

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPERBARİK BRADİKARDİ OLUŞUMUNDA
SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNİN
ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Metin BAŞTUĞ

Ankara, 1991

ÖNSÖZ

Sunulan çalışma "hiperbarik bradikardi" olarak isimlendirilen, yüksek basınç ortamlarında oluşan kalp hızı yavaşlamasının patogenezi bir açıklık getirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Gerek bu konunun seçiminde gerekse çalışmanın bütün aşamalarında büyük yardım ve desteklerini gördüğüm, uzmanlık eğitimim süresince özgür bir akademik ortamda çalışmamı sağlayan tez danışmanım Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sema YAVUZER'e, deneylerin yapılması sırasında yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalımızın tüm çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Nisan, 1991

Ankara.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
Yüksek Basıncı Ortamı ve Fizyolojisi.....	4
Kalp Hızının Kontrolü ve Bradikardi Mekanizmaları:	10
Hiperbarik Bradikardi ile İlgili Görüşler.....	16
Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidan Stres.....	19
MATERYAL VE METOD.....	32
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA.....	48
SONUÇ.....	57
ÖZET.....	58
KAYNAKLAR.....	61

GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanların tüm evrene olduğu gibi deniz diplerine olan ilgileri özellikle son yüzyılda denizaltı araştırmalarına büyük bir hız kazandırmıştır. Ayrıca açık denizlerde petrol üretimini artırma çalışmalarını gibi ticari dalışlar ile askeri amaçlı ve sportif dalışlar yaygınlaşmıştır. Bütün bu durumlarda insanlar yüksek basınca maruz kalmaktadırlar. Yüksek basınç altında solunan gazlarda oluşan değişiklikler ve basınç direkt olarak organizmadaki çok sayıda fizyolojik mekanizmayı etkilemektedir. Özellikle derin dalışlarda kompresyon ve dekompresyon ölümlerine bile sonuçlanabilen birçok riski beraberinde getirebilmektedir (21, 44, 50).

Yüksek basıncın organizma üzerindeki etkilerini inceleme bakımından ilk adım 1662'de Henshaw tarafından atılmıştır. Daha sonra Junod (1834), Pravoz (1837), Tabarie (1838) yüksek basıncın oluşturduğu çeşitli fizyolojik değişiklikler ve ortam basıncının artırılmasının bazı hastalıklar üzerindeki, özellikle solunum sistemi hastalıklarındaki sagaltıcı etkileri ile ilgilenmişlerdir. 1879'da Fontaine hiperbarik bir oda yaptırmış ve Pean burada üç ayda 27 ameliyat yapmıştır. 1878 yılında Paul Bert yüksek basınç ortamında bradikardi oluştuğunu

bildirmiştir. Ayrıca yüksek atmosfer basıncı altında oksijenin sinir dokusu üzerine toksik etkilerini de göstermiştir (70, 71).

Yüksek basınç ortamında gözlenen bradikardi "hiperbarik bradikardi" olarak isimlendirilmiştir. Çok sayıda araştırmacı beslenmelerini denize dalarak avlanma ile sağlayan hayvanlarda, deneysel koşullarda çeşitli deney hayvanları ve insanda hiperbarik bradikardinin oluştuğunu bildirmiştir (6, 9, 17, 19, 21, 25, 28, 71). Doğal dalgıç hayvanların zorlayarak daldırılmaları ve insanda dalma aktivitesi sırasında egzersiz ile bradikardinin daha belirgin olduğu görülmüştür. Egzersizin bradikardiyi derinleştirici etkisinin dalış sırasındaki ani ölümlerin nedeni olabileceği de ileri sürülmüştür (7, 9, 17, 26, 55, 62, 63). Hiperbarik bradikardinin nedeni yoğun olarak araştırılmış ve etkin faktörler olarak spesifik refleks mekanizmalar, progresif hipoksi ve hiperkapni ileri sürülmüştür (10, 19). Anabilim dalımızda yapılan bir çalışmada vagal aktivite artışının önemli bir rol oynamadığı saptanmıştır (71). Farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda da refleks mekanizmasının major bir rolü olmadığı ileri sürülmüştür (11, 38, 39).

Hiperbarik ortamda serum potasyum düzeyinde artma (71), eritrosit süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinde azalma ile lipid peroksidasyon ürünlerinde artma (48) ve kurbağa kalbinde yapılmış bir çalışmada çeşitli membran fosfolipid miktarlarındaki farklılıklar ile bradikardik

cevap arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (28).

Yukarıda kısaca özetlenen literatür bilgileri, hiperbarik bradikardi patogeneğinde serbest oksijen radikallerinin rolünü araştırmak amacıyla planlanmıştır. Çalışmada:

a) Serbest radikalleri detoksifiye eden antioksidan savunma sisteminin kuvvetlendirilmesinin,

b) önemli miktarda serbest radikal (süperoksit ve hidrojen peroksit) oluşumuna yol açan ksantin oksidaz enzimi aktivitesinin azaltılmasının (inhibisyon) hiperbarik bradikardi oluşumu üzerine etkileri araştırılmıştır.



GENEL BİLGİLER

Yüksek Basınç Ortamı ve Fizyolojisi

Bilindiği gibi deniz seviyesindeki basınç 1 atmosfer hava basıncı (ATA) yani 760 mm Hg'dir. Deniz suyunda her 10 metre derinlik artışı ile ortam basıncı 1 ATA artar. Literatürde metre ve feet olarak deniz suyu derinliklerindeki (msw ve fsw) basınç kavramlarına sık olarak rastlanmaktadır. 33 fsw= 10 msw= 1 ATA'dır. Standart Uluslararası (SI) birimleri için 1 ATA, 100 kPa'ya eşittir. Ayrıca yaygın olarak kullanılan bir kavram "libre per square inch" (psi)'dir ve 14,7 psi 1 ATA'ya eşittir. Deniz suyunda 33 fsw, 1 ATA iken, tatlı suda 34 fsw 1 ATA'ya eşittir (21, 32, 44, 50). Bu bilgilerin ışığında 10 m deniz suyu altında 2 ATA, 20 m deniz suyu derinliğinde 3 ATA... basınca maruz kalındığı anlaşılmaktadır (Tablo 1).

Yüksek basınç ortamında, gazların hacmi Boyle kanununa göre gaz basıncı ile ters orantılı olarak değişir. 10 m deniz altında basınç iki katına çıktığı için gazların hacmi yarıya iner. Örneğin total akciğer kapasitesi 6 litre olan bir dalgıç 10 m su altında iken bu hacim 3 litreye, 20 m su altında basınç 3 kat arttığı için 2 litreye, 50 m derinlikte ise 1 litreye inmektedir. Gazların bu basınç-

TABLO 1: Deniz suyu derinliği ile basınç ve volüm ilişkisi (44)

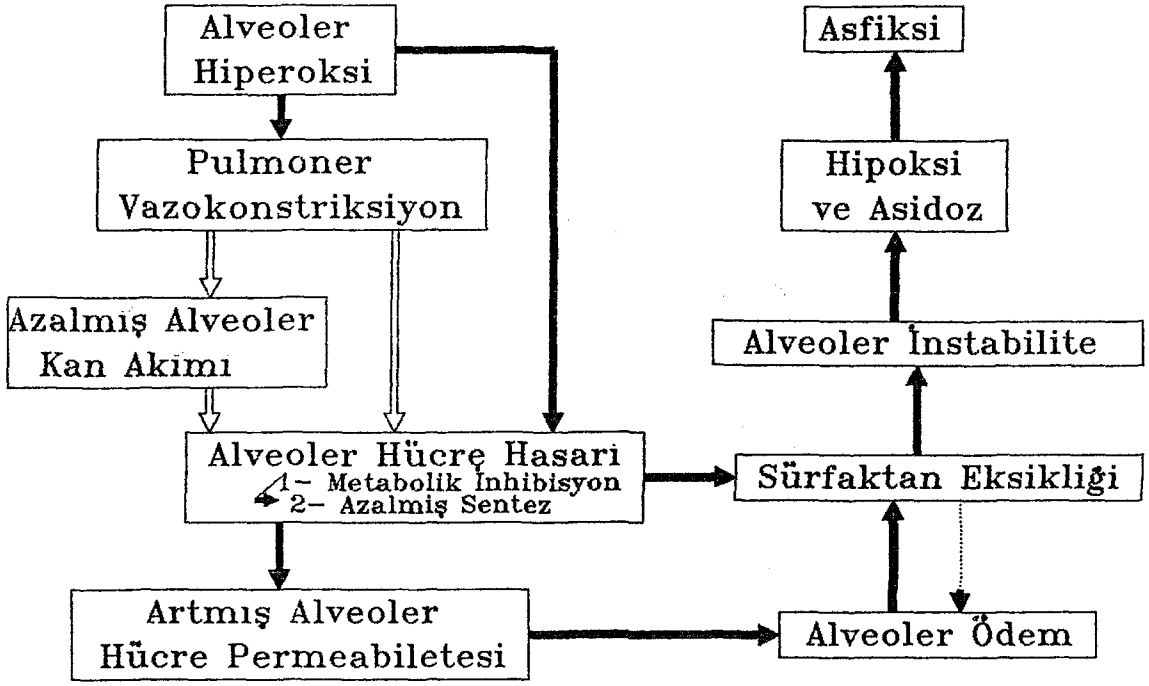
DERİNLİK		BASINÇ		TOTAL AKCİĞER	İNSPİRE EDİLEN HAVA	
(ft)	(m)	(ATA)	(mm Hg)	KAPASİTESİ (ml)	PO ₂	PN ₂
Deniz seviyesi		1	760	6000	159	600
33	10	2	1520	3000	318	1201
66	20	3	2280	2000	477	1802
100	30	4	3040	1500	636	2402
133	40	5	3800	1200	795	3003
166	50	6	4560	1000	954	3604
200	60	7	5320	857	1113	4204
300	90	10	7600	600	1590	6006
400	120	13	9880	461	2068	7808
500	150	16	12160	375	2545	9610
600	180	19	14440	316	3022	11412

hacim ilişkileri akciğerleri olduğu gibi kulak, yüz sinüsleri gibi vücudun tüm hava boşluklarını etkilemektedir (Tablo 1). Gaz basıncının artması organizmadaki birçok mekanizmayı etkileyerek fizyolojik parametrelerde değişikliklere neden olmakta ve bunlar bazı dalış kazalarına yol açabilmektedir (21, 44, 50).

Yüksek basınç ortamının organizma üzerindeki etkileri sistemik olarak kısaca şöyle özetlenebilir.

Solunum Sistemi Değişiklikleri:

Yüksek basınç ortamında göğüs duvarı üzerindeki basınç artar. Bu nedenle inspirasyon sırasında göğüs duvarının genişlemesi için gereken kuvvet artar, yani solunum işinde artış olur. Diğer taraftan ekspirasyon



ŞEKİL 1: Yüksek oksijen konsantrasyonlarına maruz kalma ile pulmoner patoloji öncülük eden muhtemel etkileşimler (53)

sırasında yüksek basıncın getirdiği havayolu direnci artışı fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) artmaya yol açar (21, 55). Ayrıca 300 metreden daha derinlerde, yüksek basıncın hava yolları üzerine obstrüktif bir etkisi olduğu ve bunun inspirasyonu sınırladığına dair yayınlar da mevcuttur (22).

Tablo 1'de görüleceği gibi, yüksek hava basıncı ortamları aslında hiperoksijenasyona neden olmaktadır. Örneğin, 50 m deniz suyu derinliğinde toplam 6 ATA hava basıncında, inspire edilen havadaki oksijenin parsiyel basıncı 954 mm Hg olmaktadır. Hiperoksijenasyonun akciğerler üzerine etkileri Şekil 1'de görülmektedir.

Inspire edilen havada artmış oksijen basıncı, alveoler parsiyel oksijen basıncını (PO_2) artıracaktır.

Alveoler PO_2 artışı ile arteriyel PO_2 yükselir. Arteriyel kanda hemoglobinin taşıyabileceği oksijen miktarı sınırlı olduğundan, arteriyel PO_2 artışı esas olarak erimiş halde taşınan oksijen miktarını artırır. PO_2 artışı refleks bir mekanizma ile periferik vasküler dirençte artma, pulmoner vazokonstriksiyon ve kan akımı azalmasına yol açar (53). Dokularda CO_2 parsiyel basıncı (PCO_2) da yükselir. Buna karşın santral ve periferik kemoreseptörlerin CO_2 'e duyarlılığı önemli derecede azalır. Bu veri pek çok araştırmacı tarafından saptanmış durumdadır (21, 45, 58, 61).

Hiperbarik ve hiperoksik koşullarda akciğerlerde interstisyel ve intraalveoler ödem, tip II pnömositlerde artış ve sürfaktan yetmezliği gözlenmiştir (16, 53, 67, 75, 76). Ayrıca lipid peroksidasyon ürünlerinde artış olduğu bildirilmiştir. SOD ve/veya katalaz gibi antioksidan enzimlerin ön uygulaması ile yapılan çalışmalar, bu akciğer patolojilerine serbest oksijen radikallerinin aracılık ettiğini göstermiştir (67, 77). Bu şekilde gelişen akciğer ödemi, gazların diffüzyon kapasitelerini azaltarak hiperoksik ortamda hipoksi ve hiperkapni gelişmesine neden olmaktadır (16, 64).

Kardiyovasküler Sistem Değişiklikleri:

Daha sonra ayrıntılı olarak ele alınacak olan "hiperbarik bradikardi", yüksek basınç etkisiyle

kardiyovasküler sistemde oluşan en belirgin değişikliktir. Yüksek basıncın özellikle atriyal iletim sistemini etkilediği ve bradikardi ile birlikte birçok EKG değişikliklerine neden olduğu bildirilmiştir. Bunlar rSR' dalgası oluşumu, Q-T intervali uzaması, hafif S-T yükselmesi, P-R uzaması ve bazen bigemine ventriküler prematüre sistollerdir (8, 14, 69, 71, 72).

Ayrıca yüksek basınç ortamında periferik vasküler dirençte artma (10, 38, 39), kardiyak output'da azalma olmaktadır (7). Arteriyel kan basıncında önemli değişiklik olmadığı bildirilmiştir (10, 38, 39).

Yüksek Basıncın Kulak Üzerine Etkisi:

Dalışlar sırasında karşılaşılan bir başka sorun, dış kulak ile orta kulak arasındaki basınç farkı dengelenemediğinde timpan membranı rüptürüdür. Özellikle üst solunum yolu infeksiyonları ile dalındığında önemli bir sorun olarak ortaya çıkabilir. Dalış sırasında basıncın dengelenmesine engel olduğundan kulak tıkaçlarının kullanılmaması tavsiye edilmektedir (44). Ayrıca hiperbarik ortamlarda kullanılan gazların tipine bağlı olarak işitme kayıpları olabileceği, kulak zarına soğuk suyun teması ile vestibüler fonksiyonlarda bazı bozuklukların ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (21).

Çeşitli Kan Parametrelerindeki Değişiklikler:

Eritrosit sayısında artma, eritrosit 2-3-difosfogliserat miktarında yükselme; trombosit sayısında azalma, pıhtılaşma zamanında kısalma; hematokrit değeri, hemoglobün miktarı, lökosit sayısında artma; lökosit formülünde, nötrofil sayısında artma, lenfosit, monosit ve eozinofillerde azalma olduğu bildirilmiştir (21, 30, 54, 74).

Sinir Sistemi ile İlgili Değişiklikler:

Hiperbarik ortamın santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinden bazıları yüksek nitrojen basıncına bağlıdır. 40 metreden daha derinlerde öfori belirtileri görülür, 50-60 metreden sonra derinlik sarhoşluğu denilen, alkol intoksikasyonuna benzer tablolar oluşabilir. Derinlik sarhoşluğu durumunda bazen en tecrübeli dalgıçlar bile donanımlarının kendileri için gereksiz olduğunu düşünerek onları çıkarırlar ve hiçbir alet olmadan daha derinlere giderler. Yardım edilmediği takdirde bu çeşit davranışlar ölümle sonuçlanabilir (32, 44).

Diğer taraftan, hiperbarik hiperoksijenasyonun nöronal eksitabiliteyi artırması sonucu, konvülsiyonların görülebildiği, yüksek basınç sinir sendromu (HPNS) denilen tablo oluşabilir (21).

Vücut Sıcaklığındaki Değişiklikler:

Hiperbarik koşullarda vücut sıcaklığında düşme ve normal ortamdakine göre titreme derecesinde azalma olduğu yapılan deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (21, 36, 70). Düşük temperatürün kalp, beyin gibi santral organların metabolik aktivitelerini yavaşlatarak oksijen tüketimini azaltmaya yönelik olduğu iddia edilmiştir (36).

Bazı Hormonlardaki Değişiklikler:

Yüksek basınç ortamında, normal sınırları içinde olmakla beraber, T₃, T₄, insülin, testosteron, LH'da azalma olduğu (43) ve atriyal natriüretik faktör salınımının arttığı gözlenmiştir (51). Plazma katekolamin seviyelerinde bir değişme olmadığı bildirilmiştir (41).

Ayrıca, SGOT, SGPT ve alkalin fosfataz enzimlerinin hiperbarik koşullarda yükseldiği gösterilmiştir (30).

Kalp Hızının Kontrolü ve Bradikardi Mekanizmaları

Kalp ritmik olarak kasılmalarını sağlayan ve kontrol eden özel uyarı ve ileti sistemine sahiptir. Kalbi ritmik olarak uyaran impulslar sino-atriyal (S-A) düğümde doğar, atriyum kaslarına yayılır ve internodal yollar ile atrio-ventriküler (A-V) düğümüne iletilir. A-V düğümde bir miktar gecikmeye uğratılarak A-V demete ve Purkinje liflerine geçerek ventrikül kaslarına yayılır.

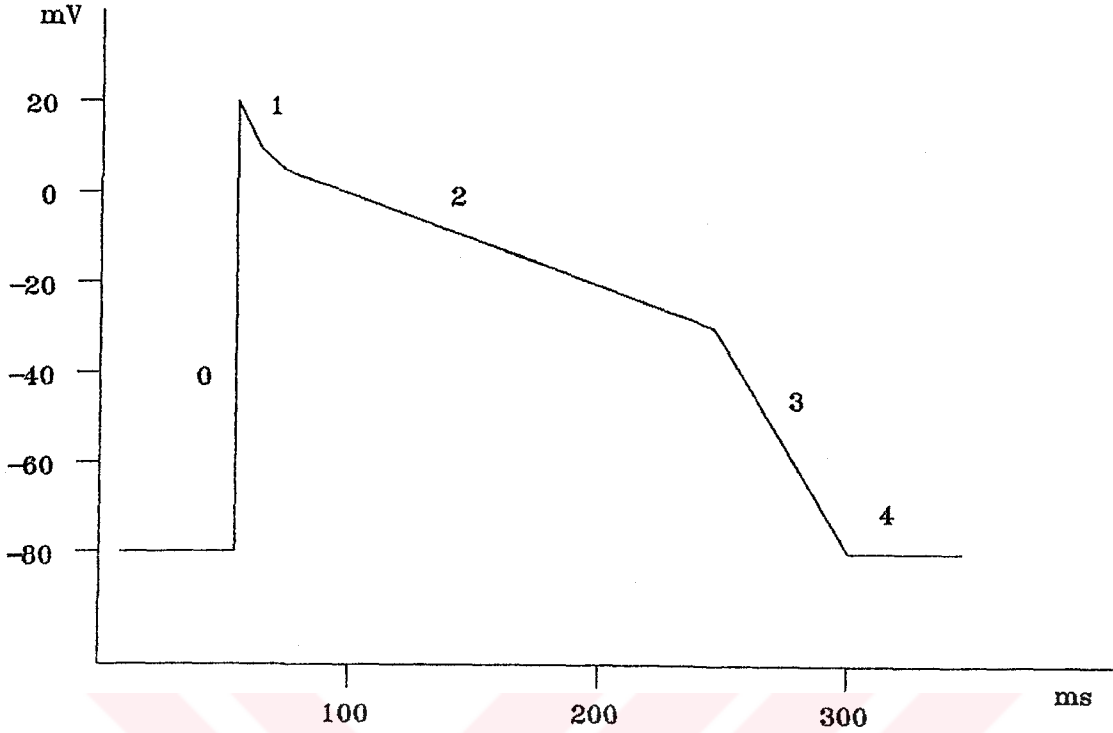
S-A düğüm kendi kendine impuls çıkarma yeteneğinde olan 3 mm genişliğinde, 1,5 mm uzunluğunda, 1 mm kalınlığında özelleşmiş kas hücrelerinden yapılmıştır. Sağ atriyumun arka-üst kısmında vena kava superior'un ağzının hemen ön-yan bölümünde bulunmaktadır. Bu düğümdeki lifler 3-5 μ çapındadırlar. S-A düğüm lifleri atriyum lifleriyle devam eder ve sinüs düğümünde başlayan depolarizasyon derhal atriyumlara yayılır (32).

Sino-atriyal düğüm liflerinde otomatik-ritmik impuls oluşumu:

Kalp kası aksiyon potansiyeli hücre membranındaki farklı iyon kanallarının aktivitelerindeki hızlı ve belirgin değişiklikler nedeniyle, depolarizasyon (faz 0), erken repolarizasyon (faz 1), plato periyodu (faz 2), geç repolarizasyon periyodu (faz 3) ve dinlenme membran potansiyeli (faz 4) olarak isimlendirilen kısımlara ayrılmıştır (13, 27; şekil 2).

Faz 0, hızlı sodyum kanallarının açılması ile oluşur. Hücre içine hızlı sodyum girişi ile membran potansiyeli +20 mV'a kadar yükselir. Membran potansiyeli pozitif olduktan sonra bu kanallar kapanmaya başlar ve +20 mV'da tamamen kapalı hale gelir.

Faz 1, membran repolarizasyon proseslerinin başladığı fazdır. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Mamafih en önemli faktör sodyum kanallarının kapanmasıdır.



ŞEKİL 2: Ventrikul kasından kaydedilmiş aksiyon potansiyeli (13)

Aksiyon potansiyelinin bu fazında hücre içine klor iyonu girişinin rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu faz özellikle Purkinje hücrelerinde belirgindir.

Faz 2, yavaş kalsiyum-sodyum kanallarının açık olduğu fazdır. Bu sırada hızlı sodyum kanalları tamamen inaktif durumdadır. Hücre içine yavaş kalsiyum ve sodyum girişi ve bunu dengeleyen hafif potasyum çıkışı ile plato periyodu 200-300 ms sürer.

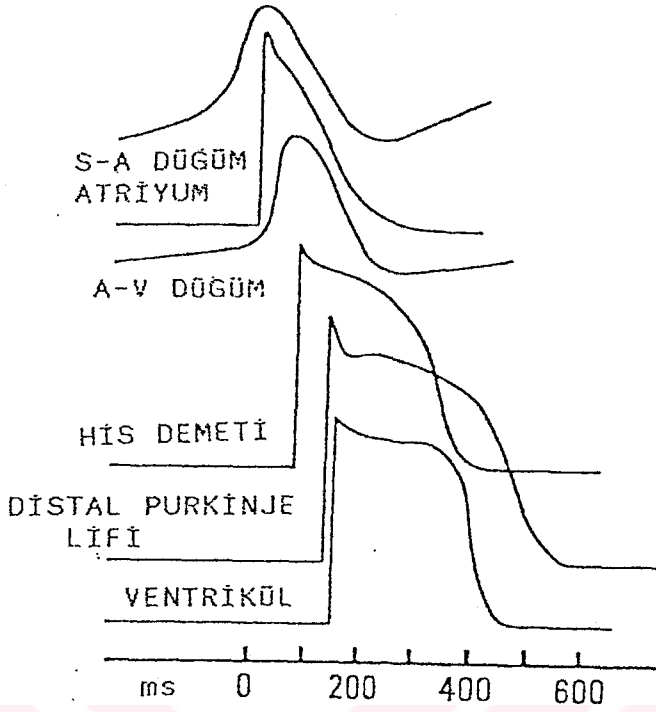
Yavaş kalsiyum-sodyum kanallarının inaktivasyonu, potasyum permeabilitesinin artışı ile faz 3 başlar. Potasyum permeabilitesinin ve hücre dışına K^+ çıkışının giderek artması ile hücre membranı hızla repolarize olarak membran potansiyeli dinlenme durumuna döner.

Faz 4, dinlenme periyodudur. Bu sırada aktif sodyum

ve potasyum pompası ile hücre içine girmiş sodyum iyonları dışarı çıkarılırken, potasyum iyonları içeriye alınır (13, 27).

S-A ve A-V düğüm hücrelerinde aksiyon potansiyeli bu şekilde gerçekleşmez. Ventrikül kas hücrelerinin dinlenme membran potansiyeli -80, -90 mV iken, S-A düğüm hücrelerinde -50, -60 mV'dur ve sabit değildir. Bu sırada membran sodyuma daha çok, potasyuma daha az permeabildir. Bu iyonların konsantrasyon gradiyentleri ile hücre membranından geçişleri membran potansiyelinin yükselmesine neden olur. Membran potansiyeli yükseldikçe potasyum permeabilitesi azalır ve membran potansiyeli -40 mV'a kadar ulaşır. Bu değer S-A düğüm lifleri için eşik değerdir. Bu hücrelerde faz 0'dan yavaş kalsiyum sodyum kanalları sorumludur. Bu nedenle S-A ve A-V düğüm hücrelerinde bu faz dik değildir ve amplitüdü daha düşüktür (Şekil 3). Kısa bir plato periyodunu repolarizasyon takip eder ve dinlenme membran potansiyeli ile siklus devam eder (13, 32, 47).

Sabit olmayan membran potansiyelleri ile impuls oluşturma özelliğine spontan diyastolik depolarizasyon denmektedir. S-A düğüm hücrelerinden başka A-V düğüm, His demeti, Purkinje liflerinde spontan diyastolik depolarizasyon özelliği mevcuttur. Ancak S-A düğüm hücreleri, kalpteki diğer hücrelere göre daha yüksek dinlenme membran potansiyeline sahiptir ve impuls oluşturma hızı daha fazladır. Bu nedenle kalbin pacemaker'ı S-A düğümdür (13, 32).



Şekil 3:
Kalpte pacemaker, iletim sistemi ve myokard hücrelerinden kaydedilmiş aksiyon potansiyelleri (13).

Spontan diyastolik depolarizasyon gösteren hücrelerde potasyuma karşı permeabilitenin artışı kalp ritminin yavaşlamasına yani bradikardiye neden olur. Parasempatik aktivite ile salınan asetilkolin bu yolla kalp frekansının azalmasına neden olur. Sempatik aktivasyon ise membranın sodyum ve kalsiyuma karşı permeabilitesini artırarak kalp frekansının artmasına neden olur (13, 32).

Karotid sinüs, arkus aorta, pulmoner ven, atriyum ve ventrikül duvarında yerleşmiş baroreseptörlerin stimülasyonu ile bradikardi oluşur. Bunlar gerim reseptörleri olup, kan basıncı artışı ile uyarılırlar.

Afferent lifleri bulbusda vazomotor alana uzanır. Bu reseptörlerin uyarılması ile vazomotor merkezde ara nöronlar aracılığı ile vazokonstriktör nöronlar inhibe olurken n. vagus dorsal çekirdeği eksite olur. Böylece bradikardi, vazodilatasyon, venodilatasyon ve kan basıncında düşme oluşur (5, 27).

Aortik ve karotid kemoreseptörlerinin uyarılması esas olarak solunum üzerine etkilidir. Ancak solunum merkezinden vazomotor alana konverje olmuş lifler vardır. Bu reseptörlerin hipoksi veya hiperkapni ile uyarılması solunum frekansı ve derinliğini geçici olarak artırırken periferik vazokonstriksiyona ve kalp atım hızında hafif değişikliklere yol açar (5, 13, 27, 32, 66). Periferik kemoreseptör stimülasyonuna karşı kardiyak cevap primer ve sekonder refleks mekanizmalarla oluşur. Primer refleks mekanizma S-A düğüm üzerinde inhibe edici ve kalp frekansını azaltıcı etkinlik gösterir. Sekonder refleks mekanizma ise fasilite edicidir. Solunumun stimülasyonu nispeten ılımlı düzeyde iken kalp frekansı genellikle azalır. Buna karşın pulmoner ventilasyonda daha fazla artış olduğu zaman kalp hızı artar (5). Ayrıca kan gazlarının parsiyel basınçlarındaki değişiklikler ile H^+ konsantrasyonu artışı da kalp üzerine etkilidir. pH'nın düşmesi hem sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonu salınımını azaltarak hem de myoflamanları deprese ederek kalp kasının kasılma gücünü azaltmaktadır (5).

Bunlara ek olarak, S-A düğüm hücrelerinin plazma

membranlarının hasarlanması ile elektriksel özelliklerinde belirgin değişiklikler olduğu bildirilmiştir (47).

Hiperbarik Bradikardi ile İlgili Görüşler

Hiperbarik bradikardi ilk olarak Paul Bert (1870) tarafından bildirilmiştir. Daha sonra Irving (1929) memelilerde, Scholander (1940) ve Elliasson (1960) kuşlarda hiperbarik bradikardi üzerine çalışmalar yapmışlardır (6, 19, 70, 71). Etkin faktörlerin belirlenmesi amacıyla konu yoğun olarak çalışılmakta ise de hala tam bir görüş birliğine varılamamıştır.

En çok tartışılan görüş, yüksek ortam basıncının etkisiyle mekanoreseptörlerden; progresif hipoksi ve hiperkapni nedeniyle periferik ve santral kemoreseptörlerden kalkan impulslarla oluşan spesifik bir refleks mekanizma sonucu olduğudur (6, 8, 9, 17, 19, 38, 63). Yapılan çalışmalarda, doğal dalgıç olan bazı ördek türleri ve ayıbalıkları dalışa zorlandıklarında istemli dalışlar sırasında gözlenen daha derin bir bradikardinin ortaya çıktığı saptanmıştır. Olayın vagal aktivite artışına neden olan refleks mekanizmanın emosyonel faktörlerle suprabulbar seviyede etkilenmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür (7, 9, 11, 26). Tekrarlanan dalma aktiviteleri sırasında, bradikardik cevabın gittikçe azalması da, reseptör duyarlılığında oluşan değişikliklere bağlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır (26). Hiperbarik ortamlarda yapılan egzersizin ve hipoksik şartlarda

başlayan dalışların bradikardiyi derinleştirdiği gösterilmiştir (62, 63). Gebe ayıbalıklarında yapılan bir çalışmada, anne ayıbalığının dalma aktivitesi sırasında fötüsde oluşan bradikardik cevabın, yüzeyde anne asfiksiye maruz bırakıldığı durumdakine benzer olduğu gözlenmiştir (36). Hipoksik ve hiperkapnik kanla perfüze edilen deney hayvanlarında santral ve periferik kemoreseptör stimülasyonunun hiperbarik bradikardik cevabı artırdığı bildirilmiştir (38). Buna karşın hiperbarik ortamda değişik gaz bileşimleri inspire ettirilerek yapılan deneylerle hipoksik ve hiperkapnik durumların bradikardik cevabı değiştirmedini gösteren yayınlar da vardır. Hiperoksik kanla karotis kemoreseptörlerin perfüzyonu kalp hızı üzerine etkili olmamıştır (10). Ayrıca periferik kemoreseptörlerin, baroreseptörlerin denervasyonunun (10, 39), atropin uygulaması ve vagotominin (71) hiperbarik bradikardik cevabı değiştirmedini gösterilmiştir. Bunlara ek olarak, izole kalp preparatlarında hiperbarik bradikardi oluştuğu gösterilmiştir (14). Böylece bu refleksin bradikardik cevapta major bir rol oynamadığı, etkisinin minimal olduğu anlaşılmıştır (10, 11, 39).

Vücut sıcaklığının dalma aktivitesi sırasında azaldığı (21, 36, 70), direkt olarak yapılmış ölçümlerle aortik temperatürde düşme olduğu saptanmıştır (36). Bu durumlar, hiperbarik bradikardik cevapta vücut sıcaklığının etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bununla beraber, sıcaklığın sabit tutulduğu izole çalışmalarda da

bradikardinin saptanmış olması bu görüşten uzaklaşmaya neden olmuştur (14).

Bunların yanısıra, yapılan çeşitli çalışmalarda hiperbarik bradikardiye çeşitli EKG değişikliklerinin eşlik ettiği gösterilmiştir (8, 14, 69, 71). Gözlenen EKG değişiklikleri, P-R mesafesinde uzama (69, 71), P dalgasında düzleşme (69), Q-T intervali, S-T segmenti ve T dalgası değişiklikleri, rSR' dalgası oluşumu (69), atriyal ve ventriküler prematüre atımlardır (8, 69). Ayrıca, izole kalp çalışmalarında yüksek basıncın atriyal iletimi yavaşlattığı da gösterilmiştir (14). Helyum-oksijen gaz karışımları ile yapılan çalışmalarda iletimin deprese olduğu, oksijen-azot karışımlarında oksijen konsantrasyonunun artırılmasıyla iletim hızının belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Bu bulgular, hiperbarik bradikardinin ve iletim sistemi depresyonunun tamamen oksijene bağlı olduğunu düşündürmüştür (69).

Bunlara ek olarak, hiperbarik ortamda serum potasyum düzeyinde artış olduğu gözlenmiştir (71). PO₂, temperatur ve otonomik mediatörlerin elimine edildiği izole çalışmalar (14), hiperbarik bradikardinin kalp hücreleri yapısında oluşan değişikliklerle spontan diyastolik depolarizasyonun bozulmasına bağlı olduğunu göstermiştir. Ancak hiperbarik ortamın, kalp iletim sistemi hücrelerinin bu özelliğini nasıl bozduğu hala anlaşılamamıştır (14, 28, 69).

Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidan Stres

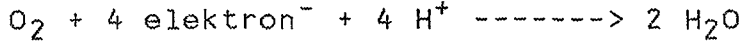
En dış orbitalinde çiftlenmemiş elektron bulunan moleküllere serbest radikaller denmektedir. Serbest radikaller kimyasal olarak çok aktiftirler ve diğer moleküllerle hızla reaksiyona girmeye ve onların yapılarını değiştirmeye meyillidirler (23, 60, 68). Serbest radikaller, kimyasal sembollerinden sonra üst taraflarında en dış orbitalindeki çiftlenmemiş elektron sayısı kadar nokta ile gösterilmektedir ($R\cdot$). Anyon, katyon veya nötral durumda bulunabilirler (60).

Serbest Oksijen Radikalleri Nelerdir?

Yaklaşık iki milyar yıl önce atmosferde oksijen miktarının artması organizmalar üzerinde güçlü bir evrimsel baskı oluşturmuştur. Organizmalar oksijeni daha çok kullanabilecekleri mekanizmalar geliştirirlerken oksijen metabolitlerinin çeşitli zararlı etkilerine maruz kaldıklarından, bunlara karşı kendilerini koruyucu sistemler de oluşturmuşlardır (24).

O_2 'nin dört elektron alarak H_2O 'ya redüksiyonu sırasında üç oksijen ara ürünü oluşur. O_2 'nin bir elektron alarak indirgenmesiyle, dış orbitalinde tek çiftlenmemiş elektron taşıyan süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$) oluşur. $O_2^{\cdot-}$ 'nin bir elektron ile indirgenmesi sonucu hidrojen peroksit (H_2O_2) meydana gelir. H_2O_2 çiftlenmemiş elektron içermez, ancak bir elektron alarak indirgenmesi ile hidroksil

radikali (OH[•]) ve hidroksil anyonuna (OH⁻) dönüştüğü için radikal olarak kabul edilmektedir. Üçüncü adımda oluşan OH[•] oldukça yüksek kimyasal aktiviteye sahiptir. OH[•]'nin de indirgenerek H₂O'yun oluştuğu bu reaksiyonların özeti



olarak belirtilmektedir. Bu reaksiyonlar sırasında oluşan O₂^{-•}, H₂O₂ ve OH[•] araürünleri serbest oksijen radikalleri olarak bilinmektedir ve çeşitli fizyopatolojik süreçlerde çok önemli yer işgal etmektedir (12, 24, 60, 68).

Serbest Oksijen Radikali Kaynakları:

Çeşitli biyolojik süreçler sırasında, endojen ve eksojen etkenler ile serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. Bu radikallerin oluşumunda bir geçiş elementi ya da metalloprotein veya flavoprotein gibi bir enzimin katalizi ile redoks reaksiyonlar önemlidir (23, 60, 68). Serbest oksijen radikali oluşumunu sağlayan başlıca kaynaklar şunlardır:

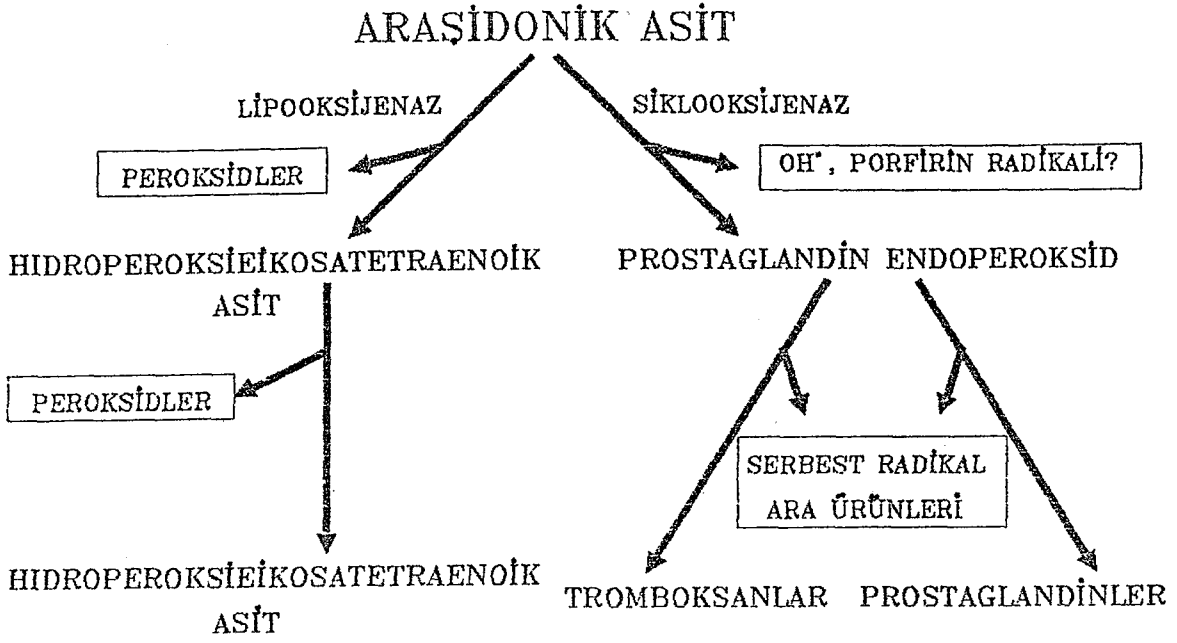
Mitokondri: En önemli serbest oksijen radikali kaynaklarından birisidir. Solunum zincirinde O₂'nin mitokondriyal elektron transportu ile dört elektron alarak H₂O'ya indirgenmesi sırasında normalde %1-2 kadar O₂^{-•} ve H₂O₂ oluştuğu bildirilmiştir. Bunların oluşum yeri, sitokrom b ve ubikinon enzimlerinin yerleştiği mitokondri iç membranıdır. Ayrıca NADP dehidrogenaz ve dehidroorotat

dehidrogenaz da kısmen mitokondriyal $O_2^{\cdot-}$ oluşumundan sorumlu elektron taşıyıcılarıdır. İskemik koşullarda elektron taşıyıcılarının indirgenmesiyle $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 oluşumu artmaktadır. Bundan başka, Haber-Weiss reaksiyonu ile $O_2^{\cdot-}$ tarafından redüklenmiş demirin H_2O_2 'i redüklemesiyle kimyasal bakımdan daha aktif bir radikal olan OH^{\cdot} oluşmaktadır (23).



Endoplazmik Retikulum ve Çekirdek Membranında Bulunan Elektron Taşıyıcı Sistemler: Bu membranlarda bulunan çeşitli enzimler serbest oksijen radikali kaynağı olabilirler. Bunların başında çeşitli hidroksilasyon olaylarından sorumlu sitokrom-P-450 gelmektedir. Bundan başka, sitokrom b_5 de serbest oksijen radikali oluşumunda etkilidir. Sitokrom-P-450 NADPH'ı ve sitokrom b_5 NADH'ı kofaktör olarak kullanarak O_2 'nin indirgenmesi sırasında $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 oluşumundan sorumludurlar. Ayrıca flavin içeren çeşitli oksidazlar aracılığı ile serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır (23).

Farklı organlarda yapılan çalışmalarda, bunların hücre tiplerine göre değişen yapıda sitokrom-P-450 içerdikleri bildirilmiştir. Çeşitli organların hücrelerinde sitokrom-P-450 ve sitokrom b_5 miktarlarının değişik olduğu saptanmıştır. Örneğin, akciğerlerde küçük hava yollarında bulunan Clara hücrelerinin çok yüksek miktarda sitokrom-P-450 içerdiği bulunmuştur. Bundan başka, bu enzimlerin

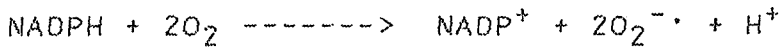


ŞEKİL4: Arasidonik asit metabolizması sırasında lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzimleri aracılığı ile serbest radikal oluşumu (23)

sirkadiyan varyasyonlar gösterdikleri tespit edilmiştir (23).

Peroksizomlar: önemli hücre sel H_2O_2 kaynağıdır lar. Buralarda bulunan çeşitli oksidazlar ve flavoproteinler aracılığı ile özellikle H_2O_2 oluşmaktadır (23).

Plazma Membranı: özellikle nötrofillerin membranlarında bulunan NADPH oksidazın, kemotaksik faktörlerle aktifleşmesiyle $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 üretimi artmaktadır. NADPH oksidaz, NADPH'ı $NADP^+$ 'a oksitlerken, O_2 'i $O_2^{\cdot-}$ 'e redüklemektedir.

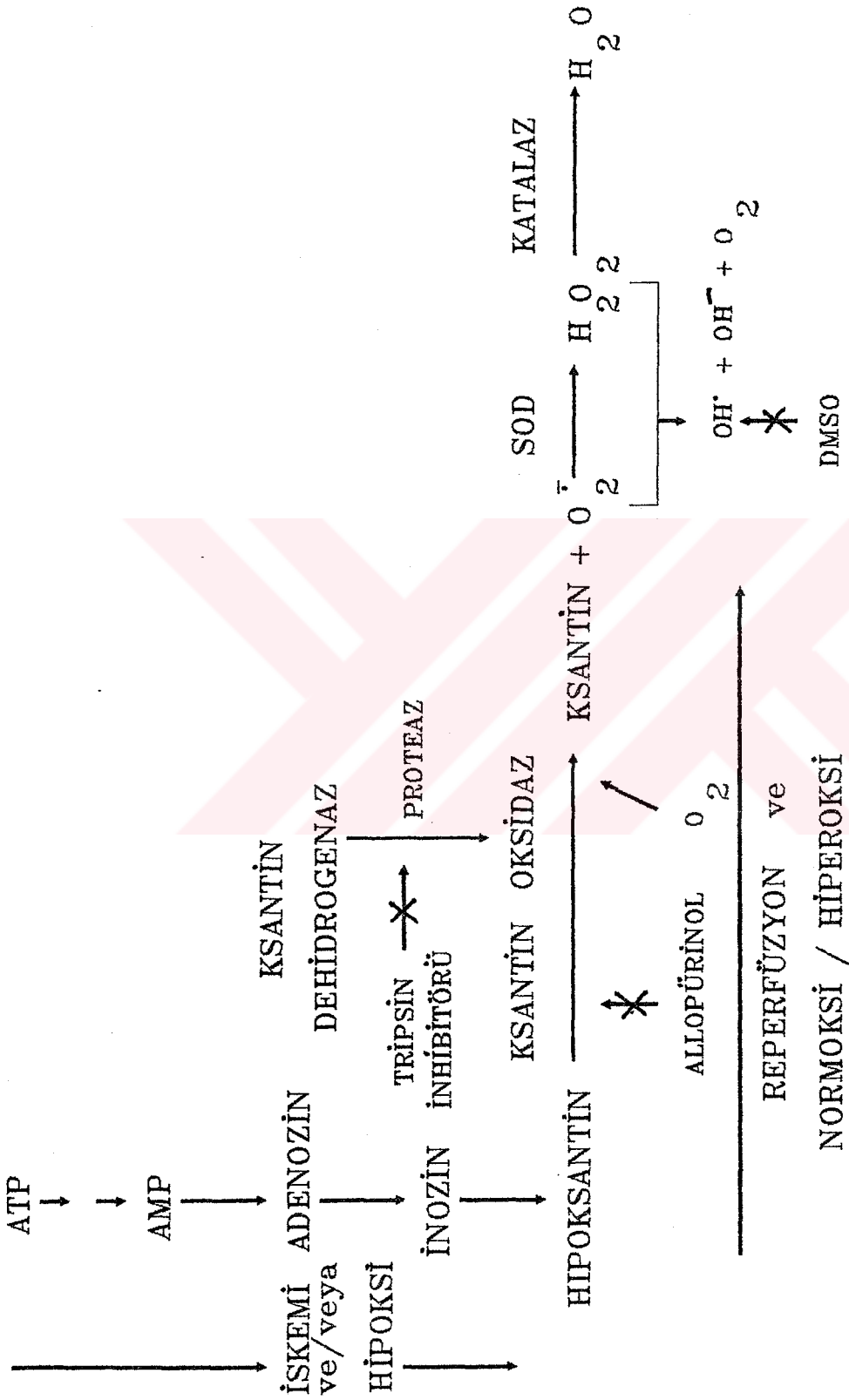


özellikle fagositoz sırasında bu süreçlerle bol miktarda

$O_2^{\cdot -}$ ve H_2O_2 oluşmaktadır (2, 4, 23, 24, 57, 60, 68). Bundan başka araşidonik asit metabolizması sırasında lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzimleri aracılığı ile serbest oksijen radikali üretilmektedir (23, 60; Şekil 4).

Sitoplazma: Sitoplazmada çözülmüş halde bulunan triptofan dioksijenaz ve ksantin oksidaz enzimleri aracılığı ile serbest oksijen radikalleri üretilmektedir (23). Özellikle son yıllarda önemli bir serbest oksijen radikal kaynağı olarak ksantin oksidaz enzimi üzerinde çalışılmaktadır (1, 23, 31, 37, 40, 42, 49, 52, 68, 78). Pürin metabolizmasında görevli olan, molibdoflavoprotein yapısındaki ksantin oksidaz enzimi, ksantin ve hipoksantini ürik asite dönüştürürken $O_2^{\cdot -}$ de oluşmaktadır (31, 37).

Hipoksik şartlarda ksantin dehidrogenaz enzimi sülfür gruplarının oksidasyonu ile ksantin oksidaza dönüşmektedir (Şekil 5). İskemiye takip eden reperfüzyon sonrasında oksijen konsantrasyonunun artması fazla miktarda serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır (23, 31, 37, 49, 68). Link ve Riley (1989) bu süreçte oluşturulan serbest oksijen radikalinin hidrojen peroksit olduğunu iddia etmişlerdir. Ancak primer olarak $O_2^{\cdot -}$ oluştuğunu gösteren çok sayıda yayın vardır (31, 37, 49, 68). İskemi-reperfüzyonun ince barsakta oluşturduğu doku yaralanması ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşümünü inhibe eden Soybean tripsin inhibitörünün, ksantin oksidaz



SEKİL 5: İskemi-reperfüzyon sırasında ksantin oksidaz enzimi ile serbest oksijen radikali oluşumu (31'den değiştirilerek)

inhibitörleri olan allopürinol veya folik asidin, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin uygulanması ile doku yaralanmasının anlamlı düzeyde azaldığı bulunmuştur. Bu bulgu ksantin oksidaz enziminin iskemi-reperfüzyon durumunda önemli bir serbest oksijen radikal kaynağı olduğunun açık bir delilidir (31). Bu enzim özellikle ince barsak ve kalpte yoğun olarak bulunmaktadır. Ayrıca bu organlarda etkisini kısa sürede gösterdiği bildirilmiştir (31, 49).

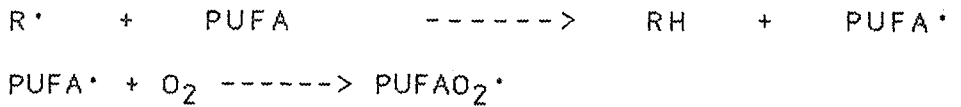
Küçük Moleküllerin Otooksidasyonu: Redükte flavinler, tioller, divalen metallar, epinefrin ve antibiotikler gibi birçok solubl küçük molekül biyolojik ortamlarda O_2 'nin redüksiyonuna neden olarak $O_2^{\cdot-}$ oluşturmaktadırlar (23).

Eksojen Kaynaklar: Yukarıda sayılan biyolojik kaynaklardan başka dış faktörler de serbest oksijen radikali oluşturlar. Bunlar arasında, radyasyon, hava kirliliği, çeşitli kimyasal maddeler, ilaçlar, sigara içimi ve hiperoksijenasyon sayılabilir (12, 23, 60). Gerek elektromanyetik radyasyona (x ve gama ışınları gibi) ve gerekse parçacık radyasyonuna (α ve β ışınması gibi) maruz kalma ile oluşan serbest oksijen radikalleri ciddi doku yaralanmalarına yol açarlar. Radyasyon, suyu hidrolize ederek OH^{\cdot} oluşumuna neden olmaktadır (12, 23, 60).

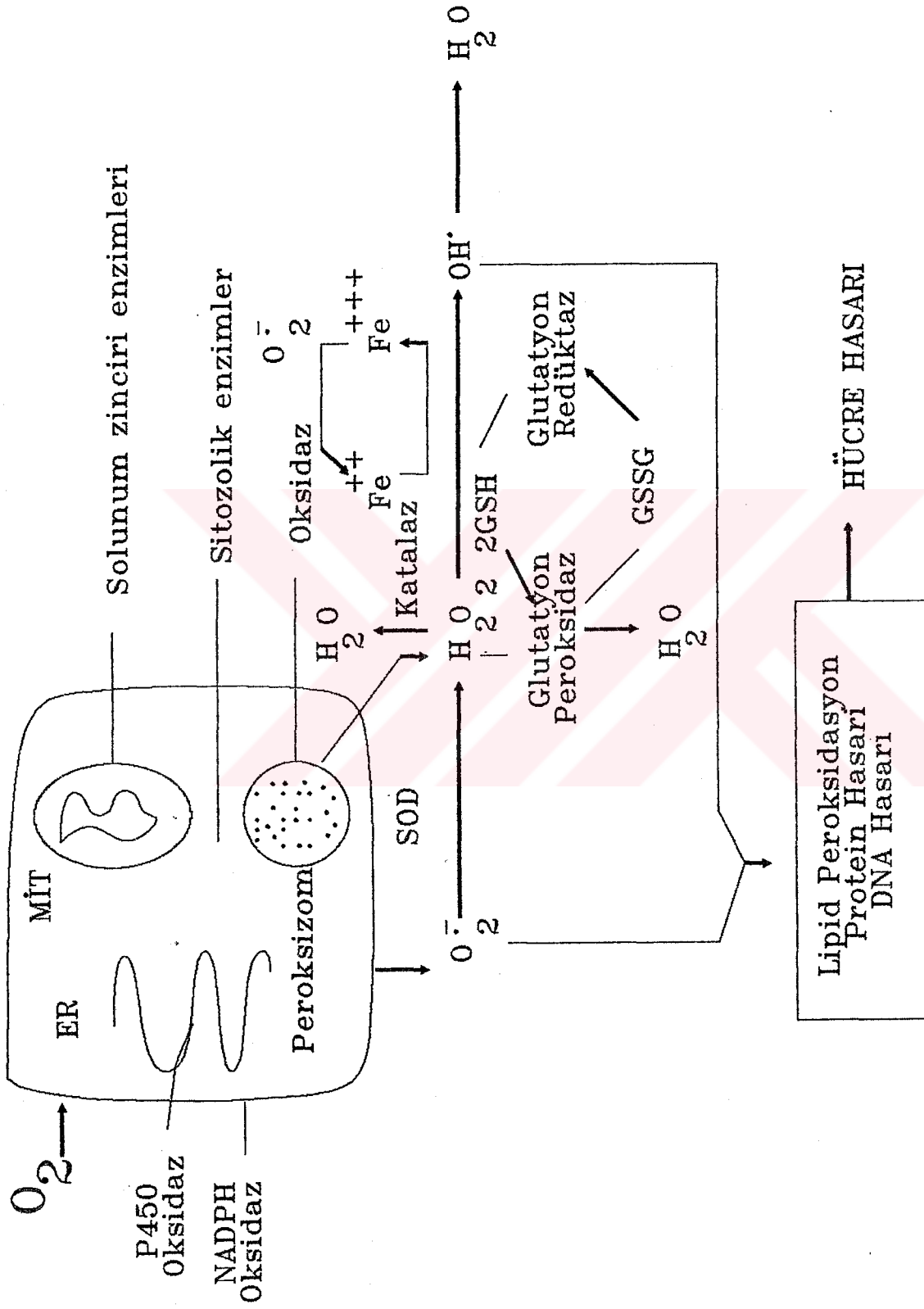
Serbest Oksijen Radikalleri ve Doku Yaralanması:

Serbest oksijen radikalleri membran fosfolipitleri, proteinleri ve nükleik asitleri etkilemesiyle doku yaralanması oluşturmaktadırlar (12, 23, 68; Şekil 6). Serbest oksijen radikallerinin kanser, ateroskleroz, epilepsi, midenin stres ülserleri gibi çeşitli hastalıkların etyopatogenezinde önemli rol oynadığı da bilinmektedir (23, 31, 57, 60, 77). $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 kimyasal olarak daha az aktif ürünler olmakla birlikte, genellikle oluştukları yerden daha uzaklara diffüze olarak etki gösterebilirler. Oysa, OH^{\cdot} kimyasal olarak daha aktif bir üründür, genellikle oluştuğu yerde etki gösterir, başka bölgelere diffüze olamaz (23, 24, 60, 68).

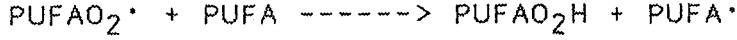
Lipid Peroksidasyon: Serbest radikaller hücre membranı yapısında bulunan poliansatüre yağ asitleri (PUFA) ile kolaylıkla reaksiyona girerek otokatalitik bir zincirleme reaksiyonlar dizisinin başlamasına neden olurlar. Serbest radikal (R^{\cdot}) ile PUFA'nin reaksiyona girmesi sonucu, R^{\cdot} PUFA'den bir H^+ kopararak çiftlenmemiş bir elektron içeren $PUFA^{\cdot}$ alkil radikali oluşumuna neden olur. $PUFA^{\cdot}$ 'nin O_2 ile reaksiyonunda lipid peroksit oluşur.



Lipid peroksitin komşu bir PUFA ile reaksiyonu yeni bir $PUFA^{\cdot}$ oluşumuna neden olur ve olaylar bu şekilde zincirleme devam eder (12, 23, 60, 68).



ŞEKİL 6: Serbest Oksijen radikalleri oluşumu, anti-oksidan savunma ve doku yaralanması (12)

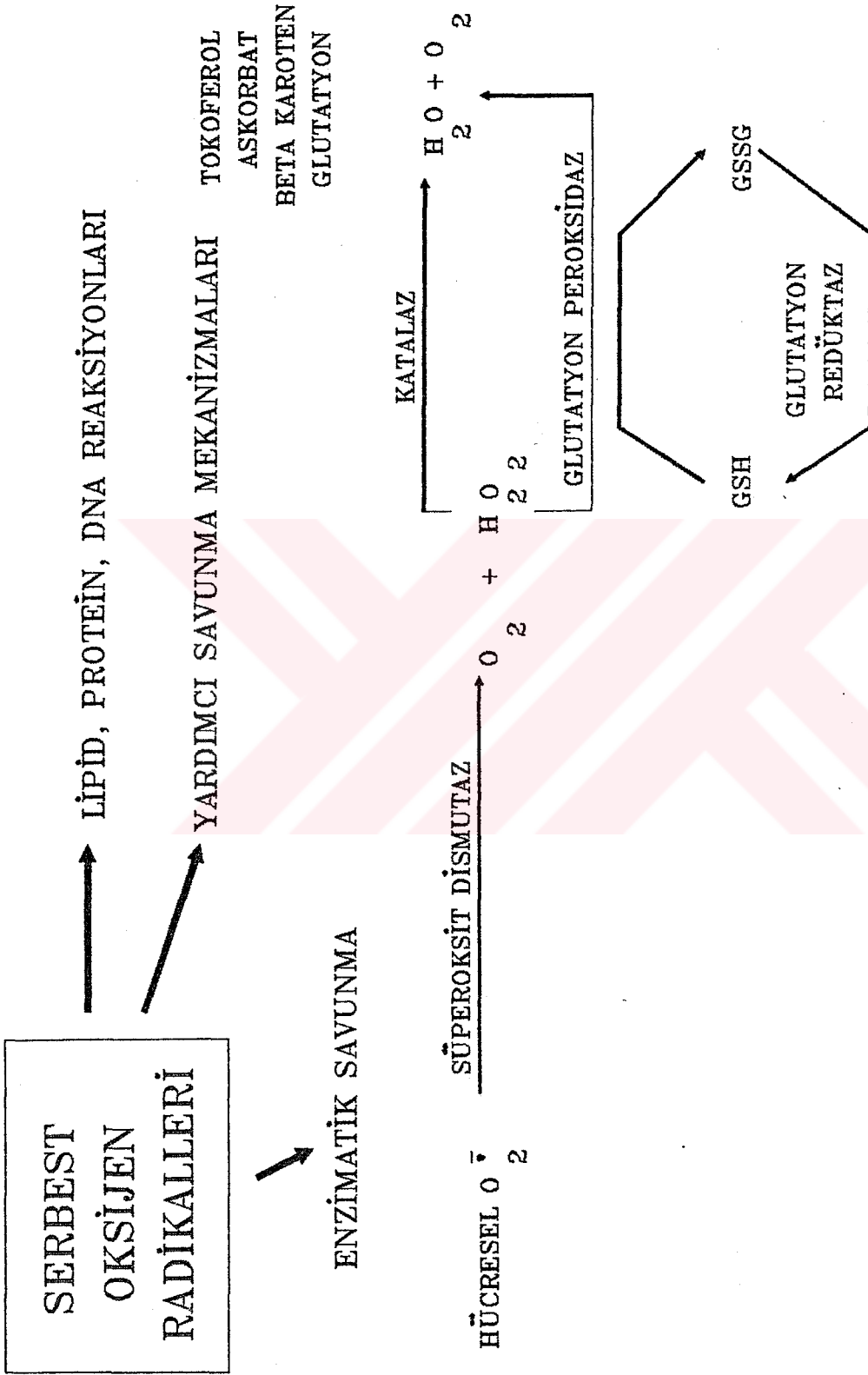


Protein Hasarı: Serbest oksijen radikalleri yapısında triptofan, tirozin, metionin, histidin, sistein, sistin gibi amino asitler bulunan proteinlerde hasar oluştururlar. Amino asitlerin oksidasyonuna, aralarındaki bağların kopmasına, proteinler arasında disülfid bağlarının ve çapraz köprülerin oluşumuna neden olarak protein hasarına yol açarlar (23, 60, 68). Gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz, Na^+ - K^+ -ATPaz ve Ca^{++} -ATPaz gibi proteinleri de etkileyerek hücre fonksiyonlarını bozmaktadırlar (12, 23, 68).

Nükleik Asit ve DNA Üzerine Etkisi: Serbest oksijen radikalleri ve özellikle OH^{\cdot} , DNA yapısındaki bazların oksidasyonu ile DNA replikasyonunun inhibisyonu ve genetik koddaki mutasyonların indüklenmesi sonucu DNA hasarı yapmaktadırlar (12, 23, 60, 68).

Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Sistemleri:

Organizmalar, atmosferin oksijenden zenginleşmesi ve fotosentetik evrimleri ile kendilerini serbest oksijen radikallerinden korumak için ekstrasellüler ve intrasellüler savunma sistemleri geliştirmişlerdir (12, 23; Şekil 7).

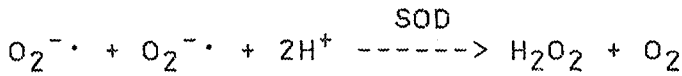


ŞEKİL 7: Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları (23)

Ekstrasellüler Savunma Sistemleri: Ekstrasellüler antioksidanlar ya serbest radikal oluşumunu bloke, ya da oluşmuş serbest oksijen radikallerini inaktive ederler. Bunlar arasında Vitamin E, askorbik asit, transferrin, serüloplazmin, haptoglobilin sayılabilir. Vitamin E, $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} ve lipid peroksi radikallerinin indirgenmesini sağlar. Transferrin, demir bağlayarak Haber-Weiss reaksiyonuyla serbest oksijen radikali oluşumunu önler. Serüloplazmin, ferröz demiri ferrik demire okside ederek demirin transferrine bağlanmasını kolaylaştırır (12, 60).

Intrasellüler Savunma Sistemleri: Bu sistem SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerini içerir. Bu enzimler serbest oksijen radikallerinin redüksiyonunu katalizler (12, 23, 24, 60).

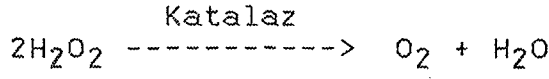
Süperoksit Dismutaz: $O_2^{\cdot-}$ 'in H_2O_2 'e indirgenmesini katalizleyen bir metalloproteindir (23, 68).



Üç çeşit SOD bildirilmiştir: Demir içeren (FeSOD), manganez içeren (MnSOD) ve hem bakır hem de çinko içeren (CuZnSOD). FeSOD memelilerde saptanamamıştır. Çeşitli memeli türlerinde MnSOD'un sadece mitokondride bulunduğu, insanda ise sitoplazmada da olduğu gösterilmiştir. CuZnSOD sadece sitoplazmada bulunmaktadır (23, 24, 68).

Katalaz: Başlıca peroksizomlarda bulunan, demir

içeren bir enzimdir. H_2O_2 'in suya redüklenmesini katalizler.



Yüksek H_2O_2 konsantrasyonlarında daha aktif olduğu bildirilmiştir (12, 23, 24, 68).

Glutasyon Peroksidaz: Esas olarak sitoplazmada bulunan, selenyum içeren bu enzim, glutasyon (GSH), glutasyon disülfite (GSSG) dönüşürken, H_2O_2 'in H_2O 'ya redüklenme reaksiyonunu katalizler (23, 68).



GSSG'in tekrar GSH'a redüklenmesi, kofaktör olarak NADPH'in kullanıldığı, glutasyon peroksidaz tarafından katalizlenen bir reaksiyonla olmaktadır.



Hekzoz monofosfat şantında, izositrat dehidrogenaz veya malik enzim aracılığı ile $NADP^+$ 'dan tekrar NADPH oluşturulmaktadır (23, 68).

MATERYAL ve METOD

Dört grup halinde yapılan çalışmada 37 adet 4 aylık Yeni Zelanda erkek tavşanları ($2172,03 \pm 39,50$ g) kullanıldı.

Birinci grupta (kontrol grubu, n=12), deney hayvanlarının kalbinden 5 ml kan alındıktan sonra 5 ml serum fizyolojik verildi (i.p.). Daha sonra hafif pentotal anestezisi altında EKG için ekstremitelere iğne elektrotlar yerleştirildi ve yüksek basınç kamarasında iki saat süre ile 5 ATA hava basıncı uygulandı. Serum fizyolojik uygulandıktan yaklaşık 45 dakika sonra 5 ATA hava basıncına ulaşıldı. Deney süresince yüksek basınç kamarasında 5 l/dk.'lık ventilasyon sağlandı. Basıncıtan önce, 5 ATA hava basıncına ulaşıldıktan hemen sonra, 2 saatlik basınç uygulaması sırasında her 15 dakikada bir EKG (DI ve DII derivasyonları) kayıtları yapıldı. 120. dakikada ve ılımlı dekompresyon sonrasında da kayıtlar alındı. Basınç uygulama sonrası kalpten tekrar 5 ml kan alındı. Basıncıtan önce ve sonra alınan kan örneklerinden serum elektrolit ve bakır, çinko tayinleri yapıldı.

İkinci grupta (deney grubu 1, n=9), kontrol grubunda uygulanan işlemler yapıldı. Ancak basınçtan önce 5 ml serum fizyolojik içinde katalaz (150.000 Ünite/kg) verildi

(i.p.).

Üçüncü grupta (deney grubu 2, n=8), kontrol grubunda uygulanan işlemler yapıldı. Farklı olarak, basıncıtan önce 5 ml serum fizyolojik içinde katalaz (150.000 Ünite/kg) ve SOD (1 mg/kg) verildi (i.p.).

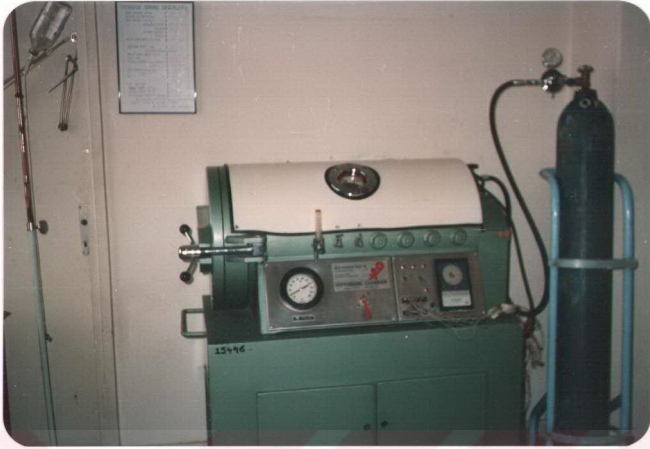
Dördüncü grupta (deney grubu 3, n=8), kontrol grubundaki işlemler aynen tekrarlandı. Ancak basınç uygulama öncesi 5 ml serum fizyolojik içinde Allopürinol (50 mg/kg) verildi (i.p.).

Alınan EKG kayıtlarından kalp frekansı hesaplandı. Basınç uygulama öncesi kalp frekansları ile basınç altında ve sonraki değerleri Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Serum Na^+ , K^+ ve Ca^{++} düzeyleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda Beckman Astra-8 spektrofotometresinde, Cu^{++} ve Zn^{++} düzeyleri ise Anabilim Dalımıza bağlı Prof. Dr. Mithat Torunoğlu Araştırma Laboratuvarı'nda Hitachi M-1 atomik absorpsiyon spektrofotometresinde tayin edildi. Basınç öncesi ve sonraki serum Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cu^{++} ve Zn^{++} değerleri Mann-Whitney-U testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Çalışmada basınç kamarası olarak "The Bethlehem Corporation Hyperbaric Chamber" (Resim 1), elektrokardiyografik kayıtlar için "Grass Model 6 Electroencephalograph" (Resim 2) kullanıldı.

SOD ve katalaz enzimlerinin sığır karaciğerlerinden



Resim 1: The Bethlehem Corporation Hyperbaric Chamber.



Resim 2: Grass Model 6 Electroencephalograph.

elde edilmiş preparatları "Sigma Chemical Company"den temin edildi. Katalazın toz halindeki preparatının her mg'ı 2.500 ünite enzim içermekteydi. SOD'un süspansiyon halindeki preparatı 6,4 mg protein/ml şeklindeydi ve her mg proteinde 3.200 ünite enzim bulunmaktaydı. Allopürinol uygulaması için her tabletinde 300 mg aktif madde içeren Ürikoliz tabletler (İltaş) kullanıldı.

Deney hayvanı olarak kullanılan Yeni Zelanda türü tavşanlar, Tarım, Orman ve Köyişleri Bakanlığı Tavukçuluk Araştırma ve Geliştirme Enstitüsü'nden temin edildi.

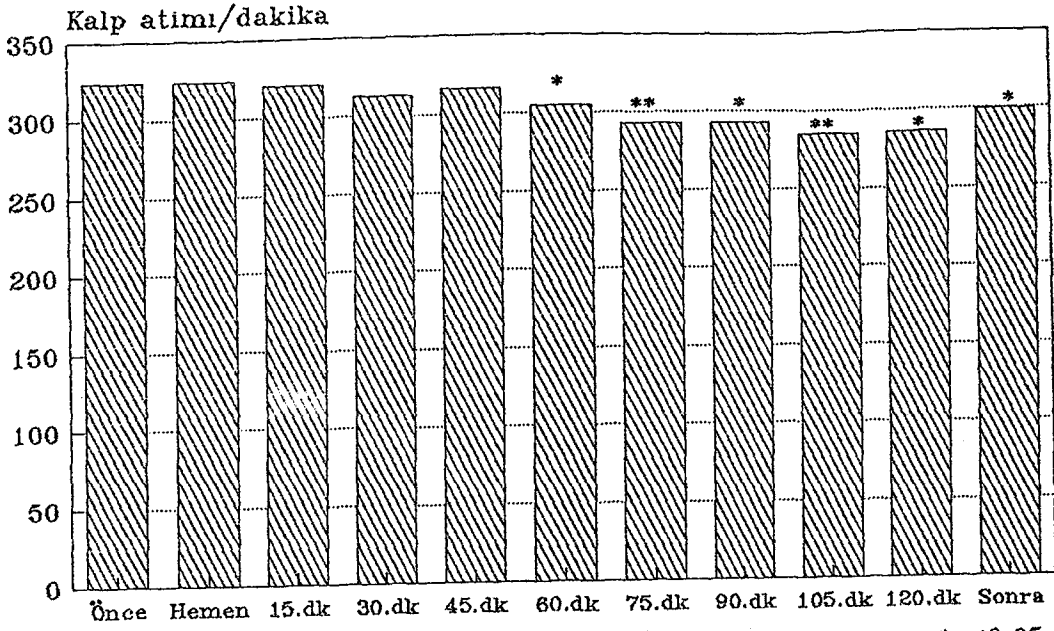
BULGULAR

Tablo 2'de kontrol ve deney gruplarında basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonraki ortalama kalp atım frekansları görülmektedir.

Kontrol grubunda kalp hızı, basınç altında, 60. dakikada anlamlı düzeyde azalmaya başlamıştır (% 6,04, $p<0,05$). Basınç altında 75., 90., 105. ve 120. dakikalarda kalp hızındaki azalma sırasıyla, % 9,64 ($p<0,01$), % 9,64 ($p<0,05$), % 11,95 ($p<0,05$) ve % 11,83 ($p<0,05$) olmuş ve en derin bradikardik cevap 105. ve 120. dakikalarda gözlenmiştir. Dekompresyon sonrasında, kalp frekansında başlangıca göre % 7,71 ($p<0,05$) oranında bir azalma tespit edilmiştir (Şekil 8, 12-16).

Katalaz uygulanan grupta kalp hızında anlamlı azalma 75. dakikada başlamıştır (% 5,71, $p<0,05$). Basınç altında 90., 105. ve 120. dakikalarda kalp hızındaki azalma sırasıyla, % 7,22 ($p<0,01$), % 9,84 ($p<0,05$) ve % 10,74 ($p<0,01$) olmuş ve en derin bradikardik cevap 120. dakikada gözlenmiştir. Dekompresyon sonrasında, kalp frekansında başlangıca göre % 10,74 ($p<0,01$) oranında azalma tespit edilmiştir (Tablo 2, Şekil 9, 12, 13, 17).

SOD + katalaz ve allopürinol uygulanan gruplarda 5 ATA hava basıncı altında kalp hızında anlamlı bir azalma



ŞEKİL 8: Kontrol grubunda basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrası kalp atım frekansları

*p<0,05

**p<0,01

olmamıştır. Dekompresyon sonrasında kalp hızı SOD + katalaz uygulanan grupta % 10,84 (p<0,05) ve allopürinol uygulanan grupta % 7,25 (p<0,05) oranında azalma tespit edilmiştir (Tablo 2, Şekil 10, 11, 13-15, 18, 19).

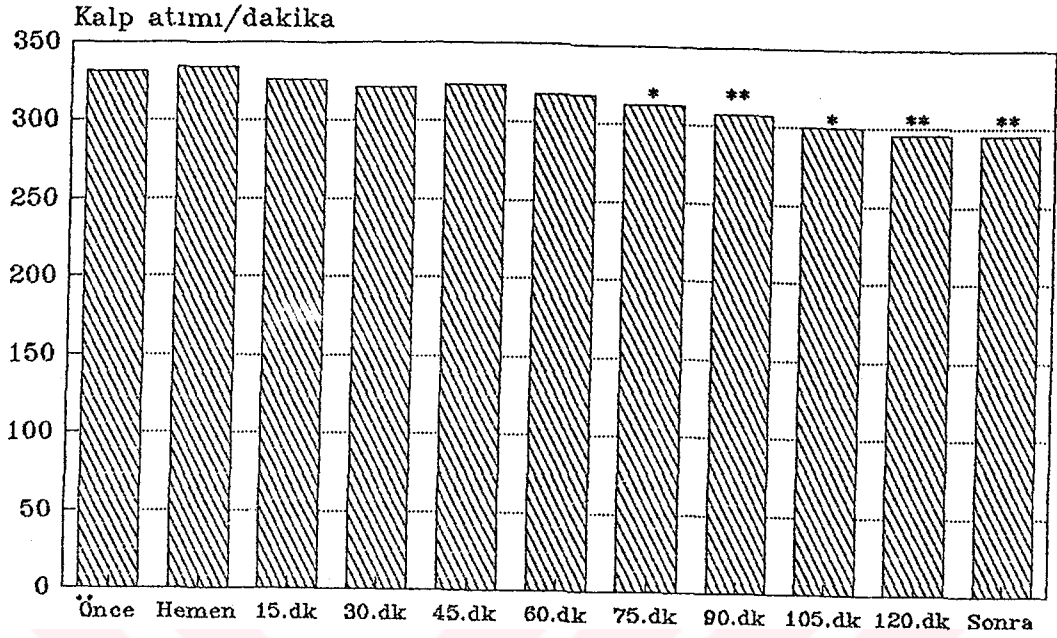
Serum K⁺ ve Zn⁺⁺ değerleri kontrol grubunda basınç uygulama sonrası anlamlı oranda artmıştır (p<0,05). Diğer gruplardaki değişiklikler istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Serum Na⁺, Ca⁺⁺ ve Cu⁺⁺ değerlerinde hiçbir grupta anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (Tablo 3).

TABLO 2: Kontrol ve deney gruplarında basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrası kalp atım frekansları (ortalama \pm S.H.)

GRUP	BASINÇ ÖNCESİ	5 ATA BASINÇ ALTINDA								BASINÇ SONRASI		
		Hemen	15.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75.dk	90.dk	105.dk		120.dk	
KONTROL (n=12)	324,17 \pm	324,17 \pm	320,42 \pm	312,92 \pm	316,25 \pm	304,56 \pm	292,92 \pm	292,92 \pm	292,92 \pm	285,42 \pm	285,83 \pm	299,17 \pm
	7,33	8,11	7,45	8,71	9,28	8,38	7,35	7,47	8,86	9,08	5,83	
KATALAZ (n=9)	331,11 \pm	334,44 \pm	326,11 \pm	321,11 \pm	323,33 \pm	317,78 \pm	312,22 \pm	312,22 \pm	307,22 \pm	300,00 \pm	295,56 \pm	295,56 \pm
	9,26	10,69	13,94	9,49	11,55	12,89	10,41	12,50	9,57	8,68	8,50	
SOD + KATALAZ (n=8)	310,00 \pm	310,00 \pm	310,00 \pm	306,25 \pm	307,50 \pm	292,50 \pm	292,50 \pm	292,50 \pm	290,00 \pm	285,00 \pm	276,25 \pm	277,50 \pm
	11,34	14,14	10	8,65	5,26	6,48	5,26	5,35	6,61	5,32	7,01	
ALLOPÜRİNOL (n=8)	327,50 \pm	323,75 \pm	337,50 \pm	330,00 \pm	330,00 \pm	330,00 \pm	327,50 \pm	327,50 \pm	322,50 \pm	307,50 \pm	302,50 \pm	303,75 \pm
	9,21	10,35	13,33	8,45	11,34	8,45	9,21	10,31	12,5	14,36	6,53	

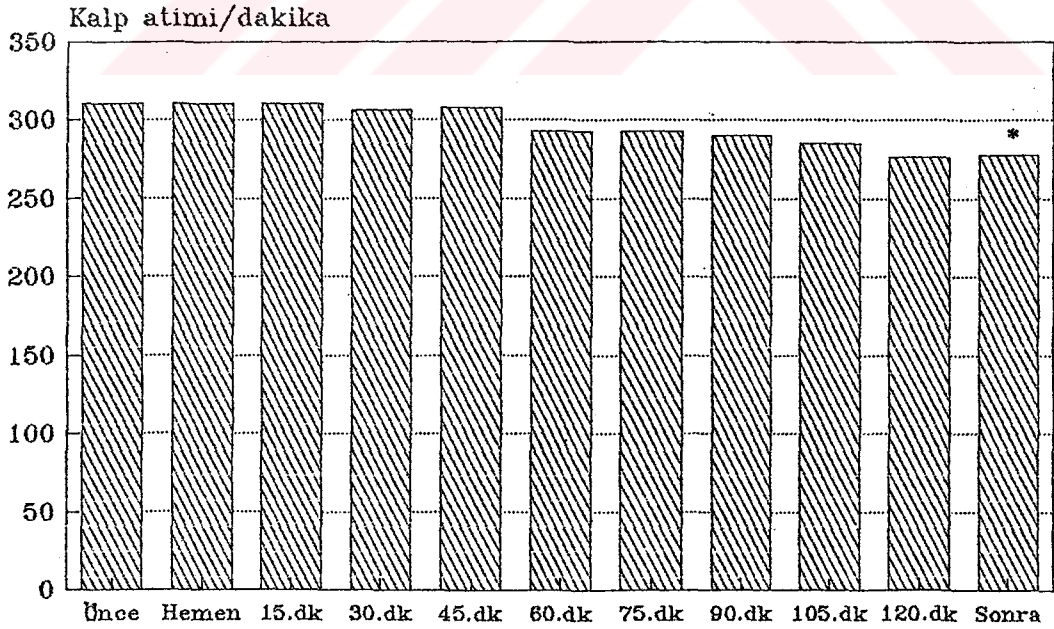
* p<0,05

** p<0,01



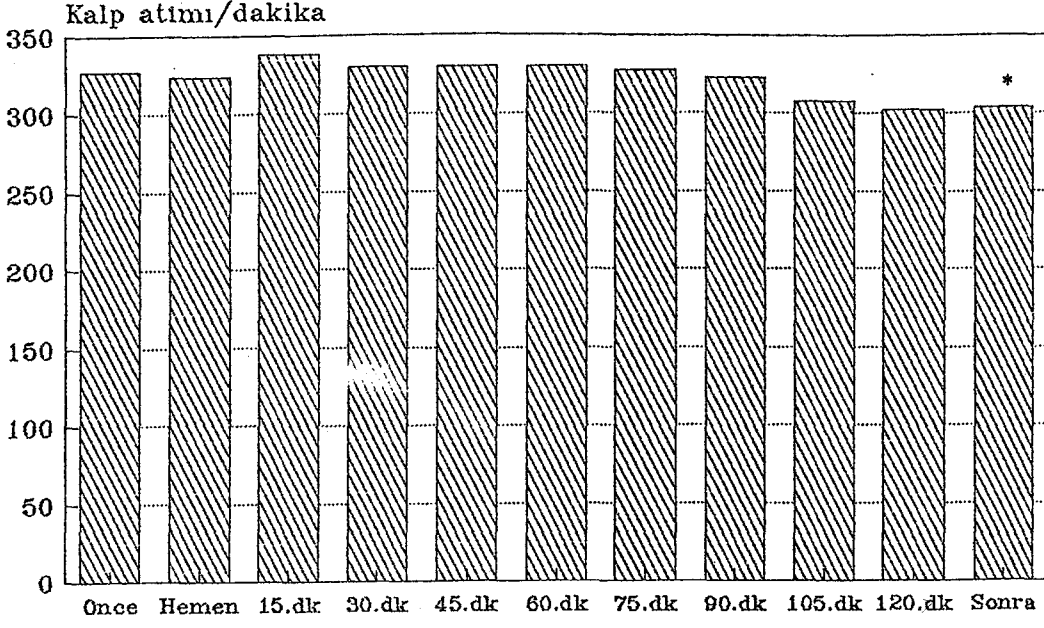
ŞEKİL 9: Katalaz uygulanan grupta basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrası kalp atım frekansları

*p<0,05
**p<0,01



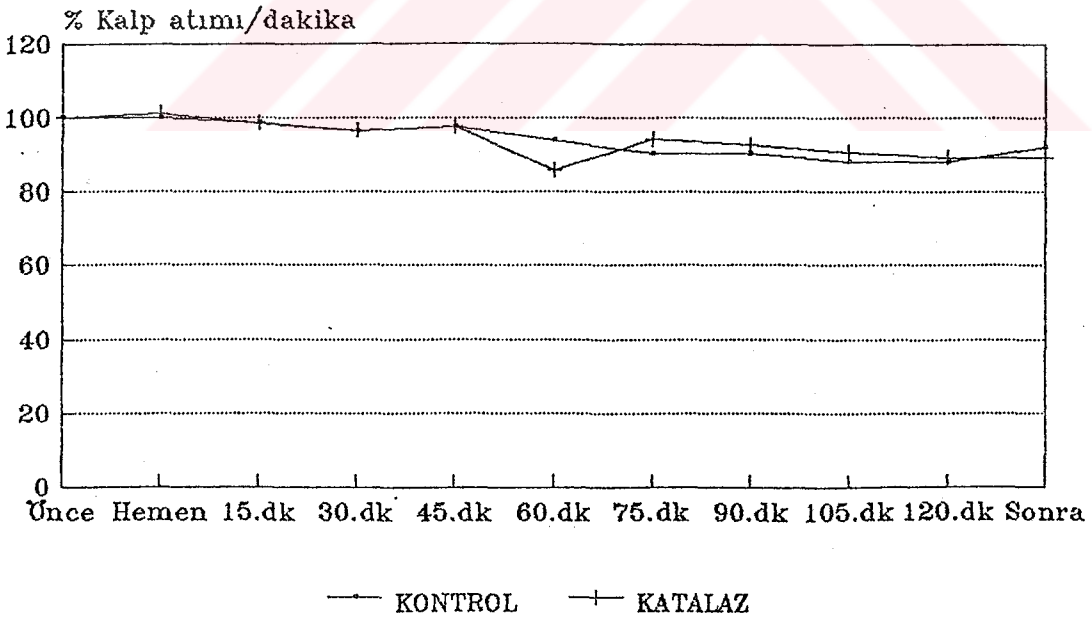
ŞEKİL 10: SOD + katalaz uygulanan grupta basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrası kalp atım frekansları

*p<0,05

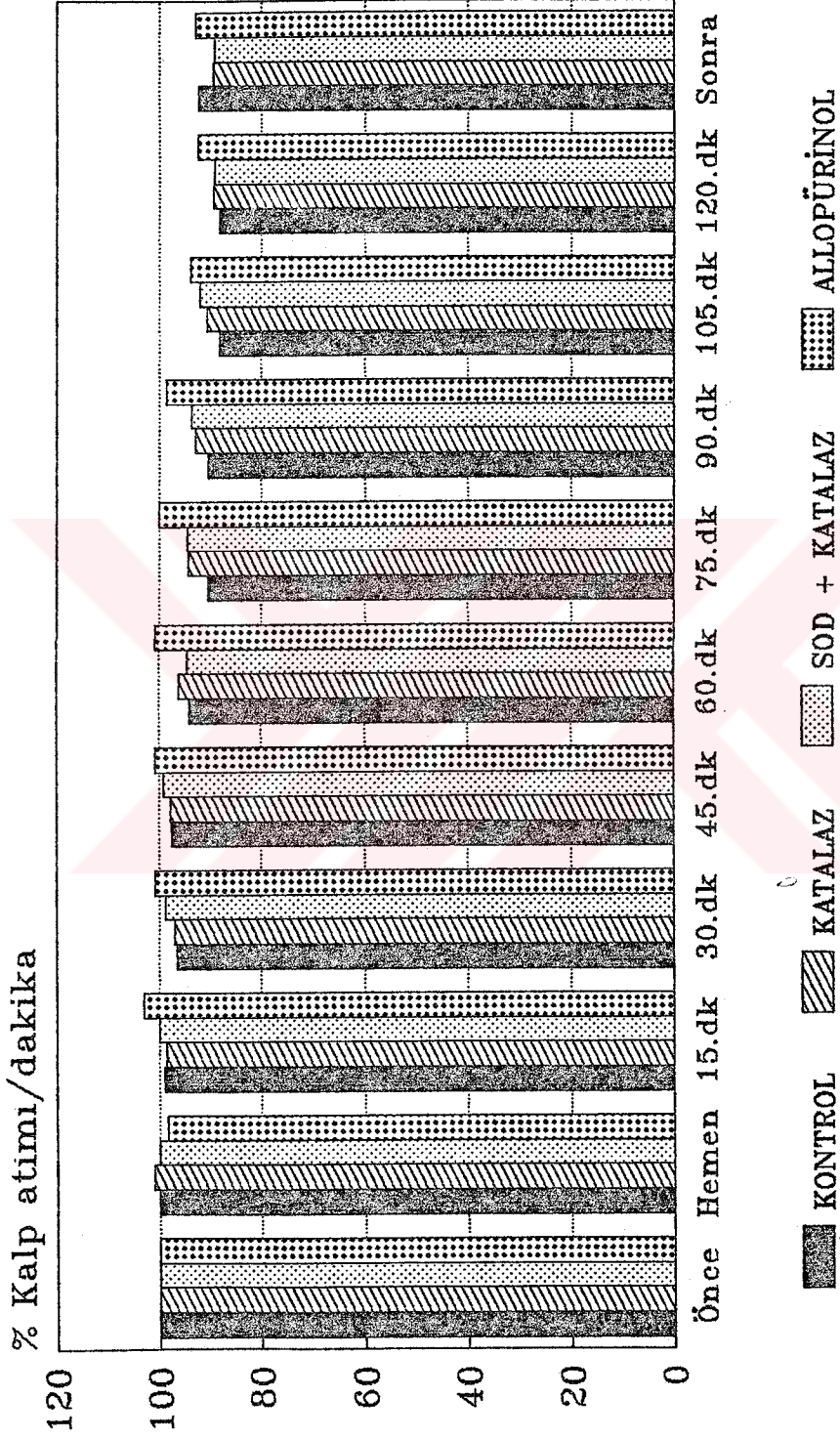


*p<0,05

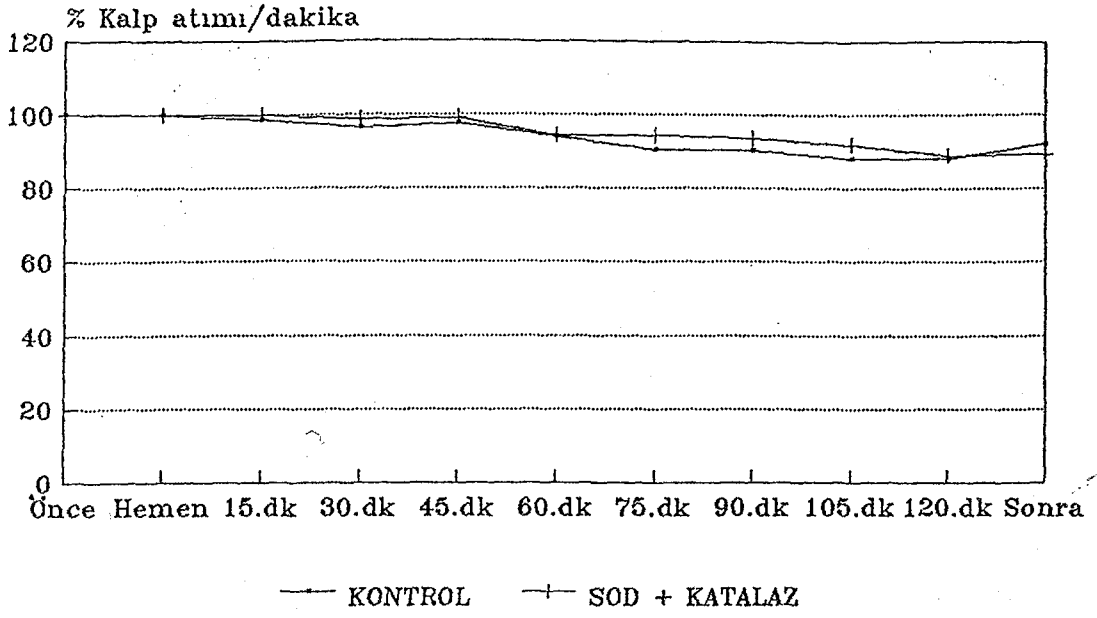
ŞEKİL 11: Allopürinol uygulanan grupta basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrası kalp atım frekansları



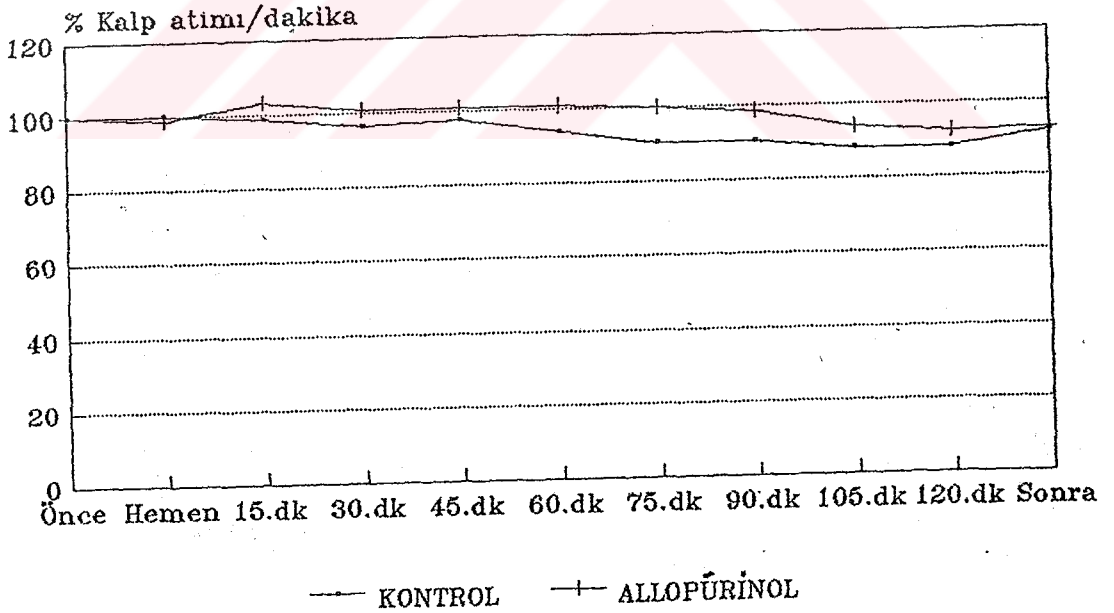
ŞEKİL 12: Kontrol ve katalaz uygulanan gruplarda basınç öncesi, altında ve sonrası yüzde kalp atım frekansları



SEKIL 13: Kontrol ve deney gruplarında basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrası yüzde kalp atım frekansları



ŞEKİL 14: Kontrol ve SOD + katalaz uygulanan gruplarda basınç öncesi, altında ve sonrası % kalp atım frekansları

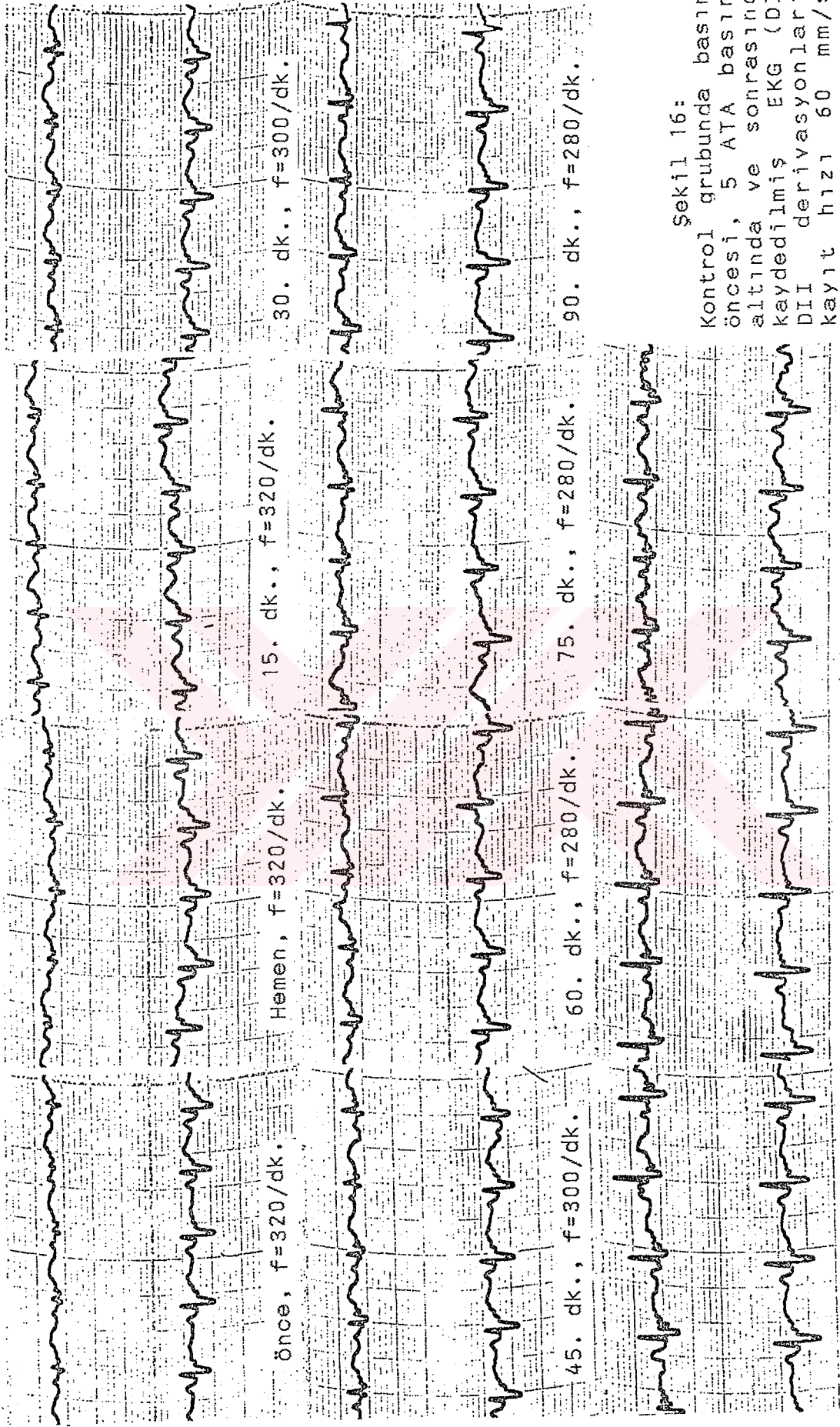


ŞEKİL 15: Kontrol ve allopürinol uygulanan gruplarda basınç öncesi, altında ve sonrası % kalp atım frekansları

TABLO 3: Kontrol ve deney gruplarında basınç öncesi ve sonrası serum Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Cu⁺⁺ ve Zn⁺⁺ düzeyleri (ortalama \pm S.H.)

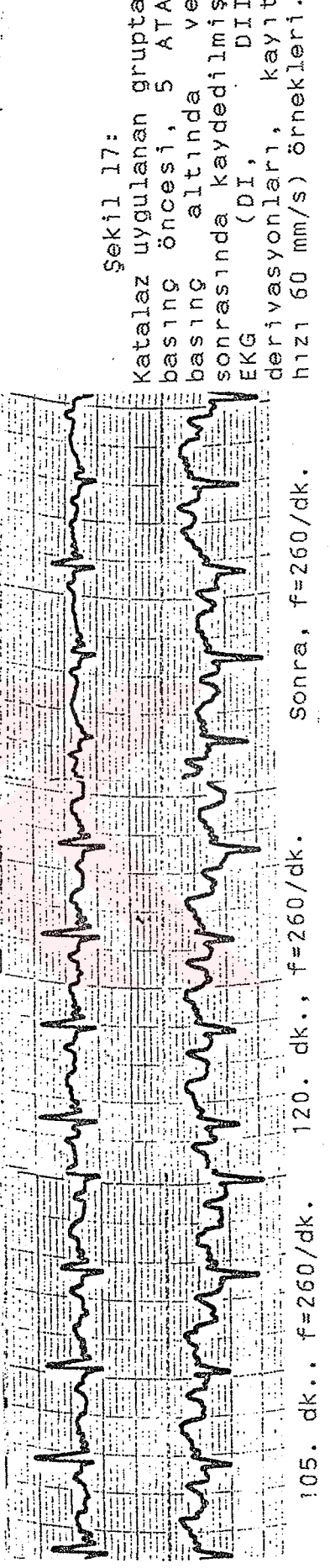
	BASINÇ ÖNCESİ (n=20)	BASINÇ SONRASI			
		KONTROL (n=8)	KATALAZ (n=5)	SOD + KATALAZ (n=4)	ALLOPÜRİNOL (n=4)
+ Na mmol/l	143,50 \pm	141,38 \pm	139,40 \pm	141,50 \pm	140,25 \pm 2,10
+ K mmol/l	3,89 \pm	4,25 * \pm	3,98 \pm	3,85 \pm	4,43 \pm 0,202
++ Ca mg/dl	12,57 \pm	11,75 \pm	12,12 \pm	12,18 \pm	12,73 \pm 0,40
++ Cu μ g/dl	122,36 \pm	135,98 \pm	96,00 \pm	75,00 \pm	71,60 \pm 11,18
++ Zn μ g/dl	188,21 \pm	254,26* \pm	152,63 \pm	175,05 \pm	170,70 \pm 21,87
	14,02	33,90	35,19	35,58	

*p<0,05



Şekil 16:

Kontrol grubunda basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrasında kaydedilmiş EKG (DI, DII derivasyonları, kayıt hızı 60 mm/s) örnekleri.



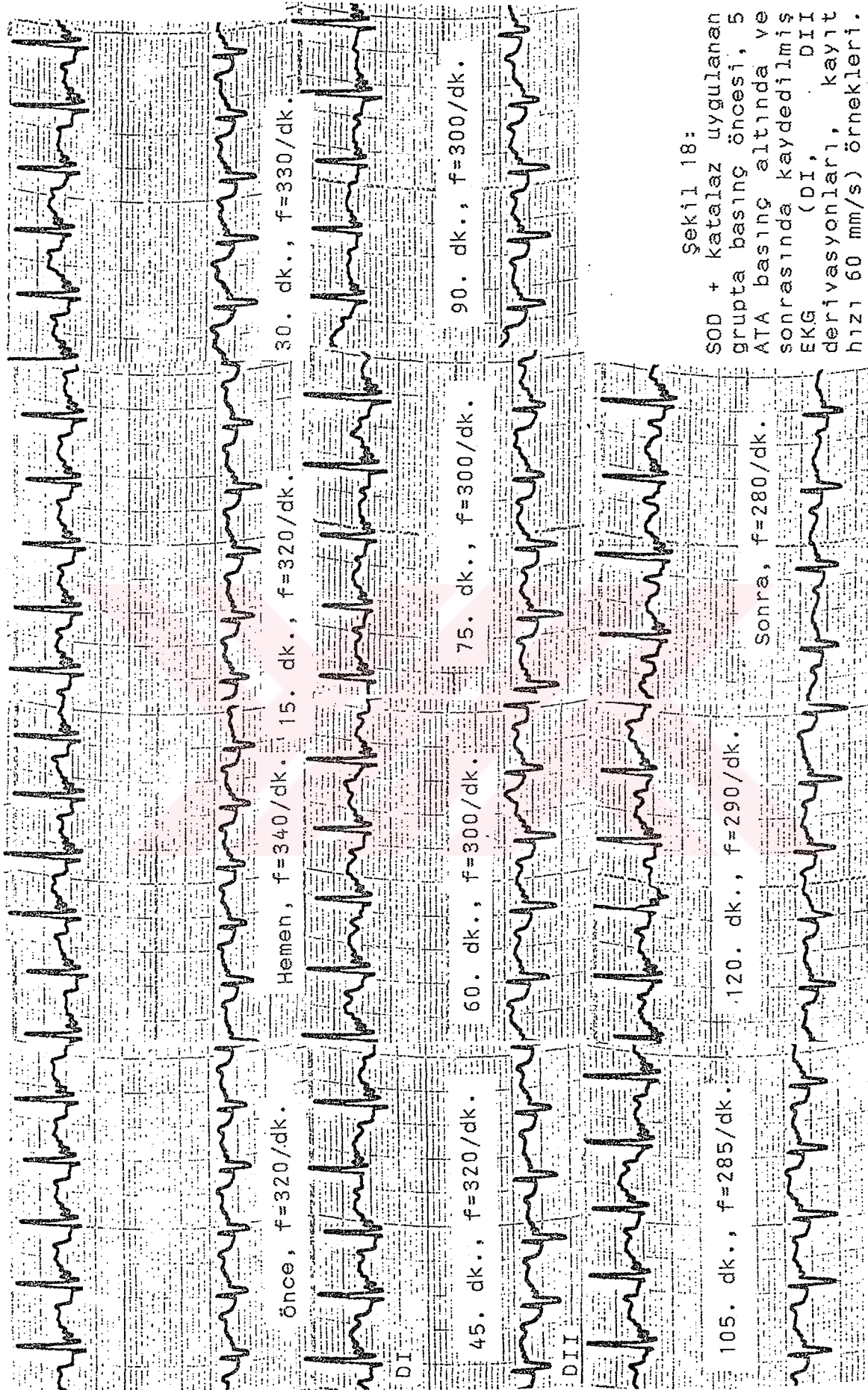
Şekil 17:

Katalaz uygulanan grupta basing öncesi, 5 ATA basing altında ve sonrasında kaydedilmiş EKG (DI, DII derivasyonları, kayıt hızı 60 mm/s) örnekleri.

Sonra, f=260/dk.

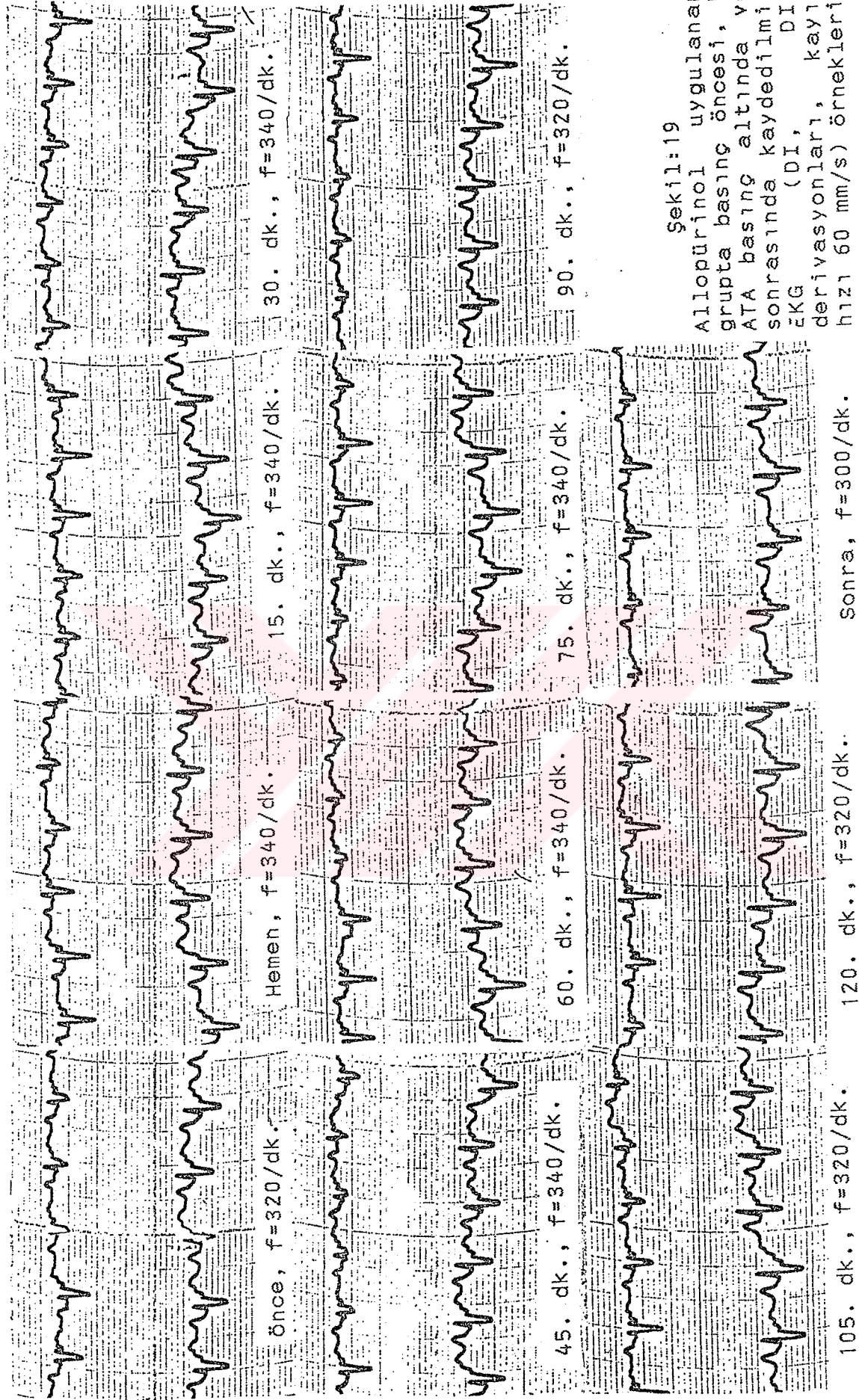
120. dk., f=260/dk.

105. dk., f=260/dk.



Şekil 18:

SOD + katalaz uygulanan grupta basing öncesi, 5 ATA basing altında ve sonrasında kaydedilmiş EKG (DI, DII derivasyonları, kayıt hızı 60 mm/s) örnekleri.



Şekil:19

Allopürinol uygulanan grupta basınc öncesi, 5 ATA basınc altında ve sonrasında kaydedilmiş EKG (DI, DII derivasyonları, kayıt hızı 60 mm/s) örnekleri.

TARTIŞMA

Çalışmada gerek kontrol gerekse deney gruplarındaki hayvanlar 5 absolüt atmosfer hava basıncına maruz bırakılmışlardır. Bu durumda Tablo 1'den görülebileceği gibi inspire edilen havadaki PO_2 954 mm Hg veya 1,26 ATA'dır. Ancak, Ankara deniz seviyesinden 850 m yüksekte olduğundan buradaki atmosfer basıncı yaklaşık 690 mm Hg'dır. Bu durum dikkate alındığında, deney hayvanlarının inspire ettikleri havadaki PO_2 yaklaşık 939 mm Hg (1.24 ATA) olmaktadır.

Artmış oksijen basınçlarına maruz kalma ile birinci derecede akciğerler etkilenmektedir. Akciğerler üzerindeki bu etkinin hiperoksik şartlarda oluşumu artan serbest oksijen radikalleri aracılığı ile ortaya çıktığı genellikle kabul edilmektedir (67, 77). Bu şartlarda oluştuğu bilinen akciğer ödeminin gazların diffüzyon kapasitelerini azaltarak doku hipoksisi doğuracağı açıktır (16, 64). Böyle durumlarda dokularda oluşumu artan serbest oksijen radikallerinin özellikle kalpteki kaynakları olarak şunlar sorumlu tutulmuştur:

Katekolaminler: Sempatik sinir uçlarından salınan katekolaminler, monoamin oksidaz enzimi tarafından

oksitlenirken O_2 elektron akseptörü gibi davranarak $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 'e redüklenir. Ancak bu yolla oluşan serbest oksijen radikallerinin miktarının az olduğu bildirilmiştir (35). Ayrıca yüksek basınç ortamında yapılan çalışmalarda beyinde adrenalın salınımının azaldığı (29), plazma katekolamin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı (41) bulunmuştur.

Mitokondri: Genel bilgiler bölümünde de belirtildiği gibi mitokondri iç membranında yerleşmiş enzimler aracılığı ile O_2 'nin H_2O 'ya redüksiyonu sırasında normalde % 1-2 oranında serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır (23). Hiperoksik veya hipoksik şartlarda enzimlerin inhibisyonu ile radikal oluşumu artmaktadır (23, 35, 67).

Lökositler: Hiperoksik şartlara maruz kalma ve hipoksi durumunda aktive olan lökositlerde hücre membranlarında yerleşmiş NADPH oksidaz enzimi aktivitesinin artması sonucu $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 oluşumu artmaktadır (2, 4, 23, 35, 57, 68). Bununla beraber, serbest oksijen radikal kaynağı olarak lökositlerin katkısı tartışmalıdır. Lökositsiz ortamlarda yapılmış çalışmalarda serbest radikal aracılı doku hasarı gösterilmiştir (15).

Ksantin Oksidaz: Hipoksik şartlar, ATP yıkımının artışı ve resentezinin bozulması ile hipoksantin dokuda birikmesine neden olur (31, 34). Hiperoksik ortamlarda azalan proteaz inhibitör aktivitesi ve/veya artan proteaz salınımı (73) ile ksantin dehidrogenaz enziminin ksantin

oksidaz formuna dönüşümü kolaylaştır (31, 35, 37, 49). Ksantin oksidaz enzimi aracılığı ile hipoksantin ürik asite oksitlenirken, O_2 'nin redüklenmesiyle $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 meydana gelir (3, 31, 35). Özellikle hipoksik şartlar ve iskemide kalp ve kapiller endotel hücrelerinde aktivitesi artan ksantin oksidazın çok önemli bir radikal kaynağı olduğu ileri sürülmüştür (31, 35, 37, 49).

Prostaglandin Yolu: Siklooksijenaz enziminin katalizörlüğünde araşidonik asidin prostaglandinlere dönüşmesi sırasında önemli miktarda oksijen radikali meydana geldiği bildirilmiştir (15, 23).

Oksijen radikallerinin, myokard infarktüsü ve çeşitli aritmilerle ilişkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Deneysel olarak oluşturulan myokard infarktüsünde allopürinol ve SOD uygulaması ile nekroz alanının önemli oranda küçüldüğü gösterilmiştir (35). İskemi ve takiben reperfüzyon sırasında oluşan aritmilerin, özellikle bradiaritmi insidansının allopürinol ve antioksidan enzim ön uygulaması ile anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir (35).

H_2O_2 perfüzyonunun anormal otomatisite oluşturduğu ileri sürülmüştür (20). Serbest oksijen radikali oluşturan bir bileşik olan dihidroksifumarik asit ve ksantin oksidaz içeren solüsyonların izole kalp hücrelerinde aksiyon potansiyeli süresinde uzamaya, plato potansiyelinde artışa, dinlenim membran potansiyeli seviyesinde azalmaya ve eksitabilite kaybına neden olduğu gösterilmiştir (3). Bu

çalışmada SOD ve katalaz uygulamasının elektrofizyolojik değişiklikleri ve eksitabilite kaybı gelişimini önlediği bildirilmiştir.

Diğer bir çalışmada kardiyopulmoner by-pass sonrasında plazma H_2O_2 seviyesinde artış olduğu saptanmıştır. Bu ara ürünün muhtemel kaynağının aktive olmuş nötrofiller olduğu ileri sürülmüştür. Antioksidan olarak mannitol ve allopürinolun by-pass öncesi uygulanması ile plazma H_2O_2 seviyelerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu bildirilmiştir (18).

Yukarıda kısaca özetlenen çalışmalar, hem hiperoksik hem de hipoksik şartların serbest oksijen radikalleri oluşumunda artışa neden olduğunu göstermektedir. Ayrıca ksantin oksidaz enziminin ne kadar önemli bir kaynak olduğuna da işaret etmektedir.

Bir başka çalışmada iskemi ve takip eden reperfüzyon ile Purkinje ve myokard hücrelerinde elektrofizyolojik değişiklikler oluşurken, prostaglandin biyosentezinin arttığı gözlenmiştir. Bu şartlarda araşidonik asidin prostaglandinlere dönüşümünü katalizleyen siklooksijenaz enziminin aspirin veya ibuprofen ile inhibisyonu elektrofizyolojik değişikliklerin oluşumunu engellemiştir (46). Yüksek basıncın kurbağa kalbi atım frekansı üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ilkbahar ve sonbahar türlerinin hücre membranlarının araşidonik asit ve doksahekzaenoik asit miktarlarında belirgin fark olduğu bildirilmiştir. Bu iki türde yüksek basıncın kalp frekansı üzerine etkisi ve membran fosfolipid miktarları arasında

bir korelasyon olduğu saptanmıştır (28). Bu çalışmalar araşidonik asidin oksitlendiği prostaglandin yolunun önemine işaret eder. Gerçi bu iki çalışmada prostaglandin sentezi sırasında meydana gelen serbest oksijen radikallerinden bahsedilmemiştir fakat araşidonik asidin aritmi ve hiperbarik bradikardi oluşumunda önemli olduğu vurgulanmıştır.

Deneylerimizdeki kontrol grubu hayvanların hiperbarik ortamda 60. dakikadan itibaren kalp frekansları anlamlı düzeyde azalmıştır (Tablo 2, Şekil 8, 12-16). Katalaz uygulanan grupta 75. dakikadan itibaren kalp hızında azalma görülürken (Şekil 9, 12, 13, 17) SOD + katalaz ve allopürinol verilen gruplarda ise hiperbarik koşullarda anlamlı düzeyde bir bradikardik cevap gözlenmemiştir (Şekil 10, 11, 13-15, 18. 19). Bu sonuçlar, hiperbarik bradikardinin serbest oksijen radikalleri aracılığı ile geliştiğini gösterir niteliktedir. SOD ve katalaz enzimleri kalp hücrelerini oksidan stresten korumuşlardır. Allopürinol uygulanan grupta bradikardi oluşmaması, hiperbarik koşullarda serbest oksijen radikali primer kaynağının ksantin-ksantin oksidaz sistemi olduğunu göstermektedir. Katalaz uygulanan grupta bradikardik cevabın tam olarak önlenememesi ise ya verilen enzim dozunun yetersiz kaldığı ya da doku yaralanmasının O_2^- ile gerçekleştiği şeklinde yorumlanabilir.

Hipoksik şartlarda oluşan serbest radikallerin kalp üzerine toksik etkilerinin lipid peroksidasyon ve protein

hasarı ile gerçekteştiği bildirilmiştir (20, 35, 46, 56, 65). Membran fosfolipitleri ile $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz ve Ca^{++} ATPaz gibi proteinlerin oksidasyonu hücrenin iyonlara karşı permeabilitesini ve kanalların aktivitelerini bozmaktadır (46, 56). Bütün bunlara ek olarak, sitoplazma Ca^{++} seviyesinde de artış meydana gelmektedir (20, 65).

Hiperbarik şartlarda yapılmış bir çalışmada lipid peroksidasyon ürünü olan malonildialdehid miktarında artış, eritrosit SOD aktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır (48). Başka bir çalışmada yüksek hava basıncı ortamında serum K^+ düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (71).

Sunulan çalışmada, kontrol grubunda esas olarak hücre içi iyon olan K^+ ve Zn^{++} 'nin serum düzeylerinde 5 ATA hava basıncına maruz kalma sonrasında anlamlı artış olduğu bulunmuştur. Katalaz, SOD + katalaz ve allopürinol uygulanan gruplarda bu iyonların serum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Bundan başka, hiperbarik ortamdan çıkarılan deney hayvanlarından alınan kan örneklerinden, hemolize eğilim nedeniyle serum elde etmekte çok güçlük çekilmiştir. Bunun eritrositlerin frajilitesinin artmış olmasına bağlı olabileceği düşünölmüştür.

Deneylerden elde ettiğimiz bulgular ve literatür verileri birlikte ele alındığında; hiperbarik ortamda oluşumu artan serbest oksijen radikalleri kalp hücrelerinde lipid peroksidasyonla membran permeabilitesi artışına neden olabilmektedir. Ayrıca $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz, Ca^{++} ATPaz gibi taşıyıcı proteinleri etkileyerek hücre içi ve dışı iyon

dengesini bozabilmektedir. Özellikle pacemaker hücrelerdeki membran permeabilite artışı ise K^+ 'a karşı membran geçirgenliğini artırarak, uyarılabilirliğini azaltıp bradikardi oluşumuna yol açabilmektedir.

Serum K^+ düzeyindeki yükselme, sodyum-potasyum pompası aktivitesi azalması yanında hücre içinden K^+ çıkışındaki artışa da bağlı olabilir. K^+ 'un hücre dışına çıkışındaki artış ise deney koşullarında iskelet kasındaki benzer bir mekanizma ile ve özellikle üç potasyum kanalı yolu ile oluşabilir (59):

1) Lipid peroksidasyonla membran permeabilitesi artışına bağlı olarak plazma membranı iç kısmından regüle edilen potasyum kanalları,

2) ATP duyarlı potasyum kanalları,

3) Kalsiyum duyarlı potasyum kanalları.

ATP duyarlı potasyum kanallarının başlıca membran ATP bölgelerinde lokalize olabileceği ve ATP miktarındaki azalmaya bağlı olarak açıldığı kabul edilmektedir. ATP kullanımı ya da hipoksik, hiperoksik durumlarda olduğu gibi yıkımının artışı ATP miktarını azaltır. ATP miktarındaki azalma ise ATP duyarlı potasyum kanallarının açılmasına ve hücreden potasyum kaybına yol açabilir.

Kalsiyum duyarlı potasyum kanallarının hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artışı ile aktive olduğu ileri sürülmektedir. Serbest oksijen radikallerinin etkisi ile Ca^{++} -ATPaz aktivitesinin azalması kalpte hücre içi kalsiyum artışına yol açabilir. Bu da, kalsiyum duyarlı potasyum

kanallarının açılmasına ve hücreden potasyum kaybına neden olabilir. Böylece hücreden potasyum kaybı ile membran potansiyelinin negatifliği artarak hipoeksitabilite ve bradikardik cevap oluşabilir.

Doğal dalgıç olan bazı hayvan türlerinde yapılmış çalışmalarda, zorlanmış dalma aktiviteleri sırasında, istemli dalışlara göre daha derin bradikardi meydana geldiği görülmüştür. Bu çalışmayı gerçekleştiren araştırmacılar, vagal aktivite artışına neden olan refleks mekanizma üzerine suprabilbar düzeyde etkili emosyonel faktörlerin zorlamalı dalışlarda gözlenen derin bradikardik cevabın nedeni olduğunu bildirmişlerdir (6, 9, 11, 26). Ancak dalmaya zorlanan hayvanlarda katekolamin salınımı artışı ve dalış öncesi oksijen depolarını yeteri kadar dolduramamış olmaları gözönüne alınarak şöyle bir yorum yapılabilir: Strese bağlı olarak muhtemelen artmış katekolamin seviyeleri ve/veya daha derin hipoksi serbest oksijen radikali oluşumunda artmaya yol açabilir. Oluşumu artan serbest oksijen radikalleri de daha belirgin bradikardik cevaba neden olabilir. Aynı şekilde, hipoksik şartlarda başlayan dalışlarda ve dalma aktivitesi sırasında egzersiz ile bradikardinin daha derin oluşu (62, 63), bu şartlarda serbest oksijen ara ürünleri oluşumunun artışına bağlanabilir.

Tekrarlanan dalışlar ile bradikardik cevabın gittikçe azaldığı gözlenmiştir. Bunun, reseptör duyarlılığındaki olası bir değişikliğe bağlı olduğu bildirilmiştir (26). Devamlı ve aralıklı olarak

hiperoksijenasyona maruz kalan hayvanlarla yapılan bir çalışmada, SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerine bakılmıştır. Aralıklı olarak hiperoksijenasyonla karşı karşıya gelen gruptakilerde bu enzimlerin aktivitesi, devamlı maruz kalanlara göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur (33). Bu, tekrarlanan dalma aktiviteleri ile, organizmanın antioksidan enzim aktivitelerinde artış olduğunu, böylece oksidan hasara karşı bir korunma mekanizması geliştiğini gösterebilir.

Bu çalışma hiperbarik bradikardinin patogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolü olabileceğini göstermektedir. Bununla beraber, araştırmada intrasellüler antioksidan enzim aktiviteleri, çeşitli proteaz inhibitörleri ve lipid peroksidasyon ürünleri düzeylerinin belirlenmemiş olması daha detaylı bir yorum yapılmasını engellemektedir. Diğer taraftan, çok kapsamlı olan bu parametrelerin araştırıldığı bir deneysel çalışma ancak grup çalışması olarak gerçekleştirilebilirdi. Değişik türlerde, değişen gaz bileşimleri ve basınç ortamlarında yapılacak, organizmadaki serbest oksijen radikali kaynaklarını tek tek irdeleyebilecek, tüm ekstrasellüler ve intrasellüler antioksidan savunma sistemlerini sınavabilecek çok kapsamlı, aşamalı bir çalışma hiperbarik bradikardi patogenezinde serbest radikallerin etki yerlerini ve tam mekanizmayı açıkça ortaya çıkarabilecektir.

SONUÇ

Sunulan çalışmanın bulguları literatür ışığında değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılabılır:

1- Yüksek basınç ortamında oluşan bradikardik cevaba serbest oksijen radikalleri aracılık etmektedir.

2- Bu koşullarda oluşumu artan serbest oksijen radikallerinin primer kaynağı ksantin-ksantin oksidaz sistemi olabilir.

3- Serbest oksijen radikalleri, kalp hücrelerinde lipid peroksidasyona ve protein hasarına neden olarak membran permeabilitesini, sodyum-potasyum pompası ve kalsiyum pompasını bozabilirler. Böylece, pacemaker hücrelerin eksitabilitelerindeki azalma ile bradikardik cevap ortaya çıkabilir.

ÖZET

Yüksek basınca maruz kalan insan ve hayvanlarda çok sayıda fizyolojik mekanizma değişmektedir. Özellikle sualtı çalışmalarında önemli olan bu değişikliklerden birisi kalp hızı yavaşlamasıdır ve "hiperbarik bradikardi" olarak isimlendirilmiştir. Hiperbarik bradikardinin patogenezi yoğun olarak araştırılmış, etkin faktörler olarak spesifik refleks mekanizmalar, progresif hipoksi ve hiperkapni ileri sürülmüştür. Ancak vagal aktivite artışının önemli olmadığı saptanmıştır. Ayrıca çok sayıda araştırıcı refleks mekanizmanın majör bir rol oynamadığını ileri sürmüştür. Hiperbarik ortamda serum potasyum düzeyinde artma, eritrosit SOD aktivitesinde azalma, lipid peroksidasyon ürünlerinde artma ve çeşitli membran fosfolipid miktarları ile bradikardik cevap arasında korelasyon olduğu saptanmıştır.

Bu bulgular hiperbarik bradikardi patogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolü olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle sunulan çalışma, hiperbarik bradikardi patogenezinde serbest oksijen türevlerinin rolünü araştırmak amacıyla planlanmıştır. Çalışmada, antioksidan savunma sisteminin kuvvetlendirilmesinin ve önemli miktarda serbest oksijen radikali oluşumuna yol açan

ksantin oksidaz enzimi aktivitesi inhibisyonununun hiperbarik bradikardi oluşumu üzerine etkileri araştırılmıştır.

Dört grup halinde yapılan deneylerde 37 adet 4 aylık Yeni Zelanda erkek tavşanları ($2172,03 \pm 39,50$ g) kullanılmıştır. Bütün gruplardaki denekler 120 dakika 5 ATA hava basıncına maruz bırakılarak basınç öncesi ve sonrası kalplerinden 5 ml kan alınıp, serum elektrolit, bakır ve çinko düzeyleri tayinleri yapılmıştır. Basınç öncesi, basınç altında 15 dakika ara ile ve basınç sonrası EKG'ları alınarak kalp frekansları hesaplanmıştır. Kontrol grubundakilere basınç uygulamasından yaklaşık 45 dakika önce 5 ml serum fizyolojik, ikinci gruptakilere 150.000 ünite/kg katalaz, üçüncü gruptakilere katalaza ek olarak 3.200 ünite/kg SOD, dördüncü gruptakilere 50 mg/kg allopürinol (i.p.) uygulanmıştır. Serum elektrolit bakır ve çinko düzeyleri Mann-Whitney-U testi ile, kalp frekansları Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Kontrol grubunda basınç uygulama sonrasında 60. dakikadan itibaren kalp hızında anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Katalaz uygulanan grupta anlamlı değişiklik 75. dakikadan sonra oluşurken, diğer iki grupta 5 ATA basınç altında istatistiksel olarak anlamlı bir bradikardik cevap gözlenmemiştir. Kontrol grubunda serum K^+ ve Zn^{++} düzeyleri basınç uygulama sonrasında belirgin olarak yükselmiş, diğer gruplarda önemli değişiklikler olmamıştır. Serum Na^+ , Ca^{++} ve Cu^{++} düzeyleri bütün gruplarda

değişmemiştir.

SOD + katalaz ön uygulaması ile bradikardi oluşmaması, hiperbarik bradikardinin patogeneğinde serbest oksijen radikallerinin rolü olduğunu göstermektedir. Allopürinol ön uygulamasının hiperbarik bradikardi oluşumunu önlemesi, serbest oksijen radikallerinin primer kaynağının ksantin oksidaz enzimi olabileceğine işaret etmektedir. Serum K^+ ve Zn^{++} düzeylerinin kontrol grubunda anlamlı oranda artarken diğer gruplarda değişmemesi, serbest oksijen radikallerinin kalp hücrelerinde lipid peroksidasyona ve protein hasarına yol açmış olabileceğini, böylece pacemaker hücrelerin spontan diyastolik depolarizasyonu bozularak bradikardi oluşabileceğini telkin etmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- ANDERSON, R. F., PATEL, K.B., REGHEBI, K., HILL, S. A.: Conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase as a possible marker for hypoxia in tumors and normal tissues. *Br J Cancer* 60: 193-197, 1989.
- 2- BABIOR, B. M.: Oxidants from phagocytes: Agents of defense and destruction. *Blood* 64 (5): 959-966, 1984.
- 3- BARRINGTON, P. L., MEIER Jr. C. F., WEGLIICKI, W. B.: Abnormal electrical activity induced by free radical generating systems in isolated cardiocytes. *J Mol Cell Cardiol* 20: 1163-1178, 1988
- 4- BENESTAD, H. B., HERSLETH, I. B., HARDERSEN, H., MOLVAER, O. I.: Functional capacity of neutrophil granulocytes in deep-sea divers. *Scand J Clin Invest* 50: 9-18, 1990.
- 5- BERNE, R. M., LEVY, M. N.: *Physiology* Second Edition, U.S.A. The C. V. Mosby Company, 1988.
- 6- BLIX, A. S.: Cardiovascular responses to diving. *Acta Physiol Scand* 133 (Suppl 571): 61-68, 1988.
- 7- BLIX, A. S., ELSNER, R., KJEKSHUS, J. K.: Cardiac output and its distribution through capillaries and A-V shunts in diving seals. *Acta Physiol Scand* 118: 109-116, 1983.
- 8- BONNEAU, A., FRIEMÉL, F., LAPIERRE, D.: Electrocardiographic aspects of skin diving. *Eur J Appl Physiol* 58: 487-493, 1989.
- 9- BUTLER, P. J.: Respiratory and cardiovascular control during diving in birds and mammals. *J Exp Biol* 100: 195-221, 1982.
- 10- BUTLER, P. J., STEPHENSON, R.: Chemoreceptor control of heart rate and behaviour during diving in the tufted ducks. *J Physiol* 397: 63-80, 1988.
- 11- BUTLER, P. J., WOAKES, A. J.: Control of heart rate by carotid body chemoreceptors during diving in tufted ducks. *J Appl Physiol* 53 (6): 1405-1410, 1982.
- 12- COTRAN, R. S., KUMAR, V., ROBBINS, S. L.: *Robbins Pathologic Basis of Disease* 4th edition, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1989.

- 13- COVELL, J. W., FELD, G. K.: Electrical impulse formation and conduction in the heart. Editor: J. Jr. ROSS, J. B. WEST: **Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice** 12th edition, U.S.A., Williams and Wilkins: 159-173, 1991.
- 14- DOUBT, T. J., HOGAN, P. M.: Effects of hydrostatic pressure on conduction and excitability in rabbit atria. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 45 (1): 24-32, 1978.
- 15- DOWNEY, J. M.: Free radicals and their involvement during long-term myocardial ischemia and reperfusion. *Annu Rev Physiol* 52: 487-504, 1990.
- 16- ECKENHOFF, R. G., DOUGHERTY, Jr. J. H., MESSIER, A. A., OSBORNE, S.F., PARKER, J. W.: Progression of and recovery from pulmonary oxygen toxicity in humans exposed to 5 ATA air. *Aviat Space Environ Med* 58: 658-67, 1987.
- 17- ELSNER, R.: Perspectives diving and asphyxia. *Undersea Biomed Res* 16 (5): 339-344, 1989.
- 18- ENGLAND, M. D., CAVAROCCHI, N. C., O'BRIEN, J. F., SOLIS, E., PLUTH, J. R., ORSZULAK, T. A., KAYE, M. P., SCHAFF, H. V.: Influence of antioxidants (mannitol and allopurinol) on oxygen free radical generation during and after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 74 (suppl III) III: 134-137, 1986.
- 19- FEIGL, E., FOLKOW, B.: Cardiovascular responses in "diving" and during brain stimulation in ducks. *Acta Physiol Scand* 57: 99-110, 1963.
- 20- FIREK, L., BERSEWICZ, A.: Hydrogen peroxide induced changes in membrane potentials in guinea pig ventricular muscle: permissive role of iron. *Cardiovascular Research* 24: 493-499, 1990.
- 21- FLOOK, V.: Physics and physiology in the hyperbaric environment. *Clin Phys Physiol Meas* 8 (3): 197-230, 1987.
- 22- FLOOK, V., FRASER, I. M.: Inspiratory flow limitation in divers. *Undersea Biomed Res* 16 (4): 305-311, 1989.
- 23- FREEMAN, B. A., CRAPO, J. D.: Biology of disease free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation* 47 (5): 412-426, 1982.
- 24- FRIDOVICH, I.: The biology of oxygen radicals. *Science* 201 (8): 875-880, 1978.

- 25- FUREDY, J. J., An experimental psychophysiological approach to human bradycardic reflexes. *Pav J Biol Sci* 20 (2): 88-96, 1985.
- 26- GABRIELSEN, G. W.: Free and forced diving in ducks: habituation of the initial dive response. *Acta Physiol Scand* 123: 67-72, 1985.
- 27- GANONG, W. F.: **Review of Medical Physiology**, 14th Edition, Appleton and Lange, Lebanon, 1989.
- 28- GENNSER, M., KARPE, F., ÖRNHAGEN, CH.: Effects of hyperbaric pressure and temperature on atria from ectotherm animals. *Comp Biochem Physiol* 95A (2): 219-228, 1990.
- 29- GILMAN, S.C., COLTON, J.S., DUTKA, A. J.: Alterations in brain monoamine neurotransmitter release at high pressure. *Exp Brain Res* 78: 179.184, 1989.
- 30- GOLDINGER, J. M., NAKAYAMA, H., TAKAEUCHI, H., HONG, S. K.: Seadragon VI: a 7-day dry saturation dive at 31 ATA, VIII. Plasma enzyme profiles. *Undersea Biomed Res* 14 (5): 455-459, 1987.
- 31- GRANGER, D. N., HÖLLWARTH, M. E., PARKS, D. A.: Ischemia-reperfusion injury: role of oxygen-derived free radicals. *Acta Physiol Scand Suppl* 548: 47-63, 1986.
- 32- GUYTON, A. C.: **Tıbbi Fizyoloji Çev: N. GÖKHAN, H. ÇAVUŞOĞLU**, Cilt 1, Merk Yayıncılık, İstanbul, 1986.
- 33- HARABIN, A. L., BRAISTED, J. C., FLYNN, E. T.: Response of antioxidant enzymes to intermittent and continuous hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol* 69 (1): 328-335, 1990.
- 34- HEADRICK, J., CLARKE, K., WILLIS, R. J.: Adenosine production and energy metabolism in ischaemic and metabolically stimulated rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 21: 1089-1100, 1989.
- 35- HEARSE, D. J., MANNING, A. S., DOWNEY, J. M., YELLON, D. M.: Xanthine oxidase: a critical mediator of myocardial injury during ischemia and reperfusion? *Acta Physiol Scand Suppl* 548: 65-78, 1986.
- 36- HILL, R. D., SCHNEIDER, R. C., LIGGINS, G.C., SCHUETTE, A.H., ELLIOTT, R. L., GUPPY, M., HOCHACHKA, R. W., QVIST, J., FALKE, K. J., ZAPOL, W. M.: Heart rate and body temperature during free diving of Weddell seals. *Am J Physiol* 253 (Regulatory Integrative Comp Physiol 22): R344-R351, 1987.

- 37- JARASCH, E. D., BRUDER, G., HEID, H. W.: Significance of xanthine oxidase in capillary endothelial cells. *Acta Physiol Scand Suppl* 548: 39-46, 1986.
- 38- JONES, D. R., MILSOM, W. K., GABBOTT, G. R. J.: Role of central and peripheral chemoreceptors in diving responses of ducks. *Am J Physiol* 243 (Regulatory Integrative Comp Physiol 12): R537-R545, 1982.
- 39- JONES, D. R., MILSOM, W. K., SMITH F. M., WEST, N. H., BAMFORD, O. S.: Diving responses in ducks after acute barodenervation. *Am J Physiol* 245 (Regulatory Integrative Comp Physiol 14): R222-R229, 1983.
- 40- KUPPUSAMY, P., ZWEIER, J. L.: Characterization of free radical generation by xanthine oxidase. *The Journal of Biological Chemistry* 264 (17): 9880-9884, 1989.
- 41- LACROIX, K. A., DAVIS, G. L., SCHNEIDER, D. A., LAVOIE, P., KINTZING, E., WATERFIELD, D. A.: The effects of acute exercise and increased atmospheric pressure on the hemostatic mechanism and plasma catecholamine levels. *Thrombosis Research* 57: 717-728, 1990.
- 42- LINK, E. M., RILEY, P. A.: Role of hydrogen peroxide in the cytotoxicity of the xanthine/xanthine oxidase system. *Biochem J* 249: 391-399, 1988.
- 43- MATEEV, G., DJAROVA, T., ILKOV, A., SCHANSKA, T., KLISSUROV, L.: Hormonal and cardiorespiratory changes following simulated saturation dives to 4 and 11 ATA. *Undersea Biomed Res* 17 (1): 1-11, 1990.
- 44- McARDLE, W. D., KATCH, F. I., KATCH, V. L.: *Exercise Physiology* Second edition, Philadelphia, 1986.
- 45- MELAMED, Y., KEREM, D.: Ventilatory response to transient hypoxia in O₂ divers. *Undersea Biomed Res* 15 (3): 193-201, 1988.
- 46- MOFFAT, M. P., FERRIER, G. R., KARMAZYN, M.: A direct role of endogenous prostaglandins in reperfusion-induced cardiac arrhythmias. *Can J Physiol Pharmacol* 67 : 772-779, 1989.
- 47- OEI, H. I., VAN GINNEKAN, A. C. G., JONGSMA, H. J., BOUMAN, L.N.: Mechanisms of impulse generation in isolated cells from the rabbit sinoatrial node. *J Mol Cell Cardiol* 21: 1137-1149, 1989.
- 48- PACIOREK, J. A.: Human erythrocyte superoxide dismutase activity during deep diving. *Eur J Appl Physiol* 54: 163-171, 1985.
- 49- PARKS, D. A., GRANGER, D. E.: Xanthine oxidase:

- biochemistry, distribution and physiology. *Acta Physiol Scand Suppl* 548: 87-99, 1986.
- 50- REPLOGLE, W. H., SANDERS, S. D., KEETON, J. E., PHILLIPS, D. M.: Scuba diving injuries. *Am Fam Physician* 37 (6): 135-142, 1988.
- 51- RICO, D. M., SVENDSEN, F. J., HUFFER, C., SMITH, M., PIERCE, R., WINTERS, C. J., VESELY, D. L.: Release of atrial natriuretic factor with increasing absolute atmospheres of pressure in a hyperbaric chamber and reversal with oxygen therapy. *Journal of Medicine* 20 (5 & 6): 337-347, 1989.
- 52- RODELL, T. C., CHERONIS, J. C., OHNEMUS, C. L., PIERMATTEI, D. J., REPINE, J. E.: Xanthine oxidase mediates elastase-induced injury to isolated lungs and endothelium. *J Appl Physiol* 63 (5): 2159-2163, 1987.
- 53- ROSSENBAUM, R. M., WITTNES, M.: Oxygen toxicity at the cellular level: studies with cells in tissue culture. *Proceeding of Third Symposium on underwater physiology, Washington D. C., 23-25 March 1966* Ed.: C. J. LAMBERTSEN, The Williams and Wilkins Company, Baltimore: 430-438, 1967.
- 54- SAGAWA, S., GOLDINGER, J. M., SHIRAKI, K., NAKAYAMA, H., HONG, S. K.: Seadragon VI: a 7-day saturation dive at 31 ATA, VII. Erythrocyte functions. *Undersea Biomed Res* 14 (5): 449-454, 1987.
- 55- SALZANO, J., RAUSCH, D. C., SALTZMAN, H. A.: Cardiorespiratory responses to exercise at a simulated seawater depth of 1,000 feet. *J Appl Physiol* 28 (1): 34-41, 1970.
- 56- SCHIMKE, I., SCHIMKE, E., PAPIES, B., MORITZ, V.: Importance of the antioxidative potential for free radical induced heart damage. *Biomed Biochem Acta* 46 (8/9): 576-579, 1987.
- 57- SEMB, A. G., VAAGE, J., MJOS, O. D.: Oxygen free radical producing leukocytes cause functional depression of isolated rat hearts: role of leukotrienes. *J Mol Cell Cardiol* 22: 555-563, 1990.
- 58- SHARAN, M., SINGH, M. P., SAXENA, R. K., SUD, I.: Numerical simulation of systemic O₂ and CO₂ exchange in a hyperbaric environment. *Biosystems* 23: 21-30, 1989.
- 59- SJOGAAND, G.: Exercise-induced muscle fatigue: the significance of potassium. *Acta Physiol Scand* 140 (Suppl 593): 1-63, 1990.

- 60- SLATER, T. F.: Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 222: 1-13, 1984.
- 61- SMEJKAL, V., VAVRA, J., BARTAKOVA, L., KRYL, L., PALECEK, F.: The pattern of breathing and ventilatory response to breathing through a tube and to physical exercise in sport divers. *Eur J Appl Physiol* 59: 55-58, 1989.
- 62- SMELAND, E. B., OWE, O.J., ANDERSEN, H. T.: Modification of the "diving bradycardia" by hypoxia or exercise. *Respiratory Physiology* 56: 245-251, 1984.
- 63- STROME, S. B., KEREM, D., ELSNER, R.: Diving bradycardia during rest and exercise and its relation to physical fitness. *J Appl Physiol* 28 (5): 614-621, 1970.
- 64- THORSEN, E., SEGADAL, K., MYRSETH, E., PASCHE, A., GULSVIK, A.: Pulmonary mechanical function and diffusion capacity after deep saturation dives. *Br J Ind Med* 47: 242-247, 1990.
- 65- TIMERMAN, A. P., ALTSCHULD, R. A., HOHL, C. M., BRIERLEY, G. P., MEROLA, A. J.: Cellular glutathione and the response of adult rat heart myocytes to oxidant stress. *J Mol Cell Cardiol* 22: 565-575, 1990.
- 66- WATANABE, Y., DREIFUS, L. S., SODEMAN, W. A.: Arrhythmias-Mechanisms and pathogenesis. Editor: Jr. W. A. SODEMAN, T. M. SODEMAN: *Sodeeman's Pathologic Physiology*, Philadelphia, W. B. Saunders Company: 384-403, 1985.
- 67- WEBSTER, N. R., TOOTHILL, C., COWEN, P. N.: Tissue responses to hyperoxia. *Br J Anaesth* 59: 760-771, 1987.
- 68- WEISS, S. J.: Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta Physiol Scand Suppl* 548: 9-37, 1986.
- 69- WILSON, J. M., KLIGFIELD, P. D., ADAMS, G. M., HARVEY, C., SCHAEFER, K. E.: Human ECG changes during prolonged hyperbaric exposures breathing N₂-O₂ mixtures. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 42 (4): 614-623, 1977.
- 70- YAVUZER, S.: Yüksek basıncın vücut ısısı ve kanın oksido-redüksiyon potansiyeline etkisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 24 (1), 34-61,

1971.

- 71- YAVUZER, S.: Yüksek hava basıncının EKG üzerine etkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 25 (3):339-348, 1972.
- 72- YAVUZER, S.: Yüksek basıncın soğuk kanlı vücut ısısı ve kalp atım frekansı üzerine etkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 25 (6): 1207-1218, 1972.
- 73- YAVUZER, S.: Hiperoksijenasyon ve serum proteaz inhibitörleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlarından Sayı: 369, A. Ü. Tıp Fakültesi Matbaası, Ankara, 1978.
- 74- YAVUZER, S., BUDAK, H., YÜCEL, G., KOÇ, E.: Yüksek basıncın kobay kan parametreleri üzerine etkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 27 (3-4): 3-13, 1974.
- 75- YAVUZER, S., EREM, T., GAZİLERLİ, S., ILGAZ, C.: 5 ATA yüksek hava basıncının kobayda akciğer parankiması üzerindeki etkileri. Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 3 (1): 1-14, 1976.
- 76- YAVUZER, S., GAZİLERLİ, S., TORUNOĞLU, M., SENCER, H., ILGAZ, C.: Yüksek basıncın akciğerler üzerindeki foksiyonel ve sūtrüktürel etkileri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 30 (1): 3-21, 1977.
- 77- YAVUZER, S., NALÇACI, E., AKBAY, C., YARDIMCI, S., OCAKÇIOĞLU, B., BAŞTUĞ, M., YAVUZER, S.: "Oksidan stres ve akciğerler". Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği XVII. Ulusal Kongresi İzmir, 25-29 Eylül 1989.
- 78- ZIMMERMAN, B.J., PARKS, D. A., GRISHAM, M. B., GRANGER, D. N.: Allopurinol does not enhance antioxidant properties of extracellular fluid. Am J Physiol 255 (Heart Circ Physiol 24): H202-H206, 1988.