazlaydı. ($p<0.001$). Grup 3'te grup 2'ye göre daha fazlaydı. ($p<0.001$). Buna göre MV'nun ratların diyafragma çaplarında ve membranöz kısım büyük çaplarında azalmaya neden olduğu, teofilin uygulanmasının diyafragma ve membranöz kısımdaki çaplarda artmaya neden olduğu gösterilmiştir.

Histopatolojik incelemede Grup 1'de diyafragmada makroskopik olarak kalınlaşma ve mikroskopik olarak atrofi gözlemlenmedi. Plasebo grubunda ratların tümünde makroskopik olarak belirgin kalınlaşma ve mikroskopik olarak üç pozitif atrofi gözlendi. Teofilin grubunda bir hayvanda hiç atrofi gözlenmedi. Sekiz hayvanda bir pozitif, bir hayvanda ise iki pozitif atrofi gözlendi. Bu verilere göre atrofi ve makroskopik olarak kalınlaşma açısından 3 grup arasında istatistiksel anlamlılık mevcut olup MV'nun ratların diyafragmalarında belirgin atrofiye neden olduğu ve teofilin infüzyonunun bu atrofiyi azalttığı gösterilmiştir ($p<0.001$, $p<0.001$). Diyafragma ağırlığı vücut ağırlığına oranlandığında ise grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu ($p<0.05$).

Grup 1 ve grup 2 arasında, plazma MDA, SOD, XO, diyafragma SOD, NO, XO açısından anlamlı farklılık mevcuttu. ($p<0.05$) Kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında plasebo uygulanan grupta MV'e bağlı olarak plazma MDA, SOD, XO ve diyafragma SOD, NO, XO açısından anlamlı artış bulundu ($p<0.05$)

Grup 2 ve grup 3 arasında, plazma MDA ve XO kıyaslandığında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.0001$, $p<0.05$). Serbest oksijen radikal aktivitesinin diğer bir göstergesi olan NO grup 2 ve grup 3 arasında grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). Antioksidan aktivitenin göstergesi olan SOD sadece diyafragmadaki aktivitesi grup 3'te grup 2'ye göre anlamlı olarak artmıştı ($p<0.05$).

Bizim çalışmamızda MV uygulanması sonrasında ratların diyaframasında atrofi meydana geldiği ve teofilin uygulanmasından sonra atrofinin azaldığı ve oksidatif stresin bir göstergesi olan MDA ve XO düzeylerinde plazmada azalmaya ve SOD seviyesinde artmaya dolayısıyla bir antioksidan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bunun dışında NO'de teofilin uygulanan grupta diğer gruplara göre anlamlı artış gözlemlendi. Bu çalışmadan daha geniş ve insan çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: mekanik ventilasyon, diyafragma atrofisi, oksidatif stress, teofilin.

15. SUMMARY

Movement disorder and atrophy occur in diaphragm, the most important muscle of respiration, because of mechanical ventilation. Various studies showed that oxidative stress plays a part in diaphragm malfunction. Such drugs as theophylline and antioxidants have been used in the prevention of diaphragmatic atrophy.

In our study, the significance of oxidative stress was investigated in the prevention of diaphragmatic atrophy due to ventilation on animal models and aimed at investigating the effect of intravenous theophylline administration on diaphragmatic atrophy and whether the use of theophylline is necessary in the prevention of diaphragm atrophy.

In the study, healthy, 4-month-old Sprague-Dawley rats of 30 were included. The rats were studied classifying into 3 groups (Group 1, control group and not applied MV, n=10; Group 2, placebo group, applied MV, n=10, Group 3, provided with MV and theophylline administered group, n=10). In all these 3 groups, NO, SOD, MDA, XO plasma were measured in lungs and diaphragm to assess oxidative stress. In three groups, the largest diameters of the diaphragm and membranous part were measured and evaluated histopathologically.

Compared the diaphragm weight, large diaphragm diameter, large diameter of diaphragm membranous part and the proportion of diaphragm weight with body weight in 3 groups, large diameter and large diameter of membranous part were found to be larger in group 1 than in group 2 ($p < 0.001$). In group 3, it was larger, compared to group 2 ($p < 0.001$). In light of these measurements, it was determined that MV leads to decrease in the diaphragm diameters and large diameters of membranous parts in rats, and that theophylline administration leads to increase in the diameters of diaphragm and membranous parts.

In histopathologic examination, no macroscopic thickening and microscopic atrophy were observed in diaphragm in group 1. In placebo group, macroscopically definite thickening was observed in all rats, and microscopically 3 positive atrophies were observed. In theophylline group, there was no atrophy in 1 rat. In 8 rats, a positive, and in 1 rat two positive atrophies were observed.

According to these findings, there was statistically significance between 3 groups in terms of atrophy and macroscopic thickening, and it was indicated that MV leads to a marked atrophy in the diaphragm of rats and theophylline infusion decreases this atrophy

($p < 0.001$, $p < 0.001$). Given the proportion of diaphragma weight to body weight, a statistically significance was detected between group 2 and group 3 ($p < 0.05$).

There was a significant difference regarding MDA, SOD, XO diaphragma SOD, NO, SOD between group 1 and 2 ($p < 0.05$). compared to control group, there was a significant increase in terms of plasma MDA, SOD, XO and diaphragma SOD, NO, XO on account of MV in placebo group ($p < 0.05$).

There was a significant difference between group 1 and group 3 when compared MDA and XO ($p < 0.0001$, $p < 0.05$). NO, another indicator of free oxygen radical activity, was found to be significantly higher in group 3 between group 2 and 3 ($p < 0.01$). SOD, an indicator of antioxidant activity, was higher in group 3 than group 2 only in terms of diaphragmatic activity ($p < 0.05$).

In our study, it was indicated that atrophy occurred in the diaphragmas of rats after MV, and the atrophy was decreased after theophylline administration, and that theophylline causes a decrease in plasma at MDA and XO levels, indicators of oxidative stress, and increase at SOD level, and so it is of an antioxidant effect. In addition, a significant increase was observed in theophylline-administered group at NO level compared to other groups. We think that more detailed studies on human subject are needed.

Key words: Mechanical ventilation, diaphragmatic atrophy, oxidative stress, theophylline.

16. KAYNAKLAR

- 1) Tobin MJ. Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2001; 344(26): 1986-1996.
- 2) Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1): 294-323.
- 3) Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(3): 336-341.
- 4) Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1995; 332: 345-350.
- 5) Esteban A, Alia I, Ibanez J, Benito S, Tobin MJ. Modes of mechanical ventilation and weaning. A national survey of Spanish hospitals. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 1994; 106: 1188-1193.
- 6) Keith C, DeRuisseau, Andrew Shanely R, Nagabhavani A, Marc T, Darin Van Gammeren, Murat Zergeroğlu A, Michael M, Powers S. Diaphragm Unloading via Controlled Mechanical Ventilation Alters the Gene Expression Profile. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1267-1275.
- 7) Aubier M, De Troyer A, Sampson M, et al. Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N Engl J Med* 1981; 305: 249-52.
- 8) Murciano D, Aubier M, Lecocguic V, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1984; 311: 349-53.
- 9) Powers SK, Shanely RA, Coombes JS, Koesterer TJ, McKenzie M, Van Gammeren D, Cicale M, Dodd SL. Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1851-1858.
- 10) Sassoon CS, Zhu E, Caiozzo VJ. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004.
- 11) Shanely RA, Zergeroğlu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, Belcastro A, Powers SK. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1369-1374.
- 12) Zergeroğlu MA, McKenzie MJ, Shanely RA, Van Gammeren D, DeRuisseau KC, Powers SK. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1116-1124.

- 13) Shanely RA, Van Gammeren D, DeRuisseau KC, Zergeroğlu AM, McKenzie MJ, Yarasheski KE, Powers SK. Mechanical ventilation depresses protein synthesis in the rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 994-999.
- 14) Shanely RA, Zergeroğlu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, Belcastro A, Powers SK. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1369-1374.
- 15) Betters JL, Criswell DS, Shanely RA, Van Gammeren D, Falk D, Deruisseau KC, Deering M, Yimlamai T, Powers SK. Trolox attenuates mechanical ventilation-induced diaphragmatic dysfunction and proteolysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1179-1184.
- 16) Gayan-Ramirez G, Decramer M. Effects of mechanical ventilation on diaphragm function and biology. *Eur Respir J* 2002; 20: 1579-1586.
- 17) Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 336-341.
- 18) Aubier M, Clichy MD. Effect of theophylline on diaphragmatic and other skeletal muscle function. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 787-92.
- 19) Akkaynak S. Solunum hastalıkları temel bilgiler ve tanı ilkeleri. Güneş kitabevi, 4. baskı. Ankara, Güneş kitabevi, 1988.
- 20) Graaff VD, Kent M. Muscular system. In: *Human anatomy*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1998: 226-86.
- 21) Gökmen FG. Hareket sistemi/kaslar.(İçinde): *Sistemik Anatomi*. İzmir: Güneş ofset; 2003: 163-164.
- 22) Alican İ, ed. *Pretty Darned Quick Fizyolojisi*. 1. baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık 2006.
- 23) Çavuşoğlu H, Çağlayan BY, Aydın Z, Alican İ, eds. *Tıbbi Fizyoloji*. 11. basım, Nobel tıp; 2007.
- 24) Bartter TC, Pratter MR, Irwin RS: Respiratory failure Part I: A physiologic approach to managing respiratory failure. In *Intensive Care Medicine*, Ed. Irwin RS and Rippe JM. Philadelphia LWW. 2003; 485-489.
- 25) Gammeren DV, Falk DJ, Deering MA, DeRuisseau KC, Powers SK. Diaphragmatic nitric oxide synthase is not induced during mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 2007; 102: 157-162.

- 26) Jubran A, Tobin JM. Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 906-915.
- 27) Georgopoulos D, Buchardi H. Ventilatory strategies in adult patients with status asthmaticus. In: *Mechanical Ventilation from Intensive Care to Home Care*, ERS Monograph 8, (Ed) Roussos C, 1998; 45-84.
- 28) Martin JG, Shore SA, Engel LA. Mechanical load and inspiratory muscle action during induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 455-460.
- 29) Alataş F, Bacakoğlu F, Çelikel T, Erginel S, Gökırmak M, Gözü O ve ark. Editör: Uçgun İ. Solunum desteği gerektiren hastalarda mekanik ventilasyon uygulamaları. Anadolu solunum derneği. ADS toraks yayınları. 1. baskı. Eskişehir: Özkağıtçılık Matbaacılık A.Ş, 2005: 31-42.
- 30) Amal Jubran MD. Critical Illness and Mechanical Ventilation: Effects on the Diaphragm. *Respir Care* 2006; 51(9): 1054-1061.)
- 31) MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW. et al. Evidence Based Guidelines for Weaning and discontinuing ventilatory support. *Chest* 2001; 120: 375S-395S.
- 32) Marini JJ, Wheeler AP. Weaning from mechanical ventilation. In *Critical Care Medicine: The Essentials*. Second Edition. Williams Wilkins. Pennsylvania. 1997: 173-195.
- 33) Celli B. Home mechanical ventilation In: Tobin MJ, ed. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation* New York, McGraw Hill Inc.,1994;619-629.
- 34) Scheinhorn D, Chao DC, Stearn-Hassenpflug M. Post-ICU mechanical ventilation. Treatment of 1,123 patients at a regional weaning center. *Chest* 1997; 111: 1654-1659.
- 35) Sporn PH, Morganroth M. Discontinuation from mechanical ventilation. *Clin Chest Dis* 1988; 9: 113-126.
- 36) Epstein SK. Weaning from mechanical ventilation. *Respir Care* 2002; 47: 454-466.
- 37) Yang L, Luo J, Bourdon J, Lin MC, Gottfried SB, Petrof BJ. Controlled mechanical ventilation leads to remodeling of the rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1135-1140).
- 38) Zhu E, Sassoon CSH, Nelson R, Pham HT, Zhu L, Baker MJ, Caiozzo VJ. The early effects of mechanical ventilation on isotonic contractile properties and MAF-box gene expression in the diaphragm. *J Appl Physiol* 2005; 99: 747-756.
- 39) Chevrolet J. Difficult weaning from mechanical ventilation. *Lung* 1990; 168: 829-832.

- 40) Jubran A and Tobin M. Pathophysiologic basis of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 906-915.
- 41) Tobin M, Juban A, Hines E. Pathology of failure to wean from mechanical ventilation. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 2139-2149.
- 42) Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem* 1997; 324: 1-18.
- 43) Shringarpure R and Davies K. Protein turnover by the proteasome in aging and disease. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 1084-1089.
- 44) Powers S, Demirel H, Coombes J, Vincent H, Hamilton K. Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1998; 275: 1468-1477.
- 45) Reid M. Muscle fatigue: mechanisms and regulation. In: *Hand –book of Oxidants and Antioxidants in Exercise*, edited by Sen C, Packer L, Hanninen O. Amsterdam: Elsevier, 2000, p.599-630.
- 46) Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol* 1994; 233: 357-363.
- 47) Roy RR, Baldwin KM, Edgerton VR. Response of the neuromuscular unit to spaceflight: what has been learned from the rat model. *Exerc Sport Sci Rev* 1996; 24: 399-425.
- 48) Cohen CA, Zagelbaum G, Gross D, Roussos C, Macklem PT. Clinical manifestations of inspiratory muscle fatigue. *Am J Med* 1982; 73: 308-316.
- 49) Zakyntinos SG, Vassilakopoulos T, Roussos C. The load of inspiratory muscles in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1248-1255.
- 50) Halliwell B, Gutteridge J. *Free radicals in biology and medicine*, Oxford clarendon. 1989; 300-305.
- 51) Halliwell B, Gutteridge J. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: Some problems and concepts, *Arch Biochem Biophys*, 1986; 246: 501-551.
- 52) Grishman MB, McCord JM. Chemistry and cytotoxicity of reactive oxygen metabolites; in Taylor AE, Matator S, Ward P (ed): *Physiology of oxygen radicals*, Bethesda, American Physiological Society. 1986: 1-18.
- 53) Halliwell B, Gutteridge J. Oxygen toxicity, oxygen radicals transition metals and disease, *Biochem J*. 1984; 219: 1-14.
- 54) Southern PA, Garth P. Free radicals in medicine I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc*. 1988; 11: 381-389.

- 55) Freeman B. Biological sites and mechanisms of free radical production in Armstrong (ed). *Free Radicals in Molecular Biology Aging and Disease*, 1984. Newyork. Raven Pres,1.
- 56) Voet D, Voet J. *Biochemistry*, Newyork Wiley. 1985.
- 57) Boveris A. Mitochondrial production of superoxide radical and hydrogenperoxide, *Adv Exp Med Biol*. 1978; 78: 67-82
- 58) Takano T, Soltoff SP, Murdaugh Mandel LJ. Intracellular respiratory dysfunction and cell injury in short term anoxia of rabbit renal proximal tubules. *J Clin Invest*. 1985; 76: 2377-2384.
- 59) Malis CK, Bonventre JV. Mechanism of calcium potentiation of oxygen free radicals injury to renal mitochondrial damage. *J Biol Chem*. 1986; 261: 14201-14208.
- 60) Halliwell B. How to characterize a biological antioxidant, *Free Radical Res Commun*. 1990; 9: 1-32.
- 61) Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza A S*, 1995: 32-61.
- 62) Callahan LA, Nethery D, Stofan D, DiMarco A, Supinski G. Free radical-induced contractile protein dysfunction in endotoxin-induced sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24; 210-217.
- 63) Reid MB. Invited Review: redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't. *J Appl Physiol* 2001; 90: 724-731.
- 64) Javesghani D, Magder SA, Barreiro E, Quinn MT, Hussain SN. Molecular characterization of a superoxide-generating NAD(P)H oxidase in the ventilatory muscles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 412-418.
- 65) Halliwell B, Gutteridge J. *Free Radicals in Biology and Medicine*. New York: Oxford University Press, 1999.
- 66) Kondo H, Miura M, Nakagaki I, Sasaki S, Itokawa Y. Trace element movement and oxidative stres in skeletal muscle atrophied by immobilization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1992; 262: 583-590.
- 67) Neil MacIntyre, MD. Understanding Ventilator-Induced Diaphragmatic Dysfunction. *European Respiratory Society 15th Annual Congress*.
- 68) Le Bourdelles G, Viires N, Boczkowski J, Seta N, Pavlovic D, Aubier M. Effects of mechanical ventilation diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1539-1544.
- 69) Pette D. Fiber transformation and fiber replacement in chronically stimulated muscle. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: S299-S305.

- 70) Hu P, Zhang K-M, Wright LD, Spratt JA, Briggs FN. Correlations between MyoD, myogenin, SERCA1, SERCA2 and phospholamban transcripts during transformation of type-II to type-I skeletal muscle fibers. *Eur J Physiol* 1997; 434: 209-211.
- 71) Sassoon CSH, Caiozzo VJ, Manka A, Sieck GC. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2585-2595.
- 72) Esteban A, Anzueto A, Alia I, ET AL. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1450-1458.
- 73) Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, Klotz P, Farver K, Ruzinski JT, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2002; 236(6): 814-822.
- 74) Bennett PN, Brown MJ. Respiratory system. In: *Clinical Pharmacology*. 9th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2005: 549-564.
- 75) Kayaalp SO. Bronkodilatör ilaçlar ve diğer antiastmatik ilaçlar.(İçinde): Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt 1, 9. baskı. Ankara; Hacettepe taş kitapçılık; 2000: 695-713.
- 76) Aubier M, M.D. Clichy. Effect of theophylline on diaphragmatic and other skeletal muscle function. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 787-92.
- 77) Bukowskyj M, Nakatsu K, Munt PW. Theophylline reassessed. *Ann Intern Med* 1984; 101: 63-73.
- 78) Weinberger M, Riegelman S. Rational use of theophylline for bronchodilatation. *N Engl J Med* 1953; 291: 151-3.
- 79) Estenne M, Yernault JC, De Troyer A. Effect of parenteral aminophylline on lung mechanics in normal human. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 967-71.
- 80) Rossing TH, Fanta CH, Goldstein DH, Snapper JR, McFadden ER Jr. Emergency therapy of asthma: comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 365-71.
- 81) Roussos CS, Macklem PT. Diaphragmatic fatigue in man. *J Appl Physiol* 1977; 433: 189-97.
- 82) Rochester DF, Arora NS, Braun NMT, Goldberg SK. The respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Bull Eur Physiopathol Respir* 1979; 15: 951-75.

- 83) Selcoki Y, Uz E, Bayrak R, Sahin S, Kaya A, Uz B, Karanfil A, Ozkara A, Akcay A. The protective effect of erdosteine against cyclosporine A-induced cardiotoxicity in rats. *Toxicology* 2007.
- 84) York Malcolm, Scudamore C, Brady S, Chen C, Wilson S, Curtis M, Evans G, Griffiths W, Whayman M, Williams T, Turton AJ. Characterization of Troponin Responses in Isoproterenol-Induced Cardiac Injury in the Hanover Wistar Rat. *Toxicologic Pathology*, 2007; 35: 606-617.
- 85) Ocakci A, Kanter M, Cabuk M, Buyukbas S. Role of caffeic acid phenethyl ester, an active component of propolis, against NaOH-induced esophageal burns in rats. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006 Oct; 70(10): 1731-9. Epub 2006 Jul 7.
- 86) Kanter M, Coskun O, Kalayci M, Buyukbas S, Cagavi F. Neuroprotective effects of *Nigella sativa* on experimental spinal cord injury in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2006 Mar;25(3):127-33.
- 87) Hammouda A el-R, Khalil MM, Salem A. Lipid peroxidation products in pleural fluid for separation of transudates and exudates. *Clin Chem* 1995; 41: 1314-5.
- 88) Prajda N, Weber G. Malignant transformation-linked imbalance: decreased XO activity in hepatomas. *FEBS Lett* 1975; 59: 245-249.
- 89) Mueller AR, Platz KP, Langrehr JM, Hoffman RA, Nussler AK, Nalesnik M, Billiar TR, Schraut WH. The effects of administration of nitric oxide inhibitors during small bowel preservation and reperfusion. *Transplantation* 1994; 58: 1309-1316.
- 90) Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990; 36: 1440-1443.
- 91) Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay Kit - Cat. No. CM780001, Cayman Chemical Company, USA.
- 92) Sun Y, Oberley LW, Ying L: A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34; 497-500.
- 93) Durak I, Yurtaslan Z, Canbolat O, Akyol O. A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clin Chim Acta* 1993; 214: 103-104.
- 94) Reid M. Reactive oxygen species and nitric oxide in skeletal muscle. *News Physiol Sci* 1996; 11: 114-119.
- 95) Albertini M, Lafortuna C, Aguggini G. Effects of nitric oxide on diaphragmatic muscle endurance and strength in pigs. *Exp Physiol* 1997; 82(1): 99-106.

- 96) Froese AB and Bryan AC. Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology* 1974; 41: 242-255.
- 97) Frank JA, Wray CM, McAuley DF, Schwendener R, Matthay MA. Alveolar macrophages contribute to alveolar barrier dysfunction in ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006; 291(6): 1191-8.
- 98) Caillaud C, Py G, Eydoux N, Legros P, Prefaut C, Mercier J. Antioxidants and mitochondrial respiration in lung, diaphragm and locomotor muscles: effect of exercise. *Free Radic Biol Med* 1999; 26(9-10): 1292-9.
- 99) Supinski G, Nethery D, Stofan D, DiMarco A. Effect of free radical scavengers on diaphragmatic fatigue. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155(2): 622-9.
- 100) Zhu X, Heunks LM, Ennen L, Machiels HA, Dekhuijzen PN. Role of nitric oxide in isometric contraction properties of rat diaphragm during hypoxia. *Eur J Appl Physiol* 2003; 88(4-5): 417-26.
- 101) Lawler JM, Cline CC, Hu I, Coast JR. Effect of oxidant challenge on contractile function of the aging rat diaphragm. *Am J Physiol* 1997; 272(2 Pt 1): E201-7.
- 102) Lawler JM, Cline CC, Hu Z, Coast JR. Effect of oxidative stress and acidosis on diaphragm contractile function. *Am J Physiol*. 1997; 273(2 Pt 2): R630-6.
- 103) Vina J, Gimeno A, Sastre J, Desco C, Asensi M, Pallardo FV, Cuesta A, Ferrero JA, Terada LS, Repine JE. *IUBMB life*. 2000; 49(6): 539-44.
- 104) Nagasawa T, Hatayama T, Watanabe Y, Tanaka M, Niisato Y, Kitts DD. Free radical-mediated effects on skeletal muscle protein in rats treated with Fe-nitritoltriacetate. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 231: 37-41.
- 105) Taillandier D, Aourousseau E, Meynial-Denis D, Bechet D, Ferrara M, Cottin P, Ducastaing A, Bigard X, Guezennec CY, Schmid HP. Coordinate activation of lysosomal. Ca²⁺-activated and ATP-ubiquitin-dependent proteinases in the unweighted rat soleus muscle. *Biochem J* 1996; 316: 65-72.
- 106) Furuno K, Goodman MN, Goldberg AL. Role of different proteolytic systems in the degradation of muscle proteins during denervation atrophy. *J Biol Chem* 1990; 265: 8550-8557.
- 107) Shang F, Gong X, Taylor A. Activity of ubiquitin-dependent pathway in response to oxidative stress: ubiquitin-activating enzyme is transiently up-regulated. *J Biol Chem* 1997; 272: 23086-23093.

- 108) Thevenod F, Friedmann JM. Cadmium-mediated oxidative stress in kidney proximal tubule cells induces degradation of Na/K-ATPase through proteasomal and endo/lysosomal proteolytic pathways. *FASEB J* 1999; 13: 1751-1761.
- 109) Sigrist S, Thomas D, Howell S, Roussos CH. The effect of aminophylline on inspiratory muscle contractility. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 46-50.
- 110) Jones DA, Howell S, Roussos C, Edwards RHT. Low-frequency fatigue in isolated skeletal muscles and the effects of methylxanthines. *Clin Sci* 1982; 63: 161-7.
- 111) Kentera D, Varagic VM. The effects of cyclic N-2-O-dibutyryl-adenosine 3', 5'-monophosphate, adrenaline and aminophylline on the isometric contractility of the isolated hemidiaphragm of the rat. *Br J Pharmacol* 1975; 54: 375-81.
- 112) Wanke T, Merkle M, Zifko U, Formanek D, Lahrmann H, Grisold W, Zwick H. The effect of aminophylline on the force-length characteristics of the diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149(6): 1545-9.
- 113) Aubier M, Murciano D, Viires N, Lecocguic Y, Palacios S, Pariente R. Increased ventilation due to improved diaphragmatic efficiency during aminophylline infusion. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 148-54.
- 114) Supinski GS, Deal ED, Kelsen SG. Comparative effects of theophylline and adenosine on respiratory skeletal and smooth muscle. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:809-813.
- 115) Viires N, Aubier M, Murciano D, Marty C, Pariente R. Effects of theophylline on isolated diaphragmatic fibers: a model for pharmacologic studies on diaphragmatic contractility. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1060-1064.
- 116) Kolbeck RC, Speir WA. Diltiazem, verapamil and nifedipine inhibit theophylline-enhanced diaphragmatic contractility. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139-145.
- 117) Kuei JH, Sieck GC. Chronic aminophylline administration:effect of diaphragm contractility and fatigue resistance in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 121-125.
- 118) Derom E, Janssens S, De Bock V, Decramer M. Theophylline minimally alters contractile properties of canine diaphragm in vitro. *J Appl Physiol* 1990;69:1390-1396.
- 119) Janssens S, Derom E, Reid MB, Tjandramaga TB, Decramer M. Effects of theophylline on canine diaphragmatic contractility and fatigue. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1250-1255.
- 120) Kongragunta VR, Druz WS, Sharp JT. Dyspnea and diaphragmatic fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 662-667.

- 121) Wittmann TA, Kelsen SG. The effect of caffeine on diaphragmatic muscle force in normal hamsters. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 499-504.
- 122) Al-Jeboory AA, Marshall RJ. Correlation between the effects of salbutamol on contractions and cyclic AMP content of isolated fast-and slow-contracting muscles of the guinea-pig. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1978; 305: 201-206.
- 123) Danialou G, Vicaut E, Aubier M, Boczkowski J. Theophylline dilates rat diaphragm arterioles via the prostaglandins pathway. *Br J Pharmacol*. 1998 ; 124(7): 1355-1362.
- 124) Mayock DE, Standaert TA, Woodrum DE. Effect of methylxanthines on diaphragmatic fatigue in the piglet. *Pediatr Res*. 1992; 32(5): 580-4.
- 125) Rall TW. Drugs used in the treatment of asthma. The methylxanthines, cromolyn sodium and other agents. In Goodman LS, Gilman A, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, MacMillan Co., 1990; pp.618-630.
- 126) Derom E, Janssens S, Decramer M. Theophylline and respiratory muscle blood flow. *Eur Respir J* 1990; 3: 343S.

17. TEŞEKKÜRLER

Asistanlık sürem boyunca bizlere bilgi ve tecrübeleri ile ışık tutan başta Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Oktay İMECİK ve tezimi planlayan ve yürüten tez hocam Prof. Dr. Kürşat UZUN'a, tüm hocalarıma, biyokimyasal çalışmaları yürüten ve yapan Prof Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ'a ve yardımcısı Dr. Mustafa Kemal BAŞARALI'ya, patolojik incelemeyi yapan Yrd. Doç Dr. Hatice TOY'a, her türlü konuda yardımcı olan Doç Dr. Hülagü BARIŞKANER'e, çalışmamız süresince her türlü imkanı sağlayan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi müdürü Prof. Dr. Hakkı GÖKBEL'e ve tüm hocalara, fizyoloji konusunda kaynak temininde yardımcı olan Prof. Dr. Neyhan ERGENEYE, çalışmadaki cerrahi işlemleri yapan veteriner hekim Mehmet ÖZ'e, tüm kombassan personeline teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Göğüs Hastalıklarının tüm hemşire ve personeline, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nihal Bakırkalay Aydın
Konya -2007