

37467

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İZOLE SIÇAN DİYAFRAGMASINDA YORGUNLUK,
TEOFİLİN VE KAFEİNİN TAZE VE YORGUN KASA ETKİSİ

DOKTORA TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Çiğdem ÖZESMİ

Ecz. Asuman GÖLGELİ

KAYSERİ-1992

İÇİNDEKİLER	Sayfa
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.SOLUNUM MEKANİĞİ VE SOLUNUM POMPASI	3
2.1.1.SOLUNUM KASLARI	4
2.1.2.BAŞLICA İNSPİRASYON KASI DİYAFRAGMA	6
2.1.3.SOLUNUM KAS YORGUNLUĞU	10
2.1.4.DİYAFRAGMA YORGUNLUĞUNUN OLUŞMASI	11
2.1.5.DİYAFRAGMA YORGUNLUĞUNA YATKIN KILAN FAKTÖRLER	14
2.1.6.KLİNİK ŞARTLARDA HİPERKAPNİ VE DİYAFRAGMA YORGUNLUĞU	17
2.1.7.DİYAFRAGMA YORGUNLUĞUNUN TAYİNİ	19
2.1.8.DİYAFRAGMA YORGUNLUĞUNA TERAPÖTİK YAKLAŞIM	23
2.1.9.İN VİTRO DİYAFRAGMA PREPARATINDA YORGUNLUĞU ETKİLEYEN FAKTÖRLER	24
2.2.METİLKSANTİNLER; TEOFİLİN VE KAFEİN	25
2.2.1.METİLKSANTİNLERİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ	26
2.2.2.METİLKSANTİNLERİN ETKİ MEKANİZMALARI	27
2.2.3.METİLKSANTİNLERİN DİYAFRAGMAYA ETKİLERİ	28
3.MATERYAL VE METOD	30
3.1.FRENİK SINIR-DİYAFRAGMA PREPARATININ HAZIRLANMASI	31
3.2.DENEY SİSTEMİ	31
3.3.ÖLÇÜM METODLARI	34
3.3.1.İZOMETRİK SANSİ KARAKTERLERİNİN ÖLÇÜLMESİ	34
3.3.2.GÜÇ-FREKANS İLİŞKİSİNİN HESAPLANMASI	34
3.4.ZAMANIN İZOMETRİK SANSİ KARAKTERLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI	35

3.5.İZOLE SIÇAN DİYAFRAGMASINDA YORGUNLUK OLUŞTURULMASI	35
3.6.TEOFİLİN VE KAFEİNİN TAZE KASA ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI	36
3.7.TEOFİLİN VE KAFEİN VARLIĞINDA KISA SÜRELİ SUBMAKSİMAL YORGUNLUK OLUŞTURULMASI	36
3.8.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	37
4.BULGULAR	38
4.1.ZAMANIN İZOMETRİK SARSİ KARAKTERLERİNE ETKİSİ	38
4.2.İZOLE SIÇAN DİYAFRAGMASINDA YORGUNLUK	39
4.2.1.KAS GERİMİ VE İZOMETRİK SARSİ KARAKTERLERİNDE DEĞİŞMELER	39
4.2.2.GÜÇ-FREKANS EĞRİSİNDE DEĞİŞME	45
4.3.TEOFİLİN VE KAFEİNİN TAZE KASA ETKİLERİ	47
4.3.1.KAS GERİMİ VE İZOMETRİK SARSİ KARAKTERİNDE DEĞİŞMELER.	47
4.3.2.GÜÇ-FREKANS EĞRİSİNDE DEĞİŞME	49
4.4.TEOFİLİN VE KAFEİN VARLIĞINDA KISA SÜRELİ SUBMAKSİMAL YORGUNLUK	51
4.4.1.KAS GERİMİ VE İZOMETRİK SARSİ KARAKTERLERİNDE DEĞİŞMELER	51
4.4.2.GÜÇ-FREKANS EĞRİSİNDE DEĞİŞME	54
5.TARTIŞMA	57
5.1..ZAMANIN İZOMETRİK SARSİ KARAKTERLERİNE ETKİSİ	57
5.2.İZOLE SIÇAN DİYAFRAGMASINDA YORGUNLUK	58
5.3.TEOFİLİN VE KAFEİNİN TAZE KASA ETKİLERİ VE MUHTEMEL ETKİ MEKANİZMALARI	61
5.4.TEOFİLİN VE KAFEİN VARLIĞINDA KISA SÜRELİ SUBMAKSİMAL YORGUNLUĞUN ÖNLENMESİ VE MEKANİZMASI	65

6.SONUÇLAR	70
7.ÖZET	72
8.SUMMARY	74
9.KAYNAKLAR.	76



ŞEKİL, TABLO VE RESİM LİSTESİ	Sayfa
Şekil 2.1.Solunum Organları ve Diyafragma	4
Şekil 2.2.Inspirasyon ve Ekspirasyon Sırasında Göğüs Kafesi ve Solunum Kasları	5
Şekil 2.3.Metilksantinlerin Kimyasal Yapıları	26
Şekil 3.1.Deney Sisteminin Blok Şeması	32
Şekil 4.1.Düşük Frekans Yorgunluğuna (5 Hz, 0.2 msn süre, 3 dakika) Örnek Trase	40
Şekil 4.2.Yüksek Frekans Yorgunluğuna (50 Hz, 0.2 msn süre, 3 dakika) Örnek Trase.	40
Şekil 4.3.Düşük ve Yüksek Frekans Yorgunluğunda Zamana Bağlı Kas Geriminde Meydana Gelen Azalma	41
Şekil 4.4.Kısa Süreli, Submaksimal Yorgunluğa (25 Hz, 160 msn Süreli Uyarın Zincirleri 1/s Frekansta, 45 Kasılma) Örnek Bir Trase.	42
Şekil 4.5.Kısa Süreli Submaksimal Yorgunlukta Zamana Bağlı Kas Geriminde Meydana Gelen Azalma.	43
Şekil 4.6.Başlangıç ve Yorgunluk Sonu İzometrik Kas Sarsı Örnekleri	43
Şekil 4.7.İzometrik Sarsı Karakterinin Yorgunlukla Değişimi.	45
Şekil 4.8.Güç-Frekans Eğrilerinin Yorgunlukla Değişimi.	46
Şekil 4.9. 1 mM Teofilinin Kas Gerimine Etkisi.	47
Şekil 4.10. 1 mM Kafeinin Kas Gerimine Etkisi.	48
Şekil 4.11.Taze Kasın İzometrik Sarsı Karakterlerinde Teofilin ve Kafein İlavesiyle Meydana Gelen Değişmeler.	48
Şekil 4.12.Taze Kasın Güç-Frekans Eğrisinin Teofilin ile Değişimi.	49
Şekil 4.13.Taze Kasın Güç-Frekans Eğrisinin Kafein ile Değişimi.	50
Şekil 4.14.1 mM Teofilin Varlığında Kısa Süreli Submaksimal Yorgunluğa	

Örnek Trase.	51
Şekil 4.15. 1 mM Kafein Varlığında Kısa Süreli Submaksimal Yorgunluğa Örnek Trase.	52
Şekil 4.16. Teofilin ve Kafein Varlığında Yorgunluk Sonrası Kas Gerimi, Kasılma Süresi ve 1/2 Gevşeme Süresinin Değişmeler.	54
Şekil 4.17. Teofilin Varlığında Yorgunluk Sonu Güç-Frekans Eğrisinin Değişimi.	55
Şekil 4.18. Kafein Varlığında Yorgunluk Sonu Güç-Frekans Eğrisinin Değişimi.	56
Tablo 2.1. Solunum Kas Yorgunluğu Nedenleri	16
Tablo 2.2. Diyafragma Kasılmasını Bozan Metabolik Durumlar	17
Tablo 2.3. Diyafragma Yorgunluğunun Tayininde Kullanılan Testler	20
Tablo 2.4. Metilksantin Türevlerinin Çeşitli Etkilerinin Karşılaştırılması	27
Tablo 4.1. Zamanın İzometrik Sarsı Karakterlerine Etkisi	38
Tablo 4.2. Düşük ve Yüksek Frekans Uyarılarına Cevap Olarak Kas Geriminde Değişme	41
Tablo 4.3. Kısa Süreli Submaksimal Yorgunlukta Kas Geriminde Değişme.	42
Tablo 4.4. İzometrik Sarsı Karakterinde Değişmeler	44
Tablo 4.5. Yorgunluk Öncesi ve Sonrası Güç-Frekans İlişkisi.	46
Tablo 4.6. Taze Kasta Teofilin ve Kafeinin İzometrik Sarsı Karakterlerine Etkisi.	48
Tablo 4.7. 1 mM Teofilin İlavesinden Sonra Güç-Frekans İlişkisi.	49
Tablo 4.8. 1 mM Kafein İlavesinden Sonra Güç-Frekans İlişkisi.	50
Tablo 4.9. Teofilin Varlığında Yorgunlukta Kas Gerimi, Kasılma Süresi ve	

1/2 Gevşeme Süresinin Değişimi.	52
Tablo 4.10 Kafein Varlığında Yorgunlukta Kas Gerimi, Kasılma Süresi ve 1/2 Gevşeme Süresinin Değişimi.	53
Tablo 4.11. 1 mM Teofilin Varlığında Yorgunluk Sonrası Güç Frekans İlişkisi.	55
Tablo 4.12. 1 mM Kafein Varlığında Yorgunluk Sonrası Güç Frekans İlişkisi.	56
Resim 3.1.Deney Sisteminin Genel Görünümü	32
Resim 3.2.Frenik Sinir-Diyafragma Elektrodu	33



KISALTMALAR

\dot{W}	:Diyafragmanın oluşturduğu kuvvet veya iş
E	:Diyafragmanın etkinliği
B	:Diyafragmaya kan yoluyla taşınan enerji
\dot{W}/E	:Enerji-tüketim oranı
P	:İnspiratuvar kaslarla oluşturulan basınç
V_t	:Tidal volüm (soluk hacmi)
f	:Frekans
T_{tot}	:Total solunum siklus süresi
T_i	:İnspirasyon süresi
V_t/T_i	:Ortalama inspirasyon akışı
T_i/T_{tot}	:Duty cycle (inspirasyon süresinin total solunum süresine oranı)
\dot{W}_{crit}	:Diyafragmanın yorgunluk oluşturmadığı kritik iş değeri
P_{crit}	:Diyafragma kası ile yorgunluğa sebep olmadan oluşturulabilinen kritik basınç
P_{di}/P_{dimax}	:Güç
P_{di}	:Ortalama transdiyafragmatik basınç
P_{dimax}	:Maksimum transdiyafragmatik basınç
TT_{di}	:Gerim-zaman indeksi (tension-time index)
\dot{V}_a	:Alveoler ventilasyon
P_aCO_2	:Arteryel CO ₂ basıncı
$\dot{V}CO_2$:CO ₂ oluşum hızı
k	:Sabite
\dot{V}_e	:Dakika ventilasyonu
\dot{V}_d	:Ölü boşluk ventilasyonu
E_{di}	:Diyafragmanın elektriksel aktivitesi
T_r	:Gevşemenin zaman sabiti
T_{lim}	:Tükenme zamanı
IRL	:İnspirasyona direnç yüklenmesi
KOAH	:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

ÖNSÖZ

Solunumda önemli bir yeri olan diyafragma kasında üç ayrı tip yorgunluğun oluşturulduğu, diyafragma gücü ve yorgunluk üzerine teofilin ve kafeinin etkisinin araştırıldığı bu çalışma, izometrik sarsı karakterleri ve güç-frekans eğrilerinin yorgunluğun şiddetine bağlı olarak değiştiğini, teofilin ve kafeinin diyafragma gücünü arttırdığı ve yorgunluğu önlediğini ortaya koymuştur. In vitro sıçan frenik sinir diyafragma preparatlarında metilksantinlerin diyafragmaya direk etkilerini gösteren ve teofilin ve kafeinin farklı etki mekanizmalarına sahip oldukları görüşünü destekler tarzda bulgular içeren bu araştırma, kafeinin de teofilin gibi diyafragmanın kasılma gücünü artırıp, yorgunluğunu önlemek amacıyla klinikte kullanılabileceğini gösterir.

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Bölüm olanaklarını verimli bir bilimsel çalışma atmosferiyle birlikte sunan, bilimsel düşünce ve disiplin kazanmam için bana yardımcı olan Anabilim Dalı Başkanı, tez yöneticim Sayın Prof. Dr. Çiğdem ÖZESMİ' ye teşekkürü borç bilirim. Bilimsel katkılarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Sami AYDOĞAN, Yard. Doç. Dr. Mehmet KARATOY ve Yard. Doç. Dr. Bekir ÇOKSEVİM' e teşekkür ederim. Çalışmamın her safhasında manevi yardımlarını gördüğüm, bilgi ve düşüncelerini paylaştığım değerli bölüm arkadaşlarım Sayın Uzm. Dr. Cem SÜER, Uzm. Ecz. Meral AŞCIOĞLU, Uzm. Dr. Sedat AKAR, Uzm. Dr. Sadun TEMOÇİN, Araş. Gör. Dr. Hüseyin BEYDAĞI' na teşekkürü borç bilirim.

Metodun kurulmasında teknik bilgi ve malzemelerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Ahmet ÜLGEN' e, literatür desteği ve değerli kritiğiyle katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Mustafa ÖZESMİ' ye teşekkürlerimi sunarım.

Büyük bir özveri ile bana destek olan eşim Dr. Osman GÖLGELİ' ye çocuklarım Kürşat, Zafer ve Münire Hande' ye teşekkür ederim.

Çalışmada emeği geçen teknik personele de ayrıca teşekkür ederim.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum fonksiyonlarının bozulmasına sebep olan yorgunluğun yeri santral sinir sisteminden, periferdeki solunum kaslarının kontraktil elemanlarına kadar herhangi bir yer olabilir (14, 57, 61, 73). Solunuma direnç artarsa bir müddet sonra diyafragmada yorgunluk ortaya çıkabilir (6, 13, 36, 49, 54, 72). Solunum kaslarının özellikle diyafragmanın yorgunluğu alveoler ventilasyonun bozulmasına ve solunum yetmezliğine sebep olur (27, 69, 70, 73). Bronkodilatör olarak kullanılan metilksantinlerin gerek sağlıklı gönüllülerde (4, 46, 78) oluşturulan gerekse ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda (58) gözlenen diyafragma yorgunluğunu düzelttiği gösterilmiştir. In vivo hayvan deneylerinde diyafragma kasına metilksantinlerin pozitif inotrop etkisi gösterilmiş, deneysel diyafragma yorgunluğunu önlediği, düzelttiği bildirilmiştir (7, 29, 30, 89). Ancak metilksantinlerin santral sinir sistemine, endokrin sisteme, kardiyovasküler sisteme etkileri söz konusudur (2, 35, 63). Metilksantinlerin adrenal sekresyonunu

artırması, solunum merkezini stimüle etmesi, kalp atım gücünü arttırması gibi sistemik etkilerine bağılı olarak diyafragma üzerine sekonder etkileri olabileceğı gibi diyafragma kası üzerine direk etkileri de olabilir. Bu konuya açıklık getirebilmek için sistemik etkilerinin bertaraf edildiğı izole sıçan diyafragma preparatlarında metilksantinlerin etkisi çalışılmıştır (18, 20, 38, 42, 81, 96). İzole diyafragma preparatlarına direk etkileri bulunmuş ancak hangi mekanizma veya mekanizmalarla kas gerimini arttırdıkları, yorgunluğu önledikleri konusu henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (10, 21, 43, 74).

Diyafragma yorgunluğunun solunumdaki önemi ve metilksantin grubu ilaçların (teofilin, aminofilin) bu alanda klinik kullanımı ve etki mekanizmasının hala tam olarak bilinmemesi bu çalışmayı planlamamıza sebep olmuştur. İzole sıçan diyafragmasında yorgunluk oluşturup kasılma özelliklerindeki değışimleri incelediğimiz bu çalışmada, teofilin ve kafeinin etki mekanizmasına açıklık getirebilmek için, taze ve yorgun kastaki etkilerini araştırmayı amaçladık. Ayrıca teofilin gibi kafeinin de solunum yetmezliğinin ve diyafragma yorgunluğunun tedavisinde yeri olup olamayacağını araştırdık.

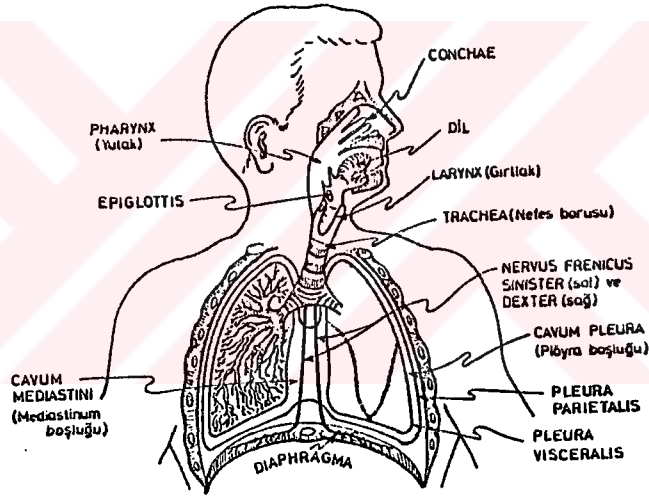
2.GENEL BİLGİLER

2.1.SOLUNUM MEKANİĞİ VE SOLUNUM POMPASI

Solunum sistemi, başlıca gaz değişiminin olduğu organ, akciğerler, akciğer ventilasyonunu sağlayan solunum pompasından meydana gelmiştir (şekil 2.1.). Solunum pompası, göğüs duvarı, bunu hareket ettiren solunum kasları, bu kasları kontrol eden sinir sistemindeki merkezleri, merkezleri kaslara bağlayan sinirleri ve kaslarla sinirlerin birleşim yerlerini içerir. Her iki sistem de vitaldir (73). Yaşam boyunca göğüs kafesinin ve dolayısıyla esnek olan akciğerlerin oylumu (volümü) aralıksız olarak değiştirilmekte ve bu solunum kaslarının esnekliğiyle olmaktadır (60).

Inspirasyon deyince, göğüs kafesinin ve akciğerlerin genişlemesiyle akciğerlere hava girmesi anlaşılır. Inspirasyon için iki yol vardır; 1.diyafragmanın

kontraksiyonu, bu durumda göğüs içinin longitudinal çapı artar; 2.kostaların öne ve yukarı hareketi, göğüs içinin transver çapı artar (28). Ekspirasyon deyince, toraks ve akciğerlerin oylumunda bir küçülme ve havanın dışarı çıkması anlaşılır (Şekil 2.2).. Inspirasyon ile genişlemiş toraks, normal sakin solunumda tamamen pasif olarak, yani bir kas yardımı olmadan, eski haline dönebilir. Bu pasif olarak eski halini alması, kaburgaların ağırlığı ve çarpık hale getirilmiş olması kaburga kartilaj' larının bükülmüş olması, gerilmiş olan karın kaslarının esnekliği ve akciğerlerin esnekliği ile ilgilidir. Normal sakin solunumda inspirasyon aktif, ekspirasyon ise bunu takiben pasif olarak gelişir (86).



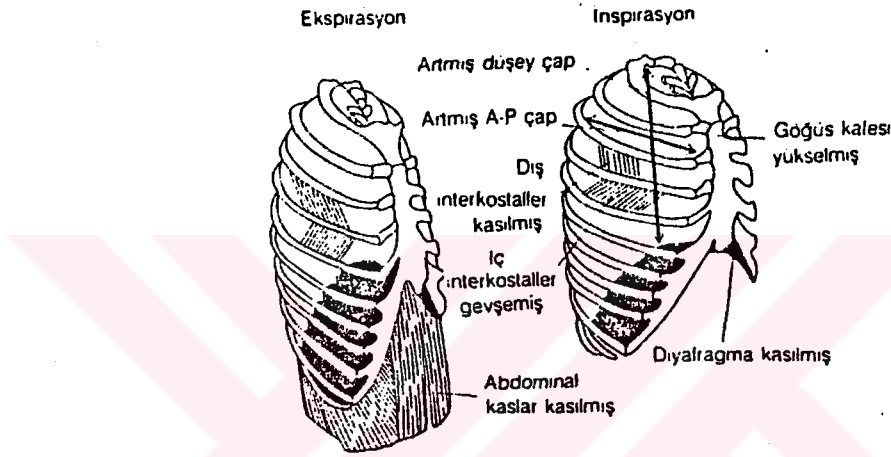
Şekil 2.1.Solunum Organları ve Diyafragma

2.1.1.SOLUNUM KASLARI

Başlıca solunum kasları diyafragma, interkostal kaslar ve karın duvarı kaslarıdır. Solunuma yardımcı kaslar ise sternokleidomastoid ve diğer boyun, sırt ve omuzu saran kaslardır (60).

Inspirasyon Kasları: Inspirasyonda rol alan en önemli kas diyafragmadır.

Diyafragma kasılınca göğüs içi longitudinal çapı artar, akciğerler aşağı doğru genişler. Inspirasyonda kostalar dışarı ve öne doğru hareket eder, göğüs içinin transversal çapı genişler. Göğüs kafesini kaldıran inspirasyon kasları 1.M. Sternokleidomastoideus; sternumu yukarı doğru kaldırır, 2.M.Serratus anterior; kostaların bir çoğunu yukarı doğru kaldırır, 3.M.Skalenii; ilk iki kostayı yukarı kaldırır, 4.M.Interkostales eksterni; tüm kostaları yukarı kaldırır (3).



Şekil 2.2. Inspirasyon ve Ekspirasyon Sırasında Göğüs Kafesi ve Solunum Kasları

Ekspirasyon Kasları: Bunlarda 1. Abdominal visceraya dolayısıyla diyafragmanın alt yüzüne basınç yaparak eski haline getiren kaslar, Abdominal kaslar, 2.Kostaların eski haline gelmesine etkili kaslar olarak iki gruba ayrılır (60).

Abdominal kaslar: M. Obliquus externus abdominis,
M. Obliquus internus abdominis,
M.Rectus abdominis ve
M. Transversus abdominalis' dir.

Kostaları etkileyen kaslar: M. Interkostales Interni (interosseus kısmı),
Mm. Transversi Thoracii,
M. Serratus posterior - superior ve
M. Latissimus dorsi' dir.

Diyafragma dahil olmak üzere bütün solunum kasları çizgili kaslardır (53, 69).

2.1.2.BAŞLICA İNSPİRASYON KASI DİYAFRAGMA

Kubbe şeklindeki diyafragmanın göğüs kafesine bakan yüzü dış bükey, karın boşluğuna bakan kısmı ise iç bükeydir (86). Kontraksiyon yapınca kubbeliği azalır, göğüs içi düşey çapı artar, akciğerler aşağı doğru itilir, karın içi basıncı artar, abdominal organlar geriye doğru itilir. Karın kasları gevşer ve karın duvarı dışarı doğru şişkinleşir (60). Diyafragmanın kenarları kassal, ortası tendinözdür. Orta kısmına centrum tendineum (sentral tendon) denir. Kaslar menşeiini aldıkları bölgeye göre, sternal kostal ve lomber kısımlar olmak üzere parçalara ayrılır. Bu kaslar menşeiini Proc. Xyphoideus, kıkırdak kaburgalar, 6. veya 7. son kaburgalar, Arcus lumbokostalis mediyalis, Arcus lumbokostalis lateralis ve lomber vertebralardan alır ve centrum tendineuma yapışır. Diyafragmanın arka tarafında iki krus vardır. Bunlardan biri sağda, diğeri soldadır (Crus dexter, crus sinister). Bunlar üstteki üç lomber vertebranın ön yüzünden birer tendon alarak çıkarlar ve birbirlerini iki kere 8 şeklinde çaprazlayarak diyafragma içerisine girerler. Diyafragmadan aortun geçtiği (hiatus aorticus), özefagusun geçtiği (hiatus oesophageus) ve V. cava inferiorun geçtiği delikler vardır. Özefagus deliği aortanın ön tarafındadır, buradan özefagus ile birlikte N. Vagus ve küçük yemek borusu damarları geçer. Aorta deliği en arka ve en alttadır. Bu delikten aortadan başka V. Azygos, D. toracicus geçer. Diğer delikler küçüktür, sağ crusta bulunan iki delikten

N. Splanchnicus major ve minor dexter geçer. Sol crusta üç delik vardır. Bunlardan N. Splanchnicus major ve minor sinister ve V. Hemiazygos geçer (3).

Diyafragmanın Kas Fibril Kompozisyonu ve Innervasyonu:

Diyafragma istemli ve otonom sinirler yoluyla kontrol edilebilen çizgili bir kastır (69). Solunum işe dayanır ve diyafragmanın kas fibril içeriği solunum işi için çok uygundur. Yetişkin insan diyafragma fibrillerinin yaklaşık % 55 i yavaş kasılan, oksidatif tipte ve yorgunluğa oldukça dayanıklı fibrillerdir. Hızlı kasılan oksidatif glikolitik tipteki fibriller yaklaşık % 25 ini oluşturur ve yorgunluğa orta derecede dayanıklıdırlar. Kalan % 20 si hızlı kasılan glikolitik tipte fibrillerdir ve bunlar yorgunluğa duyarlıdırlar (36). Köpeklerde ve farelerde hızlı kasılan glikolitik fibriller yoktur (39, 47). Diğer türlerde ise bunun oranı % 20-40 arasında değişir (47, 53, 69). Genel olarak yavaş kasılan oksidatif fibriller kapiller, myoglobin, mitokondri ve izoenzimlerle donatılmıştır ve aerobik metabolizmaları vardır. Yavaş kasılan glikolitik fibriller ise daha az myoglobin, mitokondri ve izoenzim içerirler ve anaerobik glikolizis yaparlar. Yavaş kasılan fibriller az, hızlı kasılan fibriller ise yüksek miyozin ATPaz aktivitesine sahiptirler, bu da kasılma özelliklerinde farklılık olmasına sebep olur. Genellikle yetişkin insan diyafragma fibrillerinin % 75 i veya fazlası mükemmel dayanma karakterine sahip fibrillerdir (72).

Diyafragmanın nöral kontrolü frenik sinirle olur. Sağ frenik sinir diyafragmanın sağ yarısını, sol frenik sinir sol yarısını innerve eder (3). Frenik sinirde motonöronlar servikal spinal kord içinde insanda segment 3-5, kedide 4-6 ve köpekte 5-7 de seyreder. Kedi ve köpeklerde frenik sinirin en üst kısmı en fazla diyafragmanın kotal kısmını innerve eder, en alt kısmı ise krural kısmı innerve eder. Frenik sinir içinde sıçanlarda yaklaşık 400, köpeklerde 1600 akson vardır ve köpeklerdekinin %

65' i efferent, kalanı afferenttir. Sıçanlarda her sinir aksonu yaklaşık 400 kas fibrilini innerve eder ve ekstremitelerde kaslarındaki verilere dayanarak bu oran insanda yaklaşık 2500 olacaktır. Diyafragmada kas içcikleri gibi proprioceptive reseptörler nadiren bulunur. Böylece diyafragmanın yükü kompanse etme yeteneği nöral refleks mekanizmalarından daha çok kendi intrinsik kasılma özelliklerine bağlıdır (69).

Kedilerde frenik motor nöronların ateşleme hızı normal solunumda 10 impuls/sn dir ve CO₂ ile oluşan obstrüktif olmayan hiperventilasyonla 12 Hz' e yükselir. Havayolu oklüzyonu ile inspiratuvar basıncın bir fonksiyonu olarak ateşleme hızı 30 Hz' e yükselir (52). İnsan ekstremitelerde kaslarının motor ünitelerinin ateşleme hızının üst limiti maksimal istemli kasılma sırasında 30 Hz olacaktır. Böylece intrinsik nöral ateşleme hızının fizyolojik sınırının 10-30 Hz arasında olacağı söylenebilir (52, 69).

İnterkostal kaslar sinirlerini medulla spinalisin kendi seviyelerine uyan torasik segmentlerden alırlar (3). Diyafragma 3-5 servikal segmentlerden N. Phrenicus' la innerve olduğu için interkostal kasların üst torasik bölgedeki bir lezyon veya spinal anestezi uygulanmasıyla felce uğradığı durumlarda fonksiyonunu devam ettirir. Sağ veya sol frenik sinirlerden biri kesilirse diyafragmanın bu tarafı felce uğrar. Aslında diyafragma hareketleri solunumun % 75 inden sorumludur. Akciğerlerde hastalık bulunmadığı ve interkostal kasların normal olarak çalıştığı hallerde diyafragmanın her iki yarısının birden felci herhangi bir belirtiyeye sebep olmayabilir. Diyafragma paralizisi herhangi bir akciğer hastalığıyla beraber bulunmakta ise solunum büyük ölçüde güçleşir (60).

Diyafragma Kontraktilitesi ve Diğer Çizgili Kaslardan Farkı

Diyafragma çizgili kas olmasına rağmen, yaşam boyunca kasılıp gevşeme özelliği gösterdiğinden, fonksiyonel olarak kalp kasına benzer (91). Çizgili kasda transmembran Ca^{+2} akışı iyi gelişmemiş olarak bilinmektedir. Bundan dolayı çizgili kaslarda kontraktıl proteinlere tutunan serbest kalsiyumun ana kaynağı intrasellüler Ca^{+2} depolarıdır. (Sarkoplazmik retikulum ve sitoplazma membranının iç yüzüne bağılı Ca^{+2} havuzu). Düz kas ve kalp kasında ise transmembran Ca^{+2} akışı iyi gelişmiştir ve kas kontraktilitesi için şarttır (28). Kalp kası kasılması direk olarak ekstrasellüler Ca^{+2} a bağımlıdır. Diyafragma fonksiyonel olarak kalp kasına benzediğinden, kasılmasında ekstrasellüler Ca^{+2} un önemli olacağı düşünölmüş, bu konuda in vivo ve in vitro çalışmaları yapılmıştır (9, 42).

Anestezi altındaki köpeklerde hipokalseminin diyafragma kontraktilitesi üzerine etkisi araştırılmıştır (9). Diyafragma kontraktilitesinin göstergesi olarak transdiyafragmatik basınç ölçölmüştür. Hipokalsemi, perfüzyon sıvısına kalsiyum şelatörü (EGTA) ilave edilerek oluşturulmuş, plazma Ca^{+2} seviyesi düşünce transdiyafragmatik basınç azalmıştır. Ancak sartorius kasının kontraktilitesi ekstrasellüler Ca^{+2} miktarının azaltılmasıyla değişmemiştir. Böylece ekstremitte çizgili kaslarının tersine, diyafragma kasılmasında ekstrasellüler Ca^{+2} un önemi gösterilmiştir.

In vitro bir çalışmada sıçandan izole edilen ekstensör digitorum longus (EDL), soleus, diyafragma ve kalp kasının kontraktilitesinin ekstrasellüler Ca^{+2} ile ilişkisi araştırılmıştır (91). Ortam sıvısına kalsiyum ilave edilmediği zaman (elektriksel stimölasyona cevap olarak alınan) kas sarsıları papiller fibrillerde üç dakikada, diyafragmada on dakikada tamamen kaybolmuştur. Soleusta 30 dakika sonunda

kas kontraktilesi % 62 azalırken, hızlı kasılan EDL' de bu azalma % 25 olmuştur. Bu çalışma da diyafragmanın kontraktilesi içinkalp kası gibi ekstrasellüler Ca^{+2} a bağımlı olduğunu göstermiştir.

Diyafragma kas kontraktilesi uygun olmayan diyafragma boyu ve yükü (67), farklı fibril kompozisyonu içeren bölgeye göre (26) değişir. Yaşlanma ile fibril tiplerinin oranı değişir ve kasılma gücü azalır (45), sepsis (15) ve steroidler (92), kardiyojenik şok (6), iskemi (82), hiperkapnik gaz karışımı soluma (30, 34), hipoksik hiperkapnik asidoz (89) kontraktilesinin azalmasına sebep olur.

2.1.3.SOLUNUM KAS YORGUNLUĞU

Solunum pompasının yetmezliği, akciğer ventilasyonunun bozulmasına sebep olur (28). Pompa yetmezliği; 1.Göğüs duvarındaki mekanik defektler (flail chest, kyphoscoliosis gibi), 2.Solunum merkezinden solunum kaslarına iletilen sinir sinyallerinin uygun olmayan çıkışı (barbiturat ya da morfin intoksikasyonunda olduğu gibi) veya 3.Solunum kas yorgunluğundan oluşabilir (73).

Solunum kas yorgunluğu, inspirasyon için gerekli kuvveti devamlı oluşturmada kasın yetersizliği olarak tanımlanabilir (48, 69, 72). Kasın yetersizliği ise iş sonrası kasılma kuvvetindeki akut kayıptır (37, 49, 54). Kas yorgunluğu kas aktivitesinden sorumlu her basamakta ortaya çıkabilir. Merkezi sinir sisteminden çıkan sinyallerin eksikliği, nöromüsküler geçişdeki bozukluk veya direkt kas kontraktil elemanlarında, kontraktil mekanizmadaki bir yetersizlik sonucu oluşabilir (5, 14, 44, 73).

Solunum kas yetmezliği deyince özellikle diyafragmanın yorgunluğu anlaşılır.

Diğer ekstremite çizgili kaslarında olduğu gibi (26) diyafragma yorgunluğunu tanımlayan major faktör kas gerimindeki azalma ve kasılma süresi özellikle de gevşeme süresindeki uzamadır (17, 51, 76).

2.1.4.DIYAFRAGMA YORGUNLUĞUNUN OLUŞMASI

Kasın harcadığı enerji, kan yoluyla temin edilenden fazla ise yorgunluk oluşur. Kas enerji depolarını boşaltınca kuvvet oluşturması da bozulur (57).

\dot{W} : diyafragma kasının oluşturduğu kuvvet veya iş.
 E: diyafragmanın etkinliği
 B:diyafragmaya kan yoluyla taşınan enerji
 \dot{W}/E :Enerji-tüketim oranı

$\dot{W}/E \leq B$ veya $\dot{W} \leq B \times E$ ise diyafragma fonksiyonunu sürdürebilir. $\dot{W} > B \times E$ ise diyafragmanın fonksiyonunu tam olarak sürdürebilmesi için bir dayanma süresi olacaktır. Bu süreyi kısaltan faktörler düşük enerji depolarının bulunması, enerji temininin azalması, solunumda artmış eksternal kuvvetin mevcudiyetidir (72).

P:inspiratuvar kaslar ile oluşturulan basınç.
 V_t : tidal volüm (soluk hacmi)
 f: frekans
 T_{tot} : total solunum siklus süresi

$W = P \times V_t \times f = P \times V_t / T_{tot}$
 $V_t \times f = V_t / T_{tot} = \text{dakika ventilasyonu.}$
 $W = P \times V_t \times T_i / (T_i \times T_{tot})$

T_i :inspirasyon süresi
 V_t/T_i :ortalama inspirasyon akışı
 T_i/T_{tot} : duty cycle (inspirasyon süresinin total solunum süresine oranı)

Diyafragma kasının yorgunluk oluşturmadan iş yapabildiği kritik değer (BxE) ye eşittir (73).

\dot{W}_{crit} : diyafragma kasının yorgunluk oluşturmadığı kritik iş değeri.

P_{crit} : diyafragma kası ile yorgunluğa sebep olmadan oluşturulabilenen kritik basınç.

$$\dot{W}_{crit} = P_{crit} \times (V_t / T_i) \times (T_i / T_{tot}) = B \times E \text{ olur.}$$

Bu eşitlikten iki önemli durum ortaya çıkar. Eğer kısalma süresi artarsa (T_i/T_{tot} 'nın artması), veya inspirasyon akışı artarsa (V_t/T_i ki bu ortalama kısalma hızının yaklaşık bir ölçüsüdür), P_{crit} de daha küçük bir değere iner. Ortalam inspirasyon akışı 0.5-1 lt/sn $T_i/T_{tot}=0.4-0.5$ ise fonksiyonel rezidüel kapasitide diyafragma kontraktilesinin göstergesi olan kritik transdiyafragmatik basınç ($P_{di,crit}$) maksimum transdiyafragmatik basıncın % 40' ını aşarsa diyafragmada yorgunluk oluşur. T_i/T_{tot} 'ın gönüllü olarak artırılması $P_{di,crit}$ 'de azalmaya sebep olur (14, 72).

Diğer yandan V_t/T_i ve T_i/T_{tot} sabit olduğunda (BxE) değeri azalırsa (kardiyak outputtaki azalma gibi B' nin azalması havayolu resistansı veya akciğer volümü veya ikisinin birden artmasıyla E' nin azalması) daha küçük bir kritik basınç ve daha az bir diyafragma işi söz konusudur (73).

Güç (force), kapalı havayoluna karşı gönüllü bir efor sırasında gelişen maksimum transdiyafragmatik basınca bir solunumda gelişen ortalama transdiyafragmatik basıncın oranı olarak ifade edilir (49).

$$\text{Güç (force)} = P_{di} / P_{di,max}$$

P_{di} : ortalama transdiyafragmatik basınç

$P_{di,max}$: maksimum transdiyafragmatik basınç.

Bunun T_i/T_{tot} ile çarpımı gerim-zaman indeksi olarak bilinen bir değeri verir.

$$(P_{di} / P_{di,max}) \times (T_i/T_{tot}) = TT_{di}$$

TT_{di} : gerim zaman indeksi (tension-time index)

Normal sakin solunumda TT_{di} yaklaşık 0.015 dir. Solunuma direnç yüklendiğinde (IRL: inspratory resistive loading) TT_{di} artar. TT_{di} 0.15 i aşınca yorgunluk oluşur. TT_{di} bu kritik değeri daha da aşarsa yorgunluk danha hızlı oluşur ve daha büyük olur (73).

Kas yorgunluğu sonucu oluşan uygun olmayan alveoler ventilasyon hiperkapnik solunum yetmezliğine götürür (57).

\dot{V}_a : alveoler ventilasyon
 P_{aCO_2} :arterial CO_2 basıncı
 \dot{V}_{CO_2} :karbondioksit oluşum hızı
 k : sabite
 \dot{V}_e : dakika ventilasyonu
 \dot{V}_d : ölüboşluk ventilasyonu.

Alveoler ventilasyon ve arteriyal CO_2 basıncı arasında bir ilişki mevcuttur.

$$P_{aCO_2} = k \times \dot{V}_{CO_2} / \dot{V}_a$$

$$\dot{V}_a = \dot{V}_e - \dot{V}_d$$

$$P_{aCO_2} = k \times \dot{V}_{CO_2} / \dot{V}_e - \dot{V}_d$$

$$= k \times \dot{V}_{CO_2} / \dot{V}_e \times (1 - \dot{V}_d / \dot{V}_e)$$

$$= k \times \dot{V}_{CO_2} / \dot{V}_e (1 - f \times V_d / f \times V_t)$$

$$P_{aCO_2} = k \times \dot{V}_{CO_2} / \dot{V}_e \times (1 - V_d / V_t)$$

Bu eşitliğe göre \dot{V}_e ve \dot{V}_{CO_2} sabit olduğunda ölü boşluğun, tidal volüme oranı

olan V_d/V_t artarsa, V_d/V_t veya \dot{V}_{CO_2} sabit veya her ikisi birden sabitken \dot{V}_e (dakika ventilasyonu) azalırsa alveoler hipoventilasyon oluşur.

\dot{V}_e , ortalama inspirasyon akışı (V_i/T_i) ve duty cycle (T_i/T_{tot})'nin ürünüdür. Böylece sabit V_d/V_t 'de ortalama inspiratuvar akış, duty cycle veya her ikisinde birden azalma olması veya CO_2 üretim hızının artması CO_2 birikmesine neden olacaktır (73).

Akış, basıncın dirence oranıdır, duty cycle ve basınç kontrol merkezlerinin çıktısı ile tayin edilir. Basınç ayrıca santral sinir sisteminden çıkan elektriksel sinyallerin güce dönüşmesindeki kas yeteneği ile de tayin edilebilir. Direnç ise solunum sisteminin mekanik özellikleri ile tayin edilir. Dirençte bir artışa sebep olan anormal bir durum genellikle hem santral ileti hem de güçte bir artışa sebep olur. eğer \dot{W}_{crit} 'i aşan bir işte kasın çalışması söz konusu ise yorgunluk kaçınılmazdır. Elektriksel iletinin güce değişmesi uzun süre devam ettirilemeyecektir. Benzer olarak direnç normal fakat kas zayıf ise santral ileti genellikle \dot{W}_{crit} azalmadıkça V_i/T_i 'yi devam ettirmeyi başarır. Mekanik defektin bir örneği flail (yelken) göğüste, bu defekt önce ventilasyon yetmezliğine sonra buna bağlı kas yorgunluğuna sebep olabilir (73).

2.1.5.DİYAFRAGMA YORGUNLUĞUNA YATKIN KILAN FAKTÖRLER

Diyafragmanın enerji ihtiyacının artması, enerji temininin azalması ve enerji depolarının yetmezliği kas yorgunluğuna neden olur (57) (Tablo 2.1). Diyafragma kasılmasını etkileyen metabolik faktörler ise Tablo 2.2' de sunulmuştur.

1.Enerji ihtiyacı: Solunum kaslarının enerji ihtiyacını tayin eden faktörler; solunum işi, solunumdaki basınçlara karşı solunum kas gücü ve kas etkinliğidir.

Solunum kaslarının solunum işindeki enerji ihtiyaçlarının tayini solunum kaslarının gerilmesi için gerekli basıncın sağlanmasındaki ihtiyacın temini ile ölçülür. Astma ya da kronik hava akımı limitasyonu gibi hava yolu direncinin arttığı durumlar veya akciğerlerin ya da göğüs duvarının katılaştığı fibrotoraks ya da interstisiyel akciğer hastalıklarında solunum işi artar, inspirasyon kaslarının enerji ihtiyacı da artar. Bu durumda solunum işini en aza indirmek için optimum bir solunum frekansı ve optimal bir tidal volüm vardır. Bu optimumdan her hangi bir sapma solunum işini artırır (73).

Ayrıca havayolu obstruksiyonlu veya hiperinfiltrasyonlu hastalarda kas etkinliği normal insanlara göre çok azdır. Kas atrofisi, nöromusküler hastalıklar veya prematürelde kasın oluşturabileceği maksimum güç azalmış sonuçta düşük etkinlikte bir kas oluşmuştur. Bu durumda da enerji ihtiyacı artar (69).

2. Enerji temini: Kardiyak outputtaki bir azalma (6), arteriyel kanın düşük oksijen içeriği (İskemi) (82), sepsis (15) veya siyanid zehirlenmesinde olduğu gibi kandan oksijen alınma ve kullanma yetersizliği ve malnütrisyonunda (15) olduğu gibi düşük kan substrat konsantrasyonu enerji temininde yetersizliğe sebep olur.

Köpeklerde kardiyojenik şokla inspiratuvar kas yorgunluğu oluşturulmuş ve ventilasyon yetmezliğine bağlı ölüm ortaya çıkmıştır (6). Normal sağlıklı insanlarda düşük O₂ konsantrasyonu içeren havanın solunması (72), köpeklerde arteriyel CO₂ basıncının artırılması (82), transdiyafragmatik basıncı azaltmıştır.

3. Enerji depoları: Kötü nutrisyonel durum (15), katabolik durumlar veya uzun süren submaksimal solunum glikojen ya da diğer enerji depolarını azaltabilir ve

inspirasyon kas yorgunluğuna yatkınlık olabilir. Akut solunum yetmezliği olan hastalarda yapılan alışmalarda ATP ve kreatin fosfat konsantrasyonu interkostal kaslarda düşük bulunmuştur. Ancak bu faktör yeterince açıklığa kavuşturulmamıştır.

Tablo 2.1.Solunum Kas Yorgunluğu Nedenleri

Enerji İhtiyacının Artması

*Solunum içinin artması

1.Hava yolu direncinin arttığı durumlar

Astma

Kronik hava akımı limitasyonu

2.Akciğer ya da göğüs duvarının katılaştığı durumlar

Fibrotoraks

İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

*Kas etkinliğinin azalması

Hava yolu obstrüksiyonu

Hiperinflasyon

Kas atrofisi

Nöromuskuler hastalıklar

Prematürel

Enerji Teminin Azalması

*Arteriyel kanın düşük O₂ içeriği

Kardiyak outputta azalma

iskemi

*Kandan O₂'nin alınma ve kullanılma yetersizliği

Sepsis

Siyanit zehirlenmesi

*Düşük kan substrat konsantrasyonu

Malnütrisyon

Enerji Depolarının Yetmezliği

Kötü beslenme

Katabolizmanın artması

Uzun süreli submaksimal solunum

(Glikojen ve diğer enerji depolarını azaltır)

Tablo 2.2.Diyafragma Kasılmasını Etkileyen Metabolik Durumlar

Hipofosfatemi

Hipomagnezemi

Hipokalemi

Hiper ve hipotiroidizm

Steroid tedavisi

Diğer ilaçlar (örneğin: miyastenik sendromda kullanılan)

Hipoksi

Hiperkapni

2.1.6.KLİNİK ŞARTLARDA HİPERKAPNİ VE DİYAFRAGMA YORGUNLUĞU

a.Hiperkapninin Akut Oluşması: Yorgunluğun bu çeşidi genellikle kas gerilmesinin azalması, verimliliğin düşmesi ve inspiratuvar kaslara enerji temininin azalması kombinasyonlarından oluşur.

Astmada ağır havayolu obstrüksiyonu oluşur ve dinamik komplians düşer, dolayısıyla solunum işi artar. Artan işi azaltmak için optimal ayarlama hızlı ve yüzeysel solunum olur, bu durumda kas etkinliği (verimliliği) azalır. Oluşan hiperinfiltrasyondan dolayı kas gerilmesi azalır (70). İnspratuvar plevral basıncın gelişmesi için gerekli olan kuvvetli kontraksiyon inspratuvar kaslara kan akımını azaltır. Enerji ihtiyacı ve teminindeki dengesizlik kas yorgunluğuna sebep olur (58).

Yeni doğanlarda görülen sıkıntılı solunum sendromu ve nonkardiyojenik pulmoner ödemde nonkompliant akciğerden dolayı enerji ihtiyacı artar. Sepsis ya da cerrahi sonucu hiperkatabolik durumlarda da solunum kas yetmezliği oluşur

(15). Kardiyojenik pulmoner ödemde hiperventilasyon ve akciğer kompliansı azalması ile enerji ihtiyacı artarken hipoksemi ve düşük kardiyak outputtan dolayı enerji temini tehlikeye düşer (73).

Mekanik ventilasyon ve prematürede inspiratuvar kasların yorgunluğu söz konusudur. Artifisyel ventilasyon muhtemelen inspirasyon kaslarının atrofisine yol açmaktadır (59). Prematürede inspiratuvar kaslar yeterince gelişmemiştir bu da diyafragma yorgunluğa neden olur.

Bilateral diyafragma paralizi, myastenia gravis, botulizm ve Guillian-Barre gibi nöromusküler hastalıklarda organofosfat zehirlenmelerinde, kürar, aminoglikozid, polimiksin gibi farmakolojik ajanlarda da solunum yetmezliğinin son yolu olarak solunum kas yorgunluğu gelişir (73).

Kardiyojenik şokta daha önce inanılanın aksine solunum kas yetmezliği santral sinir sistemi depresyonundan daha çok hiperkapnik respiratuvar yetmezliğe neden olur (6).

Bütün bu şartlar altında ventilasyon yetmezliği ve hiperkapni oluşabilir. Sonuç solunum kas yetmezliğidir.

b.Hiperkapninin Sinsi Başlaması: Kronik hiperkapnili hastalarda solunuma karşı akciğerlerde (örneğin, bronşit, amfizem veya bronşektazi) veya göğüs duvarında (kifoskolyoz, torakoplasti, plevral kalınlaşma, aşırı obezite ya da nöromusküler hastalıklar) ya da ikisinin birden tutulduğu skleroderma ve polimiyelit durumlarında artmış güce karşı solunum söz konusudur (73). Bu tür hastalıklarda CO₂' in artan bir şekilde tutulmasının mekanizması iyi bilinmemektedir. İlerleyen hastalıklarda uygun alveoler ventilasyonu devam ettirmek için güç çıkışı kritik

seviyeyi aşmış olabilir. Kasta yorgunluk oluşmaya başlar ve hiç bir zaman dinlenmeye fırsat bulamadığı için yorgunluğun geriye dönüşü yoktur (70).

2.1.7. DİYAFRAGMA YORGUNLUĞUNUN TAYINI

Yorgunluğun teşhisi gücün oluşmasındaki bir azalmanın gösterilmesi veya vital kapasite gibi kas gücünü gösteren testlere dayanır. Yorgunluğun sebep olduğu güçteki bir azalmanın gösterilmesi çok güvenilir değildir. Çünkü fibril boyunu değiştirebilen akciğer volümündeki ve göğüs duvarının geometrisindeki değişimler de gücü azaltabilir (67). Sonuç olarak solunum kaslarının gücündeki bir azalma sadece laboratuvarında ölçülebilir. Bu tür ölçümler klinik teşhis için henüz uygun değildir.

Tablo 2.3.' de diyafragma yorgunluğunun tayininde kullanılan testler görülmektedir. İlk dört test spontan ya da eksternal stimülasyona kontraktıl kuvvet veya transdiyafragmatik basınç (P_{di}) cevabındaki bir azalma esas alınır. Önceden ulaşılabilen maksimum transdiyafragmatik basınca ulaşamamak veya Müller manevrası ile inspirasyona direnç yüklendiğinde (IRL), P_{di} ' nin hedeflenen seviyesine ulaşmadaki yetersizlik yorgunluğun göstergesidir. Transdiyafragmatik basınç, diyafragma kontraktılıtesinin bir göstergesidir ve diyafragmatik eksitasyon (elektromyogram amplitüdü ile gösterilir) ile ilişkilidir. Santral nöral aktivasyon yorgunlukta bir dereceye kadar azalır (57).

Diyafragmatik kontraktılite aynı zamanda frenik sinirin transkutenoz stimülasyonu ile da ölçülür (5). Bu ölçüm yorgunluğun yeri hakkında bilgi verir. Yüksek frekans stimülasyonunda kuvvetteki azalma nöromüsküler kavşakta nöromusküler geçişin bozulmasını gösterir. Düşük frekansta kuvvetteki azalma ise

eksitasyon-kontraksiyon kenetlenmesinin yetmezliğinden kaynaklanır (56). Son zamanlarda inspiratuvar kas yorgunluğunun tayininde elektromyografik güç spektrumu kullanılmaktadır. Ancak klinik kullanımı limitlidir. Bu teknik suni solunum cihazından ayırma sırasında yorgunluğun tayininde kullanılır (59).

Tablo 2.3.Diyafragma Yorgunluğunun Tayininde Kullanılan Testler

Test	Ölçülen değişken	Yorgunlukta
Pdimax	Gönüllü efor ile maksimum transdiyafragmatik basınç (Pdi).	azalır
Hedeflenen Pdi	Bir solunum yüküne karşı devam ettirilen Pdi seviyesi	devam ettirilemez
Pdi/Edi	Gönüllü eforun çeşitli seviyelerinde Pdi/Edi oranı	Azalır
Kuvvet-frekans eğrisi	10-100 Hz frekansta frenik sinir tetanik stimülasyonuna Pdi cevabı	hem düşük hem de yüksek frekans yorgunluğuyla azalır.
Tr	Kasılmanın ani olarak kesilmesinden sonra monoexponential relaksasyon fazının zaman sabiti (Pdi'deki azalmadan ölçülür)	artar
Merkezi frekans veya yüksek/düşük oranı	EMG sinyalinin frekans içeriğinin bir fonksiyonu olarak diyafragma EMG sinde gücün dağılımı	Sadece yüksek frekans yorgunluğu ile azalır.
TTdi	diyafragmanın gerim zaman indeksi Pdi, Pdimax ve duty cycle' dan hesaplanır (Pdi solunum/Pdi max) (Ti/Ttot)	TTdi \geq 0.15 olduğunda yorgunluk oluşur. Solunum yüküyle artar
Tlim	Yorucu bir yüke karşı solunum yapıldığında hedeflenen Pdi' yi daha fazla devam ettiremeyen zamanı gösterir.	TTdi artarsa yorulma zamanı azalır.

CO₂ den zengin havanın solunmasında olduğu gibi P_{di} ölçülürken

diyafragmanın elektriksel aktiviteside (E_{di}) alınırsa P_{di} oranı düşer. Bu düşüş köpeklerde kardiyojenik şokla oluşturulan diyafragma yorgunluğunda gösterilmiştir (6). Bu testte E_{di} , santral nöral iletinin göstergesidir (57).

Kuvvet frekans cevap eğrisi, aktivasyona P_{di} ' nin oranını yansıtır. Frenik sinirin eksternal tetanik stimülasyonla oluşturulan gerimi yorgunluk işlemi sonrasında da sağlaması istenir. Yorgunlukta tekrarlanan güç-frekans cevabına P_{di} cevabı ulaşamaz, azalma olur. Inspirasyon bir yüke karşı yapıldığında hem düşük frekanslarda hem de yüksek frekanslarda diyafragma kuvvetinde azalma olur (13). Yaklaşık olarak kuvvet kaybı 20 Hz' de %50, 100 Hz de ise % 10' dur. Uzayan submaksimal eforla düşük frekans yorgunluğu oluşturulur, fakat yüksek frekans yorgunluğu oluşmaz. Yüksek frekans yorgunluğundan dönüş kısmen hızlıdır. Düşük frekans yorgunluğunda ise bu süre bir saat veya daha fazladır (5).

Tablo 2.3.'de sunulan diğer iki diyafragma yorgunluk testi kasılma kuvvetindeki azalmadan önce kısmen oluşan kas fonksiyonundaki değişiklikleri yansıtır. Yorgun kas taze kastan daha yavaş gevşer (21). Bu maksimum gevşeme hızının ölçümü ile değerlendirilebilir. Maksimum gevşeme hızı 1.Kasılma kuvvetindeki değişiklikler ile veya 2. monoexponential gevşeme fazı: zaman sabiti (T_r)= relaksasyon zaman sabitinin ölçülmesi ile (T_r) ilişkilidir. (ikincisi daha kullanışlı). Ciddi IRL ile oluşan diyafragma yorgunluğunda T_r esasen uzar. Bu santral aktivasyonda bir azalmaya karşı diyafragmanın gerimini devam ettirmesini mümkün kılar.

Kas yorgunluğunda elektromyogramın (EMG) frekans içeriği değişir. Düşük frekanslara, yüksek frekansların bölümünden bulunur. Bu güç spektral analiz

ölçümleri kullanarak, yorgunlukta centroid frekansta aşağı kayma oluşur. Bu basitçe bir yüksek frekans bandının alçak frekans bandına oranı ile tayin edilir. Yorgunlukta bu oran düşer (13). Özet olarak relaksasyonun uzaması, EMG' deki frekans oranındaki azalma yorgunluğu önceden haber verir ve bu değişikliklerin hızı ve miktarı yorgunluk eforunun şiddeti ile kuvvetli bir şekilde ilişkilidir (13, 66). Bu parametrelerdeki değişimler eksitasyon-kontraksiyon keneti ile ilişkili olabilir, özellikle kas enerji metabolizmasındaki değişikliklerden sonra kas membran fonksiyonundaki değişiklikler sözkonusudur. Uzayan gevşeme kasta fosfat ve pH artışı ile birlikte olur, fakat ekstrasellüler klorid konsantrasyonundaki artış ile de relaksasyon uzayabilir (19). Karbondioksit asidozu da kas membran direncini arttırır (22, 55). EMG güç spektrumundaki kayma senkronize sinir ateşleme hızlarının frekansındaki yavaşlama veya nöromusküler kavşaktaki gecikmeye benzemez. Bu sarkolemma ileti hızının uzaması ile ilişkili olabilir (13). Bu nokta henüz açık değildir. Sadece hem yüksek, hem de düşük frekans yorgunluğu mevcutken EMG deki güç spekturumunda kayma varsa önemlidir. Ekstremitte kaslarında ve diyafragmada sadece düşük frekans yorgunluğu varsa centroid frekans veya high/low oranında fark yoktur. Oran sadece yüksek frekans yorgunluğunda azalır (55).

Diyafragma yorgunluğunun son testi indirektir. TT_{di} kritik değeri aştığı zaman yorgunluk gelişecektir. Ve TT_{di} kritik değeri ne kadar aştığına ve solunum paterninin ne kadar devam ettirildiğine bağlı olarak gelişir (48).

Solunum kas yorgunluğunun klinik tanısına major yaklaşım solunum sırasında abdominal basınçtaki değişikliğin izlenmesidir. Normalde diyafragma kasılır ve abdominal visserayı iter, abdomen basıncı yükselir ve karın duvarı dışarı doğru itilir.

Sırt üstü yatar pozisyonda solunum hareketlerinin çoğu abdominaldir. Erkek ve kadın arasında fark olmayacak şekilde çok azı göğüs kafesinin hareketleriyledir. Dik pozisyonda göğüs duvarı hareketi daha büyüktür. diyafragma yetmezliğinde abdomen basıncı azalır ve abdomenin yerdeğişmesi içe doğru olur. Bu bulgu sadece diyafragmatik paralizde tanımlanmıştır ve diyafragma yorgunluğundan uzun zaman sonra gelişir (27). Teorik olarak diyafragmatik ters dönmede de oluşur.

2.1.8.SOLUNUM KAS YORGUNLUĞUNA TERAPÖTİK YAKLAŞIM

1.Enerji ihtiyacı ve temini arasındaki dengenin yeniden kurulması: Enerji temini ve ihtiyacı arasındaki imbalans sonucu yorgunluk oluşur. Bundan dolayı oluşan yorgunluğu ortadan kaldırmak için ilk iş, bu dengenin yeniden kurulmasıdır. Enerji temini (80), hipoksinin tedavisi ve kardiyak outputun düzenlenmesi ile artırılabilir. Enerji ihtiyacı ise bronkospazmın veya pulmoner ödemin tedavisi ile artırılabilir (57).

2.Diyafragma kontraktilesinin güçlendirilmesi: Ksantinler bu alanda test edilen ilaçların ilkidir. İnsanlarda terapötik dozlarda, aminofilinin diyafragma kontraktilesini özellikle de yorgunluk olduğu zaman düzelttiği gösterilmiştir (46, 58). Aminofilin aynı zamanda diyafragmanın dayanıklılığını da artırır (4). Bu etkisi ksantin verilen astmalı hastalarda bronkodilatatör etkisinin çok az olduğu halde subjektif düzelmenin olması ile kısmen açıklanabilir (35). Ancak etki mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. diyafragma yorgunluğunun teofilinle (10), aminofilinle (7, 29, 30, 89), isoproterenolle (29, 30), neostigminle (30) ve terbutalinle (8), forskolinle (62) düzeltildiği gösterilmiş, kardiyak glikozidler (11) ve beta agonist albuterol (32) etkili bulunmamıştır.

3.Gerilme ve dayanıklılık için egzersiz: Güçlendirme kontraktil elemanların

veya miyofibrillerin artan sayısı ile artırılır. Dayanıklılık ise kapiller ve mitokondri sayısı ile birlikte, tüm oksidatif enzim kapasitesinin artırılmasıyla artar. Solunum kas gücünün normal sağlıklı kişilerde ard arda maksimum statik inspiratuvar basınç ve ekspiratuvar basınç oluşturularak artırıldığı gösterilmiştir. Kuadriplejik hastalarda da dirence karşı solunum ile kas gücü ve dayanıklılığı artmıştır. Amfizem oluşturulan köpeklerde diyafragma yorgunluğuna egzersizin etkisi araştırılmıştır, egzersizin diyafragma gücünü ve dayanıklılığını artırdığı gösterilmiştir (24). Egzersiz programlarında gerilme ve dayanıklılığın her ikisini de düzeltmeye yönelik program uygulanmalıdır (57).

2.1.9. İN VİTRO DİYAFRAGMA PREPARATLARINDA YORGUNLUĞU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1. Banyo ortamında Ca^{+2} nin yeterli miktarda bulunmaması (40, 91) Ca^{+2}/Mg^{+2} oranının düşük olması (bu durumda nöromusküler kavşağa transmitter salınımı azalır ve bu oran 2.5' den 1.6' ya düşürüldüğünde nöronal yorgunluk artar) (43).

2. Ortam ısısı 26 °C den 37°C ye çıkarılınca yorgunluk artar yüksek ısıda preparatın bozulması hızlanır ve transmitter salınımı azalır (43,75,88).

3. pH' nın 6.6. dan az olması halinde intrasellüler asidoz gelişir, kalsiyumun sarkoplazmik retikülüne alınması zorlaşır (22). Çünkü bu olay enerji gerektirir, aktif mekanizmalarla olur. ATP oluşumundaki bir çok enzim ise pH ya duyarlıdır. Asidozda ATP aktivitesi azalır. Ayrıca asidozda membran rezistansı artar bu da gevşemenin yavaşlamasına sebep olur (22, 55).

4. Hipoksi kas geriminde azalmaya ve yorgunluğa yol açar. Banyo ortamının

düşük oksijen basınçlı gaz ile gazlandırılması (22, 23) diyafragma kontraktilitesi üzerine negatif inotrop etki yapar.

5.diyafragma preparatının fibril içeriği alınan bölgeye (85, 93) veya yaşlanmaya göre (97) değişir. Farklı fibril kompozisyonunda yorgunluk daha kolay oluşur.

6.Steroidler (92), alkol (64) uygulanması kas gücünü azaltır, diyafragmanın kolay yorulmasına sebep olur.

7.İskemi (82) diyafragmanın kanlanmasını azaltıp yorgunluğa sebep olur.

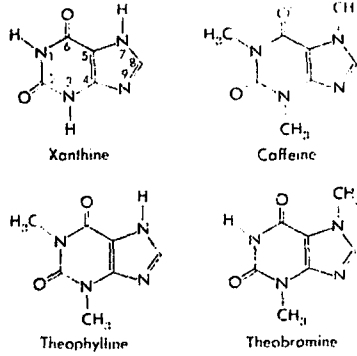
8.Ekstrasellüler klorür miktarı azalır, sarkolemanın klorür kondüktansı azalır, sarsı amplütüdünü, membran potansiyelini etkilemez, ancak gevşeme fazının zaman sabitini uzatır. Yorgun kasta bu daha da artar (19).

2.2.METİL KSANTİNLER; TEOFİLİN VE KAFEİN

Metilksantinler, Coffea arabica bitkisinin tohumlarında (kahve çekirdeği), Thea sinensis (çay) bitkisinin yapraklarında, Theobroma coca bitkisinin tohumlarında (kakao tohumu) ve cola accuminata bitkisinin cevize benzeyen kotiledon kısmında (kola tohumu) değişik oranlarda bulunurlar (35).

İlaç olarak kullanılan teofilin çay yapraklarından elde edilir. Kafein çay yapraklarında (% 2-2.5), kahve çekirdeğinde (% 0.7-2) oranında bulunur. Cola kotiledonunda önemli oranda kafein bulunur ve kola ekstresi kolalı içeceklerin içine katılır. Metilksantin türevi alkaloidler sentez yoluyla da elde edilirler. Şekil 2.2.'de

metilksantinlerin kimyasal yapıları sunulmuştur.



Şekil 2.3.Metilksantinlerin Kimyasal Yapıları

2.2.1.METİL KSANTİNLERİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Ksantin türevleri tedaviye ilk kez diüretik olarak girmişlerdir. Proksimal tübüllerden NaCl ve suyun reabsorpsiyonunu hafif derecede inhibe ederler, potasyum reabsorpsiyonu üzerine etkileri önemsizdir. Bu etkilere bağlı olarak zayıf diüretik olarak kullanılmışlardır. (Teofilin ve teobromin). Günümüzde daha güçlü diüretiklerin bulunması teofilinin diüretik ilaç olarak önemini kaybetmesine neden olmuştur (35).

Daha sonra teofilinden bronkodilatatör etkisi nedeniyle bronşial astmada yarım asra yakın bir süreden beri yararlanılmaktadır. Yeterli dozda verildiğinde beta-mimetik ilaçlarinkine yakın derecede bronkodilatör etki yapar. Onlara göre bir üstünlüğü teofilinin bronkodilatör etkisine karşı bronşial astmalı hastalarda uzun süre kullanma sonucu tolerans gelişmemesidir. Düz kası gevşetme etkileri yanı sıra sistemik katekolamin seviyelerini etkilerler, miyokart kontraktilesini artırır, koroner dilatasyon yapar, kardiyak outputu artırır, santral sinir sistemi ve solunumu stimüle

ederler (63). Metilksantinlerin başlıca farmakolojik etkileri ve etki güçleri bakımından karşılaştırılmaları Tablo 2.4.' de gösterilmiştir. Günümüzde tedavide kullanılan metilksantinler, kafein, teofilin ve teofilinin etildiamin tuzu (aminofilin) dur. Teobromin artık kullanılmamaktadır (35).

Tablo 2.4.Ksantin türevlerinin çeşitli etkilerinin karşılaştırılması.

İlaç	diürez	SSSve solunum stimülasyonu	Düz kasları gevşetme	koroner dilatasyonu	Kalp stimülasyonu
Teofilin	+++	++	+++	+++	+++
Kafein	+	+++	+	+	+
Teobromin	++	+	++	++	++

2.2.2.METİLKSANTİNLERİN ETKİ MEKANİZMASI

Metilksantinlerin subsellüler düzeyde en önemli etkileri sitoplazmik siklik AMP' yi inaktive eden fosfodiesteraz enzimini inhibe etmeleri ve hücredeki siklik AMP konsantrasyonunu arttırmalarıdır (35). Teofilinin bronş düz kaslarını fosfodiesteraz inhibisyonuyla gevşettiği ileri sürülmüştür. Ancak, insanda terapötik dozlarda vücut sıvılarında oluşan konsantrasyonlarda fosfodiesterazın teofilin tarafından minimal derecede inhibe edilmesi nedeniyle, bu mekanizmanın geçerliliği bazı araştırmacılar tarafından kabul edilmez. Teofilinin, bronkokonstrüktör bir mediyatör olan adenzini antagonize ederek bronkodilatasyon yaptığı ortaya atılmıştır (10). Bu varsayımı destekleyen kanıtlar vardır. Teofilin adenzini diğer yapılarda da (kalp ve damar gibi) antagonize eder. Ancak yeni bir ksantin türevi olan enprofilinin teofilinden 5 kez daha güçlü bir bronkodilatör olmasına rağmen adenzin antagonisti olmaması sözkonusu etki mekanizmasının geçerliliğini azaltır (35).

Teofilin mast hücrelerinden histamin ve diğer bronkokonstrüktör ve

proinflamatuvar endojen maddelerin saliverilmesini inhibe eder; etkinliğe katkısı olan bu etkinin hücrede siklik AMP birikmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Metilksantinlerin santral sinir sistemine stimulan etkisi santral sinir sistemindeki hipotetik purinerjik sinir uçlarından saliverilen veya diğer tür sinir uçlarından nonspesifik bir nöromodilatör olarak sızan adenzini antagonize etmelerine bağlıdır. Adenzin postsinaptik inhibisyon yanında, presinaptik inhibisyon yapar ve nörotransmitter saliverilmesini inhibe eder. Kafein ve teofilin beyin sapındaki solunum merkezini güçlü bir şekilde uyarırlar. Kafeinin terapötik indeksi teofilinden daha yüksektir, toksik tesirleri genellikle 50 mg/l plazma düzeyinin üstünde gösterir. Bu ilaçlar solunum merkezinin CO₂' ye duyarlılığını arttırırlar. Solunum merkezi üzerine teofilin' in etki gücünün kafeininkinden biraz daha düşük olduğu sanılmaktadır (63).

Kafein ağızdan 200-400 mg dozda alındığında amfetamin gibi psikostimülan etkinlik gösterir, yorgunluğu azaltır. Kafein ve teofilin prematüre bebeklerdeki solunum depresyonuna bağlı peryodik solunum ve apneyi düzeltmek için de kullanılır (35).

2.2.3.METİLSANTİNLERİN DİYAFRAGMAYA ETKİLERİ

Solunuma direncin arttığı obstriktif akciğer hastalıklarında teofilinin solunum yetmezliğini önlemesi önceleri havayolu düz kaslarına bronkodilatatör etkisi şeklinde açıklanmıştır. Ancak solunum yetmezliği gelişenlerde, solunum kas yorgunluğunun da varlığı ortaya konulduktan sonra, ksantinlerin solunum kas fonksiyonları üzerine etkisi olabileceği düşüncesi gelişmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde aminofilin (4), teofilin ve kafeinin (78) transdiyafragmatik

basıncı artırdığı gösterilmiştir. Yine sağlıklı gönüllülerde aminofilinin terapötik dozda diyafragma kontraktilesini etkilemediğinden bahseden çalışmalar da vardır (46). Ancak KOAH'lı hastalarda teofilin verilmesinden 7 ve 30 gün sonra dahi transdiyafragmatik basınçta %6 lık artış bulunmuş, uzun süreli bir etkisinin daha olduğu iddia edilmiştir (58).

Diyafragma kontraktilesine aminofilinin etkisi invivo olarak bakılmış, transdiyafragmatik basınçta % 25 lik bir artış bulunmuştur (7). Yine köpeklerde in vivo diyafragma yorgunluğu frenik sinir stimülasyonu ile oluşturulup, aminofilinin diyafragma kasılmasını artırdığı gösterilmiştir (29). Köpekte hipoksik, hiperkapnik asidoza bağlı deneysel olarak solunum yetmezliği oluşturulduğunda da aminofilinin yorgun diyafragma kontraktilesini artırdığı gösterilmiştir (89). Metilksantinlerin sistemik etkilerine bağlı diyafragma kontraktilesine olan sekonder etkilerini berteraf etmek için, invitro diyafragma preparatlarında da çalışılmıştır (20, 42, 87). Bu çalışmaların sonuçları metilksantinlerin diyafragma kontraktilesine pozitif inotrop etkileri şeklindedir. Ancak diyafragmaya olan etki mekanizması henüz açık değildir.

3.MATERYAL VE METOD

Deneylerimizde 180-220 g ağırlığında (ortalama 205 ± 4.5 g) elli altı adet erkek, Swiss albino sıçan kullanıldı. Bölüm 3.1 de açıklanan yöntemle frenik sinir-diyafragma preparatları hazırlandı. Yedi adet izole sıçan frenik sinir diyafragma stripinde Bölüm 3.4.' de açıklandığı şekilde zamanın izometrik sarsı karakterlerine etkisi araştırıldı. Toplam 21 adet frenik sinir diyafragma stripinde üç ayrı stimülasyon yöntemiyle diyafragma yorgunluğu oluşturuldu (Bölüm 3.5). Ondört adet frenik sinir diyafragma stripinde teofilin ve kafeinin Bölüm 3.6' da açıklanan yöntemle taze kasa etkisi araştırıldı. Ayrıca teofilin ve kafein varlığında kısa süreli submaksimal yorgunluk 14 adet frenik sinir diyafragma stripinde gerçekleştirildi (Bölüm 3.7).

3.1.FRENİK SİNİR-DİYAFRAGMA PREPARATININ HAZIRLANMASI

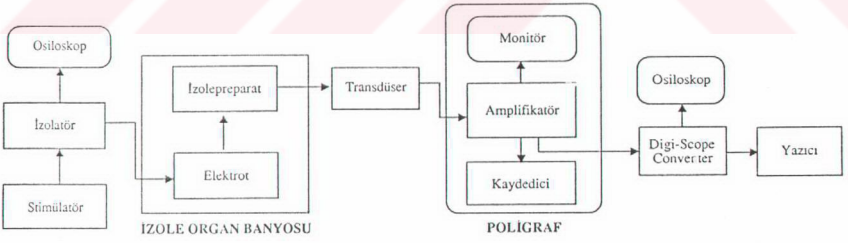
Deneylerimizde kullanılan sıçanlar servikal dislokasyonla dekapite edildi, sol hemidiyafragma Kelsen ve Nochomovitz' in yöntemiyle (37) hızla çıkartıldı. Sentral tendon, sol frenik sinir ve kostaları içeren üçgen şeklindeki sol hemidiyafragma % 95 O₂, % 5 CO₂ gaz karışımı ile gazlandırılan, Krebs çözeltisi içeren ayırma kabına alındı. Ayırma kabında frenik sinirin kasa girdiği bölgenin 5 mm sağından ve 5 mm solundan olmak üzere kostalardan başlayıp, sentral tendona doğru birbirine paralel iki kesiyle yaklaşık 1 cm genişliğinde frenik sinir-diyafragma strip preparatı izole edildi. Böylece diyafragma fibrillerinin paralel olarak bulunduğu (25), en uygun fibril kompozisyonunu oluşturan (37) bölgesi bir ucunda kosta parçası, diğer ucunda santral tendonu içerecek şekilde elde edildi.

3.2.DENEY SİSTEMİ

İzometrik diyafragma sarsılarının kaydedilmesi, yorgunluk çalışmaları, teofilin ve kafeinin taze ve yorgun kasta etkilerinin araştırılması Resim 3.1.' de görülen deney sistemiyle Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Şekil 3.1. de blok şema olarak ölçü, kayıt ve değerlendirme düzeni sunulmuştur. Frenik sinir-diyafragma strip preparatı 6/0 ipek iplikle kosta parçasından frenik sinir-diyafragma elektrodunun (Harvard Phrenic Nerve Electrode with Oxygen Bubbled) alt kısmına bağlandı (Resim 3.2.) Preparat organ banyosuna yerleştirildi. Sentral tendondan 6/0 ipek iplikle kuvvet transdüserine (Nihon-Kohden Force Displacement Transdücer TB 611T) asıldı. Taze hazırlanmış 100ml Krebs çözeltisi içeren organ banyosu % 95 O₂, % 5 CO₂ gaz karışımı ile gazlandırıldı. Krebs çözeltisi (mM/lit); NaCl: 137, KCl: 5, CaCl₂: 2, MgSO₄: 1, NaH₂PO₄: 1, NaHCO₃: 24, Glikoz: 11 içermektedir (51). Ortam ısı 32 °C' da sabit tutuldu (53). Bu şartlar altında termoregülasyon için 15 dakika beklendi.

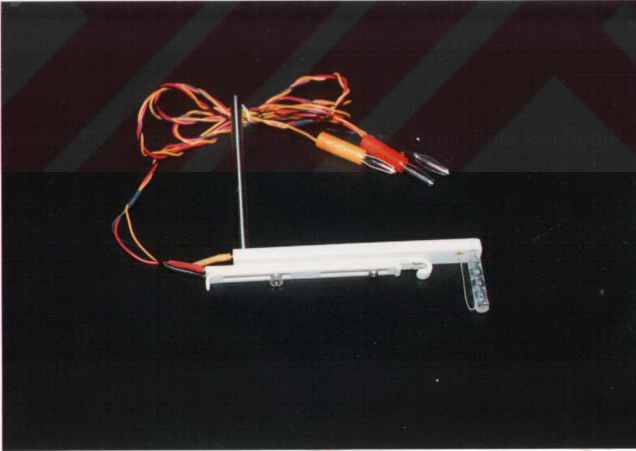


Resim 3.1. Deney sisteminin genel görünüşü.



Şekil 3.1. Resim 3.1. de görülen deney sisteminin blok şeması.

Termoregölasyon süresi sonunda diyafragma kası frenik sinir yoluyla indirekt olarak supramaksimal voltajda uyarıldı. Elektriksel uyarın vermek için Nihon-Kohden stimölator (SEN 3201) ve izolator (SS-201 J) sistemi kullanıldı. İzometrik kas kontraksiyonları poligrafik sistemde (Nihon-Kohden WI 681 G) yazdırıldı. Maksimum kas gerimini veren optimum kas boyunu elde etmek için transdüsere asılı olduğu mikrovidalı ayaktan faydalanıldı. Poligrafıtan kayıt alınırken eş zamanlı olarak poligraf çıktıısı blendajlı bir kablo yardımıyla Digi-Scope converter 500 (Votcraft) cihazına aktarıldı, converter bağlantılı osiloskopta (Trio Digital Memory scope MS 1650B) kas sarsısının mekanik özelliklerinden kasılma ve 1/2 gevşeme süreleri ölçüldü.



Resim 3.2. Deneylerde kullanılan frenik sinir-diyafragma elektrodu.

3.3.ÖLÇÜM METODLARI

3.3.1.İZOMETRİK SARSİ KARAKTERLERİNİN ÖLÇÜLMESİ

Deneylerimizde supramaksimal uyarın voltajına ulaşmak için frenik sinir yoluyla 5 sn de bir 0.2 msn süreli, kare dalga pulsar uygulandı. Kas sarsısının büyüklüğünün (izometrik kas gerimi) değişmediği voltaj tespit edildikten sonra yaklaşık birbuçuk katı supramaksimal voltaj olarak alındı. Optimum kas boyu (maksimal kas gerimini veren boy) transduserin asılı olduğu mikrovidalı ayak aşağı yukarı hareket ettirilerek bulundu. Maksimum sarsı amplitüdünü veren kas boyu tespit edildikten sonra kas bu gerim altında 15 dakika bekletildi. Bu sürenin sonunda bütün kas fibrillerinin uyarana cevap vermesini sağlamak için frenik sinir-diyafagma stripi supramaksimal voltajda 2 dakikada bir 0.2 msn puls süresinde 1 Hz' lik kare dalga uyarın verilerek 20 dakika uyarıldı. Toplam 10 sarsı sonunda bütün preparatlarda kağıt hızı 200mm/sn ye ayarlanıp izometrik kas sarsısı kaydedildi. Kağıt üzerinden sarsı gerimi (sarsı büyüklüğü amplitüdü), kasılma süresi (sarsı gerimini oluşturana kadar geçen süre), 1/2 gevşeme süresi (gevşeme fazında sarsı geriminin yarısına düşmesi için geçen süre) ölçüldü. Aynı zamanda Digi-Scope converter yardımıyla osiloskoptan kasılma ve 1/2 gevşeme süreleri ölçüldü. Her deneyin başında kaydedilen izometrik sarsı karakterleri (kas sarsısının mekanik özellikleri: sarsı gerimi, kasılma ve 1/2 gevşeme süresi) yorgunluk çalışmalarının sonunda, taze kasa teofilin ve kafein ilavesinden sonra ve teofilin ve kafein varlığında yapılan yorgunluk çalışmaları sonunda alınan kas sarsıları üzerinden yeniden ölçüldü. İzometrik sarsı karakterlerindeki değişmeler hesaplandı.

3.3.2.GÜÇ-FREKANS İLİŞKİSİNİN HESAPLANMASI

İzole sıçan frenik sinir-diyafagma striplerinde izometrik sarsı karakterleri tayin

edildikten sonra 10, 20, 50 ve 100 Hz' de 0.2 msn süreli kare dalga uyarılar 30 sn lik aralarla 1 sn uygulandı. Uyarın frekansına karşı gelişen kas cevabı (gerim) poligrafın kaydedicisine yazdırıldı, gram-kuvvet cinsinden hesaplandı. Gerim-frekans ilişkisi yorgunluk çalışmalarının sonunda, taze kasa teofilin ve kafein ilavesinden sonra ve teofilin ve kafein varlığında yapılan yorgunluk çalışmaları sonunda yeniden araştırıldı. Kas geriminin frekansa bağı olarak değişimi (kas gücü), başlangıçta 100 Hz frekansta oluşan gerimin yüzdesi cinsinden hesaplandı.

3.4.ZAMANIN İZOMETRİK SARSI KAREKTERLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Yedi adet izole sıçan frenik sinir-diyafagma stripi iki dakikada bir 0.2 msn süreli 1 Hz lik kare dalga pulslarla 2 saat uyarıldı. İki saat sonunda kas sarsıları alınıp, mekanik özelliklerinde başlangıç değerleriyle bir farklılık olup olmadığı incelendi. Bu süre içinde 20 dakikada bir ortam sıvısı değiştirildi.

3.5.İZOLE SIÇAN DİYAFRAGMASINDA YORGUNLUK OLUŞTURULMASI

İzole sıçan frenik sinir-diyafagma strip preparatlarında izometrik sarsı karakterleri, gerim frekans ilişkisi tayin edildikten sonra frenik sinir yoluyla aşağıda belirtilen düşük frekans yorgunluğu (n=7), yüksek frekans yorgunluğu (n=7) ve kısa süreli submaksimal yorgunluk modelleri uygulandı.

Düşük frekans yorgunluğu: 5Hz, 0.2 msn süreli kare dalga uyarıların 3 dakika süreyle uygulanması.

Yüksek frekans yorgunluğu:50 Hz, 0.2 msn süreli kare dalga uyarıların 3 dakika süreyle uygulanması

Kısa süreli submaksimal yorgunluk (orta dereceli, ılımlı yorgunluk): 25 Hz, 160 msn süreli uyarın zincirlerinin 1/s frekansta (saniyede bir

dokudan geçecek şekilde) uygulanıp, 45 kas sarsısı alınması.

Her yorgunluk çalışmasından sonra izometrik sarsı karakterleri ve güç-frekans ilişkisi tayin edildi, başlangıç değerlerine göre değişimler hesaplandı.

3.6.TEOFİLİN VE KAFEİNİN TAZE KASA ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Yorgunluk oluşturulmamış taze kasa banyo çözeltisinde son konsantrasyonu 1 mM olacak şekilde teofilin (n=7) ve 1 mM kafein (n=7) ilave edildi (20, 96). Teofilin ve kafein ilavesinden hemen sonra preparat 0.2 msn süreli kare dalga pulslarla iki dakikada bir olmak üzere yirmi dakika uyarıldı (Toplam 10 sarsı). Bu süre sonunda izometrik kas sarsısı karakterleri ve güç frekans ilişkisi yeniden tayin edildi. Teofilin ve kafein ilavesinden önceki değerlerine göre değişimler hesaplandı.

3.7.TEOFİLİN VE KAFEİN VARLIĞINDA KISA SÜRELİ SUBMAKSİMAL YORGUNLUK OLUŞTURULMASI

İzole sıçan frenik sinir-diyafagma kas stripinde 25 Hz' lik 160 msn süreli uyarın zincirleriyle 1/s frekansta 45 sarsı ile kısa süreli submaksimal yorgunluk (orta dereceli ılımlı yorgunluk) oluşturuldu. Yorgunluk sonu izometrik sarsı karakterleri ve güç-frekans ilişkisi tayin edildi. Birinci grupta son konsantrasyonu 1 mM olacak şekilde teofilin (n=7) ikinci grupta ise 1 mM kafein (n=7) ilave edildi, 20 dakika beklendi. Bu süre sonunda 25 Hz 160 msn süreli uyarın zincirleriyle yeniden kısa süreli submaksimal yorgunluk oluşturuldu. Yorgunluk sonrası izometrik sarsı karakterleri ve güç-frekans ilişkisi tayin edildi, teofilin ve kafein ilave edilmeden önceki yorgunluk değerlerine göre değişim hesaplandı.

3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bulguların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını anlamak için "iki eş arasındaki farkın önemliliği" ve "iki ortalama arasındaki farkın önem kontrolü" testleri uygulandı (84).



4.BULGULAR

4.1.ZAMANIN İZOMETRİK SANSI KARAKTERLERİNE ETKİSİ

Zaman kontrol grubunu oluşturan yedi adet izole sıçan frenik sinir-diyafagma kas stripinde 2 saat sonunda alınan kas sarsısının izometrik sarsı karakterleri ve başlangıç değerleri Tablo 4.1 de sunulmuştur. Sarsı gerimindeki % 4.71±3.42' lik azalma, kasılma ve 1/2 gevşeme süresindeki sırasıyla %2.87±1.58 ve %4.17±3.91 msn' lik uzama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.1.Zamanın izometrik sarsı karakterlerine etkisi

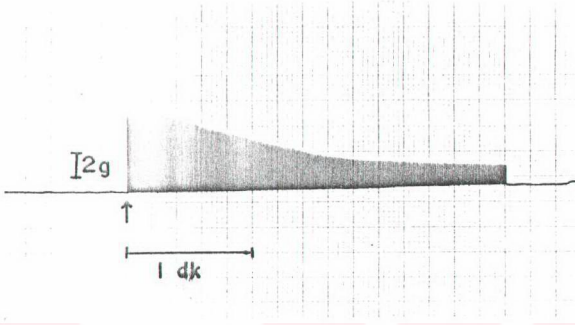
	Başlangıç	2 saat sonrası	
Sarsı gerimi, g	4.04±0.41	3.91±0.41	p>0.05
Kasılma süresi, msn	29.43±1.51	30.29±2.14	p>0.05
1/2 gevşeme süresi	28.29±2.14	29.43±1.90	p>0.05

Tablo değerleri 7 deneyin ortalaması± standart sapması hesaplanarak verilmiştir.

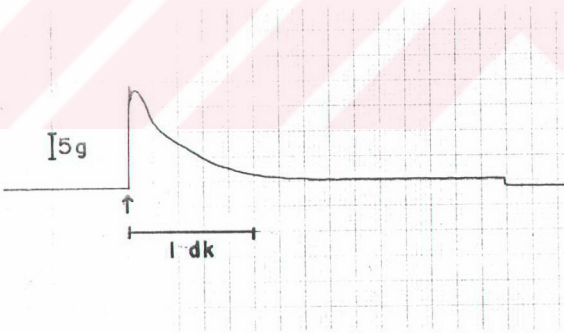
4.2.İZOLE SIÇAN DİYAFRAGMASINDA YORGUNLUK

4.2.1.KAS GERİMİ VE İZOMETRİK SARSI KARAKTERLERİNDE DEĞİŞİMLER

İzole sıçan diyafragmasında düşük frekans(5 Hz, 0.2 ms, 3 dakika) ve yüksek frekans (50 Hz, 0.2 msn, 3 dakika) uyarılarına cevap olarak kas geriminde meydana gelen değişiklikler Şekil 4.1. ve Şekil 4.2.' de sunulan örnek traselerde izlenmektedir. Düşük frekans yorgunluğunda gerimde ilk on saniye içinde geçici bir azalma ve sonra tekrar maksimuma ulaşma kaydedilmiştir. Düşük ve yüksek frekans uyarılarının üç dakika uygulanmasıyla kas geriminde zamana bağlı olarak meydana gelen değişiklik, maksimum gerimin yüzdesi cinsinden hesaplanmış, yedi deneyin ortalaması alınarak Tablo 4.2.'de verilmiştir. Düşük frekans ve yüksek frekans uyarılarının uygulanmasıyla üç dakika sonunda kas gerimi sırasıyla başlangıcın % 73.33±5.10' u ve %93.41±2.64' ü kadar azalmış ve başlangıç geriminin %26.67±5.10 ve %6.59±2.64' üne ulaşmıştır. 5 Hz uyarısına cevap olarak kas gerimi 150. saniyeye kadar anlamlı derecede azalmış, 150 ve 180. saniyelerdeki azalmalar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0.05$). 50 Hz uyarısına cevap olarak kas gerimi 60. saniyeye kadar anlamlı derecede azalmış, ancak bundan sonraki azalmalar birbirine göre farklı bulunmamıştır ($p>0.05$). Düşük ve yüksek frekans yorgunluğunda ilk saniyelerden itibaren meydana gelen kas gerimindeki azalmalar ise birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p<0.01$) (Şekil 4.3). İzole sıçan diyafragmasında kısa süreli submaksimal yorgunlukta 45 saniye içinde kas geriminde zamana bağlı olarak meydana gelen değişiklik, başlangıç geriminin yüzdesi cinsinden hesaplanmış, yedi deneyin ortalaması alınarak Tablo 4.3' de sunulmuştur. Toplam 45 kasılma sarsısında gerim %31.31±2.45' lik bir azalma oluşturarak başlangıcın %68.69±2.45' ine ulaşmıştır (Şekil 4.5).



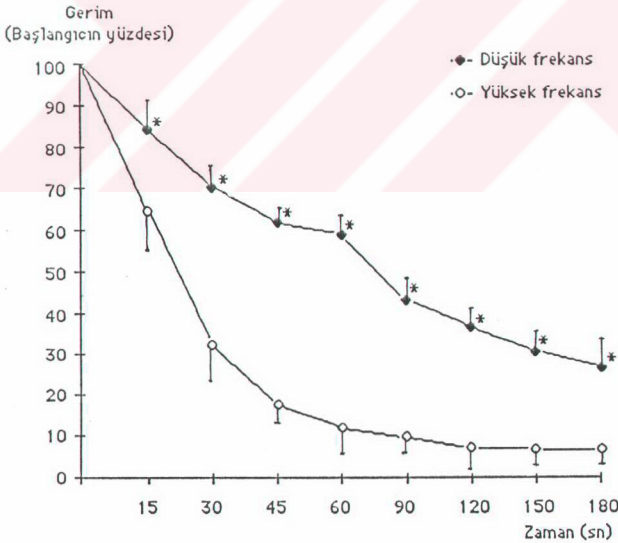
Şekil 4.1. Düşük frekans (5 Hz, 0.2 msn süreli) uyarana cevap olarak üç dakika süre içerisinde meydana gelen kas gerimindeki azalmayı (düşük frekans yorgunluğu) gösteren örnek bir trase. ↑:Uyaran.



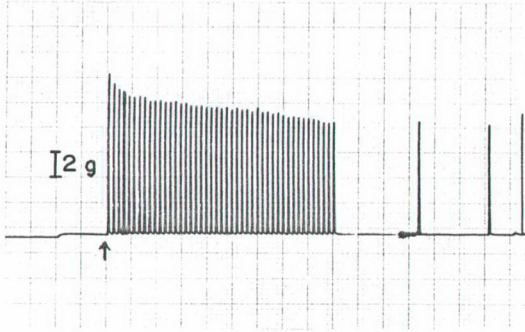
Şekil 4.2. Yüksek frekans (50 Hz, 0.2 msn süreli) uyarana cevap olarak üç dakika süre içerisinde meydana gelen kas gerimindeki azalmayı (yüksek frekans yorgunluğu) gösteren örnek bir trase. ↑:Uyaran.

Tablo 4.2. Düşük ve yüksek frekans uyarılarına cevap olarak zamana bağlı kas gerimindeki değişme.

Zaman (sn)	Kas gerimi (başlangıcın yüzdesi)			
	Düşük frekans (n=7)		Yüksek frekans (n=7)	
15	84.56±5.40		64.68±10.20	
30	70.50±4.45	p<0.01	32.23±7.05	p<0.01
45	61.93±2.21	p<0.01	17.48±3.80	p<0.02
60	58.92±3.21	p<0.01	11.88±4.40	p>0.05
90	43.34±4.24	p<0.01	9.64±4.43	p>0.05
120	36.67±2.76	p<0.01	6.99±2.30	p>0.05
150	30.79±3.40	p>0.05	6.59±2.64	p>0.05
180	26.67±5.10		6.59±2.64	



Şekil 4.3. İzole sıçan frenik sinir-diyafraqma preparatında düşük frekans ve yüksek frekans yorgunluğunda zamana bağlı kas geriminde meydana gelen azalma. Değerler yedi ayrı deneyin ortalaması± standart sapma olarak verilmiştir.*:Yüksek frekans uyarılarına cevaplarından farklı (p<0.01).

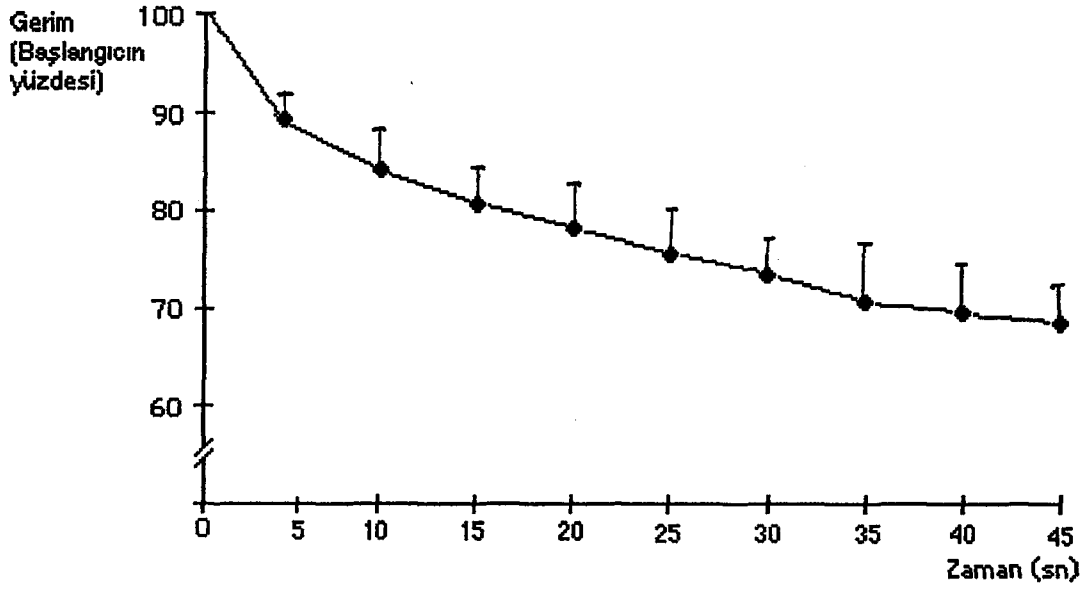


Şekil 4.4.Kısa süreli, submaksimal uyarana (25 Hz, 160 msn süreli uyarın zincirleri, 1/s frekansta, 45 saniye) cevap olarak toplam 45 kasılmayla meydana gelen kas gerimindeki azalmayı (orta dereceli ılımlı yorgunluk) gösteren örnek bir trase.
 ↑:uyaran.

Tablo 4.3. Kısa süreli submaksimal yorgunlukta zamana bağlı olarak kas gerimindeki değişme.

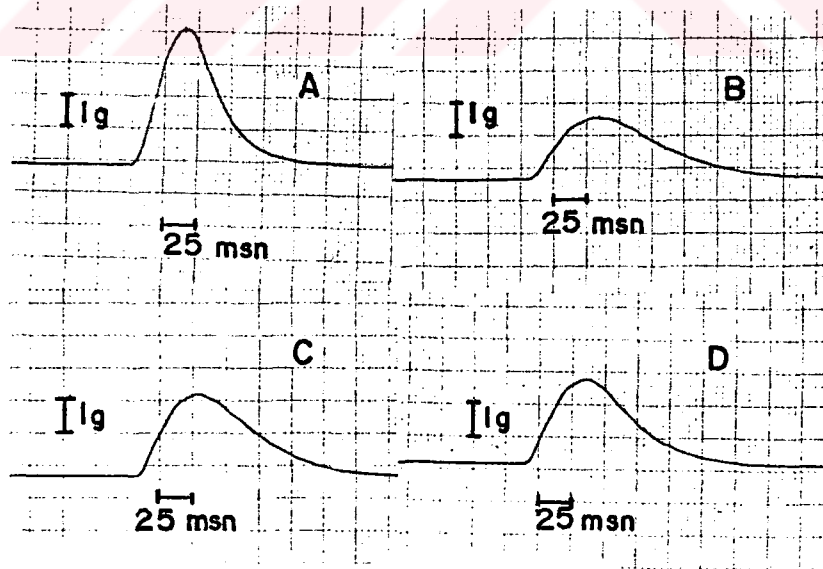
Zaman (sn)	Kas gerimi	
	Başlangıcın yüzdesi	% azalma
5	89.53±1.48	10.47
10	84.39±2.15	15.61
15	81.00±1.10	19.00
20	78.50±2.28	21.50
25	75.76±2.65	24.24
30	73.65±2.75	26.35
35	70.74±3.68	29.26
40	69.72±2.90	30.28
45	68.69±2.45	31.31

Tablo değerleri yedi deneyin ortalaması±standart sapması hesaplanarak verilmiştir.



Şekil 4.5. İzole sıçan frenik sinir-diyafragma preparatlarında kısa süreli submaksimal yorgunlukta zamana bağlı kas geriminde meydana gelen azalma. Değerler yedi deneyin ortalaması \pm standart sapması şeklinde verilmiştir.

İzole sıçan frenik sinir-diyafragma preparatlarında yorgunluk öncesi ve yorgunluk deneyleri sonrası kaydedilen örnek izometrik kas sarsıları Şekil 4.6 da sunulmuştur. Yorgunluk sonrası izometrik sarsı gerimindeki azalma, kasılma ve 1/2



Şekil 4.6. A:Yorgunluk öncesinde (başlangıç sarsısı), B:Düşük frekans yorgunluğu (5 Hz, 0.2 msn), C:Yüksek frekans yorgunluğu (50 Hz, 0.2 msn), D: Kısa süreli submaksimal yorgunluk (25 Hz, 160 msn süreli, 1/s frekansta, 45 saniye) sonrası kaydedilen örnek izometrik kas sarsıları. Yorgunluk karakteristiği olan sarsı gerimindeki azalma, kasılma ve özellikle 1/2 gevşeme süresinde uzamalar belirgin şekilde ortaya çıkmıştır.

gevşeme süresindeki uzama (yedi deneyin ortalaması) başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur (Tablo 4.4) İzometrik sarsı karakterlerinin yorgunlukla değişimi Şekil 4.7' de görülmektedir.

Tablo 4.4. İzometrik Sarsı Karakterlerindeki Değişmeler.

	Başlangıç sarsısı	Yorgunluk sonu sarsısı
Sarsı gerimi, g		
Düşük frekans	4.12±0.62	1.80±0.54 ^a
Yüksek frekans	4.09±0.74	1.99±0.30 ^a
Kısa süreli submaksimal yorgunluk	3.98±0.56	2.85±0.38 ^{a,d}
Kasılma süresi, msn		
Düşük frekans	28.86±1.07	47.14±2.67 ^{a,c}
Yüksek frekans	29.71±1.79	38.57±3.78 ^a
Kısa süreli submaksimal yorgunluk	29.14±1.57	32.71±3.68 ^{b,e}
1/2 gevşeme süresi, msn		
Düşük frekans	28.00±2.31	50.71±3.45 ^{a,c}
Yüksek frekans	28.57±2.23	44.29±1.89 ^a
Kısa süreli submaksimal yorgunluk	28.29±2.43	39.29±3.45 ^{a,f}

Tablo değerleri yedi ayrı deneyin ortalaması±standart sapması hesaplanarak verilmiştir.

^a:Başlangıca göre farklı (p<0.01)

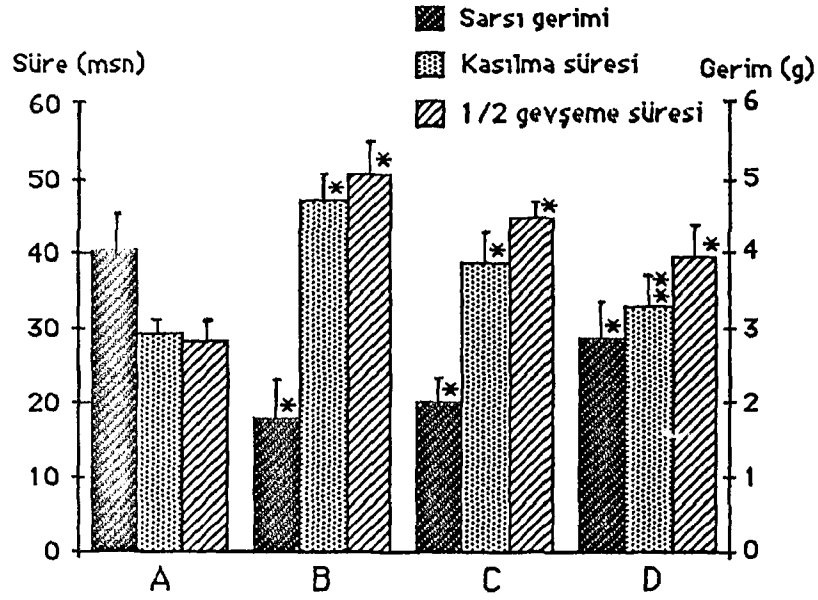
^b:Başlangıca göre farklı (p<0.02)

^c:Yüksek frekans ve kısa süreli submaksimal yorgunluk sonu değerlerinden farklı (p<0.01)

^d:Düşük ve yüksek frekans yorgunluk sonu değerlerinden farklı (p<0.01)

^e:Yüksek frekans yorgunluk sonu değerinden farklı (p<0.02)

^f:Yüksek frekans yorgunluk sonu değerinden farklı (p<0.01)



Şekil 4.7. İzometrik sarsı karakterlerinin yorgunlukla değişimi. A:Yorgunluk öncesi, B:Düşük frekans yorgunluğu, C:Yüksek frekans yorgunluğu, D:Kısa süreli submaksimal yorgunluk sonrası kas sarsılarının izometrik sarsı karakterleri. Değerler her grup için yedi ayrı deneyin ortalaması±standart sapmaları şeklinde verilmiştir. *: Yorgunluk öncesi değerden farklı ($p<0.01$), **:Yorgunluk öncesi değerden farklı ($p<0.02$)

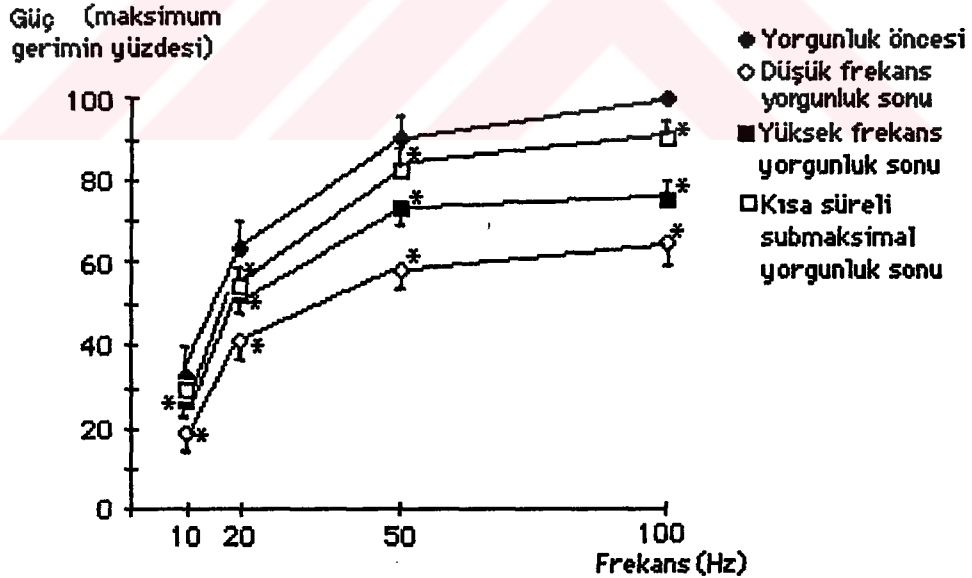
4.2.2.GÜÇ-FREKANS EĞRİSİNDE DEĞİŞME

İzole sıçan diafragmasının yorgunluk öncesi ve yorgunluk deneyleri sonrası 30 saniye aralarla 10, 20, 50 ve 100 Hz, 0.2 msn süreli kare dalga uyarılarla 1 sn süreyle verdiği kas gerim cevabı maksimum gerimin yüzdesi (yorgunluk öncesi 100 Hz' de oluşan gerim) şeklinde Tablo 4.5.' de sunulmuştur. Tablo 4.5'deki verilere göre çizilen yorgunluk sonrası güç-frekans eğrileri yorgunluk öncesi güç-frekans eğrisine göre sağa (aşağı) kaymıştır (Şekil 4.8). En fazla sağa kayma düşük frekans yorgunluk sonu güç-frekans eğrisinde gözlenmiştir. Yorgunluk öncesi güç frekans eğrisine en yakın kısa süreli submaksimal yorgunluk sonu alınan güç-frekans eğrisidir.

Tablo 4.5.Yorgunluk öncesi ve sonrası güç- frekans ilişkisi.

	Kas gücü (Maksimum gerimin yüzdesi)			
	10 Hz	20 Hz	50 Hz	100 Hz
Yorgunluk öncesi	32.5±4.21	62.83±5.19	89.87±3.16	100
Düşük frekans yorgunluk sonu	18.42±2.34	41.14±2.53	58.14±2.46	64.21±3.17
Yüksek frekans yorgunluk sonu	26.41±3.60	52.41±3.84	73.21±3.64	75.21±3.52
Kısa süreli submaksimal yorgunluk sonu	29.21±3.14	54.21±4.30	82.11±7.46	90.13±2.73

Tablo değerleri yedi ayrı deneyin ortalaması± standart sapması hesaplanarak verilmiştir.



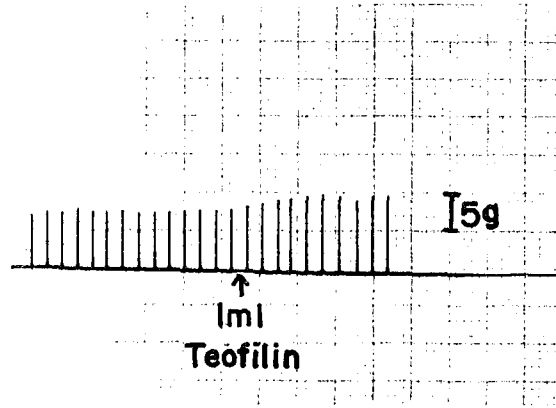
Şekil

4.8. İzole sıçan diafragmasında güç-frekans eğrilerinin yorgunlukla değişimi. Yorgunluk öncesi güç-frekans eğrisine göre her üç yorgunluk sonu güç-frekans eğrilerinde sağa kayma gözlenmektedir. Değerler yedi ayrı deneyin ortalaması±standart sapması olarak verilmiştir. *: Yorgunluk öncesi değerlerden farklı (p<0.01).

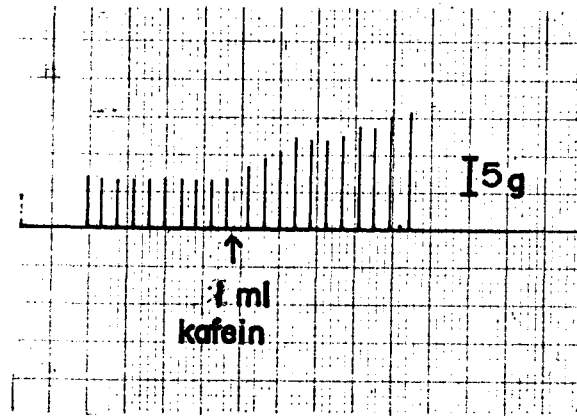
4.3.TEOFİLİN VE KAFEİNİN TAZE KASA ETKİLERİ

4.3.1.KAS GERİMİ VE İZOMETRİK SARSI KARAKTERLERİNDE DEĞİŞMELER

Yorgunluk oluşturulmamış taze kasın iki dakikada bir uygulanan 1 Hz 0.2 msn süreli uyararla oluşturulan kas gerimi (sarsı gerimi) 1 mM teofilin ve 1 mM kafein ilavesinden sonra belirgin olarak artmıştır (Şekil 4.9 ve Şekil 4.10). Toplam 10 sarsı (yaklaşık 20 dakika) sonrası izometrik sarsı karakterleri teofilin ve kafein ilavesinden önceki başlangıç değerleriyle karşılaştırılmıştır (Tablo 4.6). İzometrik sarsı gerimi teofilinle 43.37 ± 8.50 , kafeinle 88.30 ± 19.72 ' lik bir artış göstermiştir. Tablo 4.6' daki değerlere göre 1 mM teofilin ve 1 mM kafein ilavesinden sonra taze kasın izometrik sarsı karakterlerinin değişimi Şekil 4.11 de gösterilmiştir. Teofilin ilavesiyle kasılma süresi başlangıca göre anlamlı olarak değişmezken, 1/2 gevşeme süresindeki uzama istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$). Kafein ilavesinde ise kasılma ve 1/2 gevşeme süreleri başlangıç değerlerinden farklı bulunmamıştır.



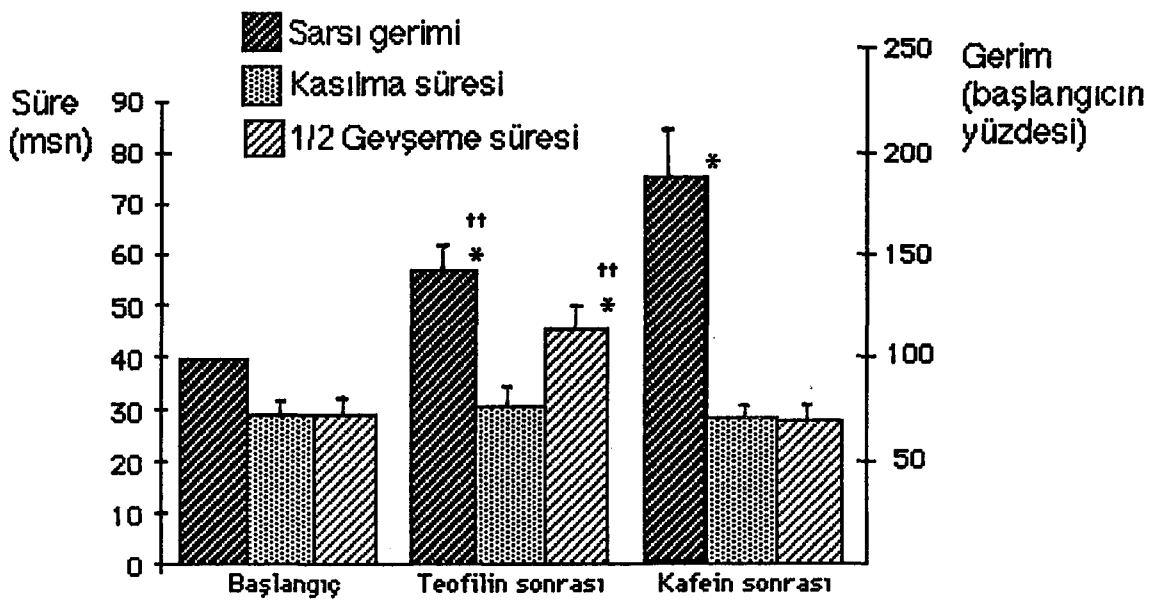
Şekil 4.9. Taze kasın iki dakikada bir uygulanan 1 Hz, 0.2 msn süreli uyararla oluşturulan kas geriminde 1 mM teofilin ilavesinden sonra ortaya çıkan gerim artışı.



Şekil 4.10. Taze kasın iki dakikada bir uygulanan 1 Hz, 0.2 msn süreli uyarılarla oluşturulan kas geriminde 1 mM kafein ilavesinden sonra ortaya çıkan gerim artışı.

Tablo 4.6. Taze kasta teofilin ve kafeinin izometrik sarsı karakterlerine etkisi.

		Sarsı gerimi (%)	Kasılma süresi (msn)	1/2 gevşeme süresi (msn)
Teofilin (n=7)	önce	100	29.71±2.14	29.43±1.51
	sonra	143.37±11.50	30.85±1.54	45.40±2.24
Kafein (n=7)	önce	100	29.14±1.07	29.14±1.57
	sonra	188.30±19.72	28.86±1.07	28.29±1.38



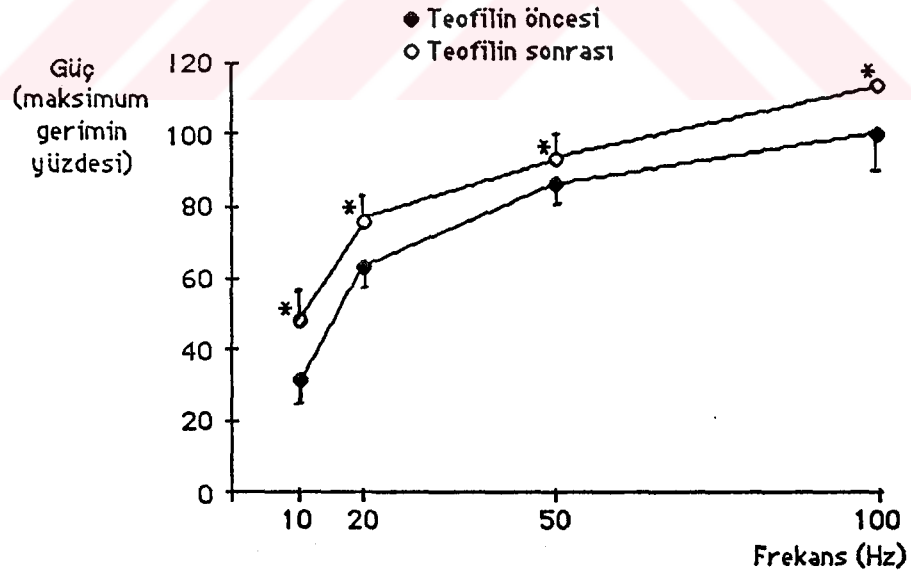
Şekil 4.11. Taze kasın izometrik sarsı karakterlerinde 1 mM teofilin ve 1 mM kafein ilavesinden sonra meydana gelen değişimler. Değerler yedi deneyin ortalaması± standart sapması olarak verilmiştir. *:Başlangıç değerlerinden farklı (p<0.01), ††:Kafein ilavesinden sonraki değerlerden farklı (p<0.01).

4.3.2.GÜÇ-FREKANS EĞRİSİNDE DEĞİŞME

İzole sıçan frenik sinir diyafragma kas preparatlarının 1 mM teofilin ilavesinden sonra güç-frekans ilişkisi incelendiğinde teofilinin her frekansta gerim artışına sebep olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.7). Taze kasın teofilin ilavesinden önce 100 Hz frekansta oluşturduğu kas cevabı maksimum gerim olarak alınmıştır. Tablo 4.7'deki değerlere göre güç-frekans ilişkisi çizilmiştir (Şekil 4.12). Teofilin ilavesinden sonra çizilen güç-frekans eğrisi teofilin öncesine göre sola kaymıştır.

Tablo 4.7. 1 mM teofilin ilavesinden sonra taze kasın güç-frekans ilişkisi.

		Kas gücü (Maksimum gerimin yüzdesi)			
		10 Hz	20 Hz	50 Hz	100 Hz
Teofilin	öncesi	31.71±4.56	62.83±3.19	86.29±3.74	100
(n=7)	sonrası	48.13±7.15	75.75±5.08	93.49±4.32	113.25±10.3

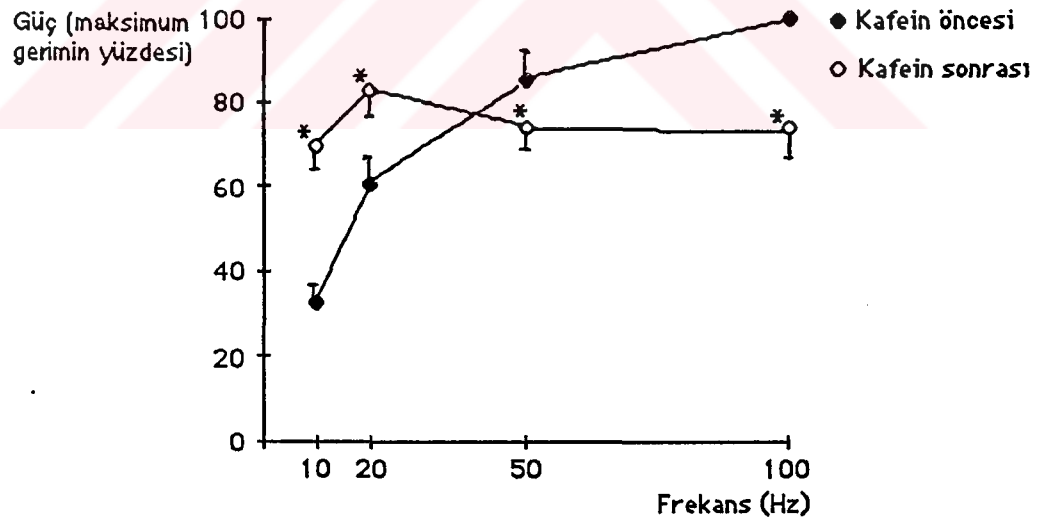


Şekil 4.12. Taze kasın güç-frekans eğrisinin 1mM teofilin ilavesiyle değişimi. Teofilin her frekansta gerim artışına neden olmuştur. Değerler yedi deneyin ortalaması± standart sapma şeklinde verilmiştir. *: Teofilin öncesi değerlerden farklı ($p < 0.01$).

İzole sıçan frenik sinir diyafragma kas preparatlarının 1 mM kafein ilavesinden sonra gerim frekans ilişkisi incelendiğinde, kafeinin 10 ve 20 Hz' de gerimde artmaya, 50 ve 100 Hz' lerde azalmaya sebep olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.8). Taze kasın kafein ilavesinden önce 100 Hz frekansta oluşturduğu kas cevabı maksimum gerim olarak alınmıştır. Tablo 4.8'deki değerlere göre güç-frekans eğrisi çizilmiştir (Şekil 4.13).

Tablo 4.8.1 mM kafein ilavesinden sonra taze kasın güç-frekans ilişkisi.

		Kas gücü (Maksimum gerimin yüzdesi)			
		10 Hz	20 Hz	50 Hz	100 Hz
Kafein	öncesi	32.21±2.62	60.52±4.34	85.22±5.53	100
(n=7)	sonrası	69.18±3.97	82.58±4.15	74.20±3.02	73.98±5.54

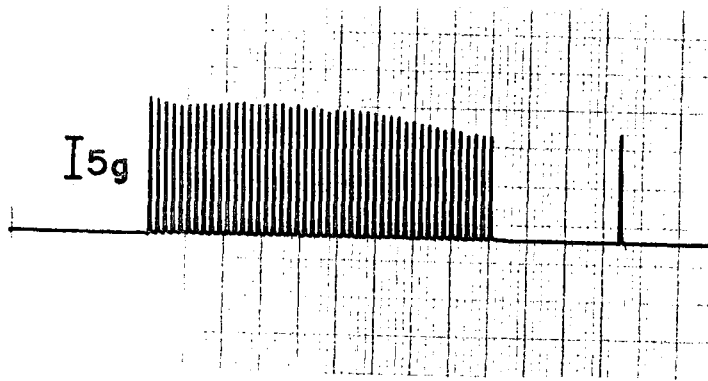


Şekil 4.13. Taze kasın güç-frekans eğrisinin 1 mM kafein ilavesiyle değişimi. Kafein 10 ve 20 Hz frekansta gerimde artışa, 50 ve 100 Hz frekansta ise azalmaya sebep olmuştur. Değerler yedi deneyin ortalaması±standart sapması şeklinde verilmiştir. *: Kafein öncesi değerlerden farklı ($p < 0.01$).

4.4.TEOFİLİN VE KAFEİN VARLIĞINDA KISA SÜRELİ SUBMAKSİMAL YORGUNLUK

4.4.1.KAS GERİMİ VE İZOMETRİK SANSI KAREKTERLERİNDE DEĞİŞMELER

Yedi adet izole frenik sinir diyafragma preparatında kısa süreli submaksimal yorgunluk sonu değerleri alındıktan sonra, banyo konsantrasyonu 1 mM olacak şekilde ortama teofilin ilave edildi ve yirmi dakika beklendi. Ortamda teofilin varken kısa süreli submaksimal yorgunluk işlemi tekrarlandı. 1 mM teofilin varlığında kısa süreli submaksimal yorgunluğa örnek bir trase Şekil 4.14 de sunulmuştur. Kısa süreli submaksimal uyarana cevap olarak oluşan başlangıç gerimi maksimal gerim kabul edilmiş, 45 kasılma sonrası gerim yorgunluk sonu gerim olarak alınmış, başlangıç gerimine göre değişimi hesaplanmıştır. Teofilin varlığında kısa süreli submaksimal yorgunlukta da kas geriminin değişimi başlangıç gerimine göre hesaplanmıştır (Tablo 4.9). Yorgunluk öncesi, yorgunluk sonrası ve teofilin varlığında yorgunluk sonrası alınan kas sarsılarının kasılma ve 1/2 gevşeme süreleri ölçülüp yedi yedi deneyin ortalaması alınarak Tablo 4.9' da gösterilmiştir.



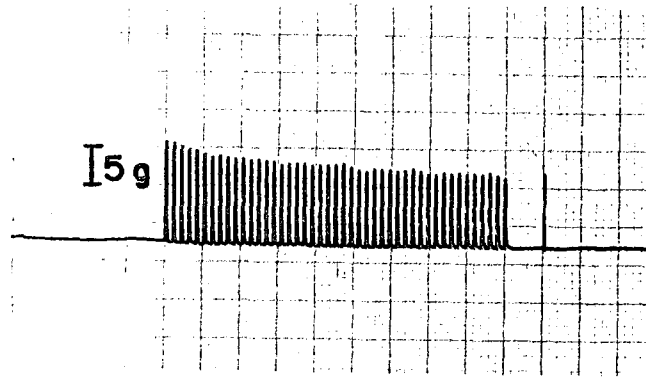
Şekil 4.14. 1 mM Teofilin varlığında kısa süreli submaksimal yorgunluğa örnek bir trase.

Tablo 4.9. 1 mM teofilin varlığında kısa süreli submaksimal yorgunlukta kas gerimi, kasılma süresi ve 1/2 gevşeme süresinin değişimi.

	Sarsı gerimi (%)	Kasılma süresi (msn)	1/2 gevşeme süresi (msn)
Yorgunluk öncesi	100	28.57±1.51	29.14±1.07
Yorgunluk sonu	68.69±2.45	32.29±1.80	38.86±1.95
Teofilin varlığın da yorgunluk sonu	74.40±3.51	31.14±1.95	48.20±2.14

Tablo değerleri yedi deneyin ortalaması±standart sapması hesaplanarak verilmiştir.

Yukarıda teofilin için bahsedilen işlemler yedi ayrı frenik sinir-diyafagma preparatında 1 mM kafein için tekrarlanmıştır. Şekil 4.15 de 1 mM kafein varlığında kısa süreli submaksimal yorgunluğa örnek bir trase görülmektedir. Kafein varlığında kısa süreli submaksimal yorgunlukta kas gerimi, kasılma süresi ve 1/2 gevşeme süresindeki değişiklikler Tablo 4.10 da sunulmuştur.



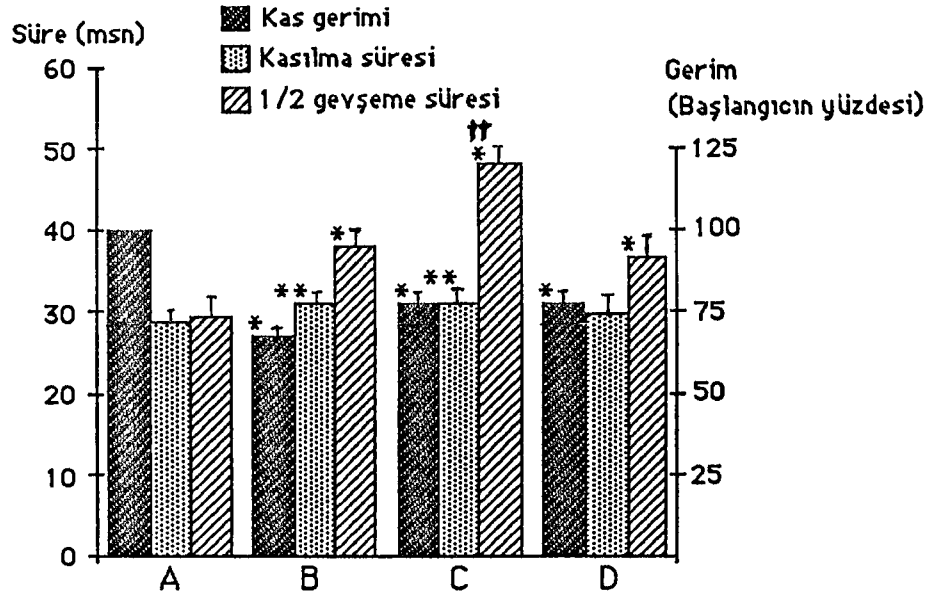
Şekil 4.15. 1 mM kafein varlığında kısa süreli submaksimal yorgunluğa örnek bir trase.

Tablo 4.10. 1 mM kafein varlığında kısa süreli submaksimal yorgunlukta kas gerimi, kasılma süresi ve 1/2 gevşeme süresinin değişimi.

	Sarsı gerimi (%)	Kasılma süresi (msn)	1/2 gevşeme süresi (msn)
Yorgunluk öncesi	100	30.00±1.63	29.43±2.51
Yorgunluk sonu	69.70±2.45	32.86±1.24	37.14±3.98
Kafein varlığın da yorgunluk sonu	78.30±3.40	30.28±2.14	36.29±4.07

Tablo değerleri yedi deneyin ortalaması±standart sapması hesaplanarak verilmiştir.

Tablo 4.9 ve Tablo 4.10 daki değerlere göre 1 mM teofilin ve 1 mM kafein varlığında kısa süreli submaksimal yorgunlukta kas gerimi ve izometrik sarsı karakterlerinin (kasılma süresi, 1/2 gevşeme süresi) değişimi Şekil 4.16 da görülmektedir.



Şekil 4.16.1 mM teofilin ve 1 mM kafein varlığında kısa süreli submaksimal yorgunlukta kas gerimi, kasılma süresi, 1/2 gevşeme süresinin değişimi. A:Yorgunluk öncesi, B:Yorgunluk sonu, C:1 mM teofilin varlığında yorgunluk sonu, D:1 mM kafein varlığında yorgunluk sonu. Değerler yedi ayrı deneyin ortalaması±standart sapmaları olarak verilmiştir. * yorgunluk öncesinden farklı ($p<0.01$), **: yorgunluk öncesinden farklı ($p<0.05$), ††: Kafein varlığında yorgunluk sonrası değerlerinden farklı ($p<0.01$).

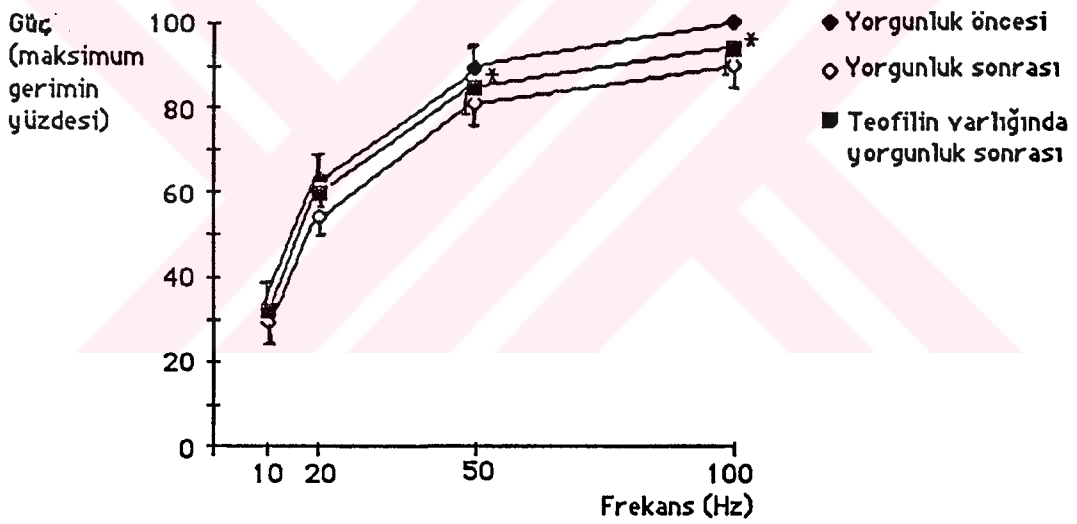
4.4.2.GÜÇ-FREKANS EĞRİSİNDE DEĞİŞMELER

Teofilin ilavesinden önce ve sonra kısa süreli submaksimal yorgunlukta güç-frekans ilişkisi incelenmiştir. Yorgunluk öncesi 100 Hz deki kas gerimi maksimum gerim olarak kabul edilmiş ve buna göre 10 Hz, 20 Hz, 50 ve 100 Hz frekansta kas gücünün değişmesi hesaplanmıştır (Tablo 4.11). 1 mM teofilin varlığında kısa süreli submaksimal yorgunluk sonrasında kas geriminin her frekansta arttığı gözlenmiştir. Teofilinli yorgunluk sonu güç frekans eğrisi teofilin ilavesinden önceki yorgunluk sonu güç frekans eğrisine göre sağa kaymıştır (Şekil 4.17).

Tablo 4.11. 1 mM Teofilin varlığında kısa süreli submaksimal yorgunluk sonrası güç-frekans ilişkisi.

	Kas gücü (Maksimum gerimin yüzdesi)			
	10 Hz	20 Hz	50 Hz	100Hz
Yorgunluk öncesi	32.56±3.90	63.14±3.43	89.40±2.14	100
Yorgunluk sonrası	29.40±3.51	54.41±2.70	81.17±2.41	90.16±2.40
Teofilin varlığında yorgunluk sonrası	32.10±4.37	59.77±1.40	85.13±2.64	94.11±2.42

Tablo değerleri yedi deneyin ortalaması \pm standart sapması hesaplanarak verilmiştir.



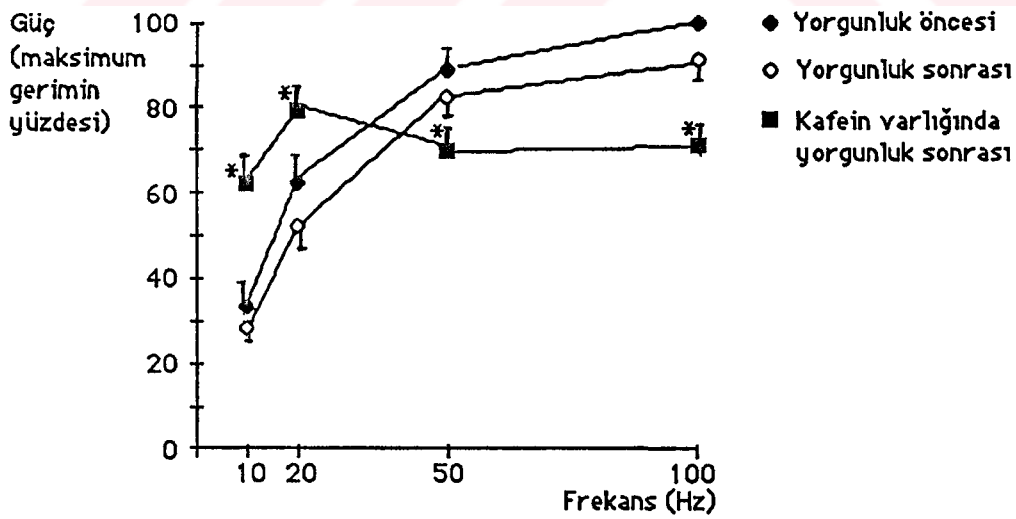
Şekil 4.17. 1 mM teofilin varlığında kısa süreli submaksimal yorgunluk sonu güç-frekans eğrisinin değişimi, teofilin varlığında her frekansta gerim artmış ancak yorgunluk öncesi değerlere ulaşamamıştır (10 Hz hariç). Değerler yedi deneyin ortalaması \pm standart sapması olarak verilmiştir. *: yorgunluk öncesi ve kısa süreli yorgunluk sonrası değerlerden farklı ($p < 0.01$).

Yukarıda teofilin için bahsedilen işlemler yedi adet ayrı frenik sinir-diyafragma kas preparatında 1 mM kafein varlığında tekrarlanmıştır. Yorgunluk öncesi 100 Hz

deki kas gerimi maksimum gerim olarak kabul edilmiştir. Tablo 4.12 de kafein varlığında kısa süreli submaksimal yorgunluk sonu 10 Hz, 20 Hz, 50Hz ve 100 Hz frekansta alınan kas cevabının maksimum gerime göre değerleri görülmektedir. 1 mM kafein varlığında kısa süreli submaksimal yorgunluk sonrasında kas gerimi 10 Hz ve 20 Hz de belirgin artış göstermiştir. Yorgunluk öncesi değerlerin üstüne çıkmıştır. 50 Hz ve 100Hz ise azalmış, kısa süreli yorgunluk sonrası değerlerinde altına inmiştir (Şekil 4.18).

Tablo 4.12. 1 mM Kafein varlığında kısa süreli submaksimal yorgunluk sonrası güç-frekans ilişkisi.

Kas gücü (Maksimum gerimin yüzdesi)				
	10 Hz	20 Hz	50 Hz	100Hz
Yorgunluk öncesi	33.41±4.21	61.14±5.11	88.70±3.40	100
Yorgunluk sonrası	28.13±2.75	52.16±4.32	82.63±2.61	91.16±2.90
Kafein varlığında yorgunluk sonrası	62.34±4.10	79.16±3.20	70.16±2.91	71.32±3.46



Şekil 4.18. 1 mM kafein varlığında kısa süreli submaksimal yorgunluk sonu güç-frekans eğrisinin değişimi, kafein varlığında 10 ve 20 Hz de gerimde artma, 50 ve 100 Hz de ise azalma gözlenmektedir. Değerler yedi deneyin ortalaması±standart sapması olarak verilmiştir. *:yorgunluk öncesi ve kısa süreli yorgunluk sonrası değerlerden farklı ($p < 0.01$).

5.TARTIŞMA

5.1.ZAMANIN İZOMETRİK SARSI KARAKTERLERİNE ETKİSİ

Zaman kontrol grubunda izometrik sarsı geriminde % 4.71 ± 3.42 g lık azalma, kasılma ve 1/2 gevşeme sürelerinde sırasıyla % 2.87 ± 1.58 msn ve % 4.17 ± 3.91 msn lik uzamalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İzometrik sarsı karakterlerinde % 10 dan fazla değişme varsa yorgunluk şeklinde tanımlanmaktadır (90). İzole diyafragma preparatlarında oksijenin kapiller yolla dağılımı olamayacağından fibril içine sadece banyo ortamından diffüzyonu söz konusudur (42). Bu durumda preparatın en ortasındaki fibrillerde bir müddet sonra hipoksi ve buna bağlı olarak yorgunluk gelişebilir (90). Hemidiyafragma preparatlarında gözlenen diffüzyon problemi,yaklaşık 1 cm genişliğinde strip preparatı hazırlanarak mümkün olduğu kadar en aza indirilmeye çalışılmıştır. Deneylerimizde ortam pH'sını değiştirmeyen uygun gaz karışımı %95 O₂-%5 CO₂ kullanılmıştır (22, 34). Diyafragma preparatlarında ortam ısının artmasına bağlı olarak kas metabolizması

artmaktadır (53, 75). Metabolizmanın artması da bir müddet sonra yorgunlukta rol alan metabolitlerin aşırı birikmesine neden olur (17, 51). Deneylerimizde in vivo şartlardan fazla uzaklaşmayacak şekilde ortam ısısı 32° C de tutulmuş ve metabolitlerin birikmesini önlemek için banyo ortamı 20 dakikada bir değiştirilmiştir. Böylece uygun deney koşulları (strip preparatı, uygun gaz karışımı, düşük ısı, ortam sıvısının sık değiştirilmesi) sağlandığı için izometrik sarsı karakterlerinin zamanla değişmesi engellenmiştir. Diyafragma kasının fibril kompozisyonu türe (52, 47), yaşa (45, 97), preparatın alındığı bölgeye (53, 85) göre değişir. Farklı fibril kompozisyonu ise sarsı karakterlerini değiştirir. Aynı fibril kompozisyonunu içeren preparatın ısıyla metabolizmasının değişmesine bağlı olarak ta sarsı karakterleri değişebilir (53). Ventral kostal bölgelerden alınan erişkin sıçan diyafragma striplerinin kasılma süresi 30 °C ve 35 °C de sırasıyla 34±1 msn ve 24±1 msn olarak bildirilmiştir. Deneylerimizde aynı bölgeden izole ettiğimiz diyafragma striplerinin kasılma süresini 32 °C de 29.43±1.5 msn olarak ölçtük. Yukarıda adı geçen çalışmada 1/2 gevşeme süresi 30 °C ve 35 °C de 43±2 msn ve 29±2 msn olarak verilmiştir. Deneylerimizde 32°C de 1/2 gevşeme süresi 28±2.14 msn olarak bulunmuştur. Bulgularımız literatür verileriyle uyumluluk göstermektedir.

5.2.İZOLE SIÇAN DİYAFRAGMASINDA YORGUNLUK

Diyafragmanın yorgunluğu diğer çizgili kas yorgunluğuna benzer (17, 26). Gerim oluşturma yeteneğinde azalma, kasılma ve özellikle 1/2 gevşeme süresindeki uzamayla karakterizedir (54, 55, 56, 69). Bir kasın kasılma ve gevşeme süresi sarkoplazmik retikulumun aktivitesiyle ilişkilidir (37, 51). Gevşeme süresindeki uzama sarkoplazmik kalsiyumun sarkoplazma içine geri alınmasında gecikmeyi, kasılma süresindeki uzama ise sarkoplazmik retikulümden kalsiyum salınımının azalmasını yansıtır (55). Sarkoplazmik kalsiyum konsantrasyonundaki

bağlı olarak eksitasyon-kontraksiyon kenetlenmesinin fonksiyonelliği etkilenir, sarsı gerimi azalır veya çoğalır (25, 50). Deneylerimizde düşük frekans ve yüksek frekans yorgunluklarında kas gerimi sırasıyla %73.33± ve %93.41± azalmıştır. İzometrik sarsı geriminde % 50 lik azalma kasılma ve gevşeme sürelerinde uzama gözlenmiştir. Metzger ve arkadaşları izole sıçan diyafragma striplerinde düşük frekans (5 Hz, 0.5 msn, 1.5 dakika) ve yüksek frekans (75 Hz, 0.5 msn, 1 dakika) yorgunluğunda kas geriminin sırasıyla % 50 ve %80 azaldığını bulmuşlardır (55, 56). Düşük frekans yorgunluk çalışmamızın 90. saniyesinde kas gerimi başlangıcın % 56.66±3.10 una inmiştir. Yüksek frekans yorgunluk deneylerimizde 60. saniyede kas gerimi % 88.11±5.77 azalmıştır. Her iki yorgunlukta kas geriminde meydana gelen azalmalar literatür bulgularına yakın bulunmuştur (55, 56). Kas yorgunluğunda hücre metabolizmasındaki değişmelere bağlı olarak intrasellüler asidoz gelişir (17, 55). Düşük pH da 1) fosfofruktokinaz inhibe olur, dolayısıyla önemli bir enerji sağlama yolu olan glikolizis inhibe olur (54). 2) Ca^{+2} un hücre içi translokasyonu etkilenir. Ca^{+2} un sarkoplazmik retikülüne bağlanma noktası artar, ancak sarkoplazmik ATPaz inhibe olur, Ca^{+2} un geri alınma hızı yavaşlar. Bu da 1/2 gevşeme zamanında uzamaya neden olur. Azalan Ca^{+2} salınımı ise myofibrillerin Ca^{+2} aktivasyonunun azalmasına (kasılma süresinin uzaması) sebep olur. Ca^{+2} salınımında azalma düşük frekansta izometrik sarsı karakterlerini daha fazla etkiler. Çünkü bu frekansta sarsılar birleşmemiş, kaynaşmamıştır (56). 3) Intrasellüler asidozda H^{+} iyonu troponin-C ye bağlanır. (kalsiyumun bağlandığı yerden veya bir başka yerden). Böylece kontraktıl proteinler deprese olabilir, bu da gerimde azalmaya neden olur (33). 4) Intrasellüler asidozda bir çok iyonun transsellüler dağılımı da etkilenir. Hücre içi K^{+} iyon konsantrasyonunda azalma (ekstrasellüler ortama kayma) daha düşük membran potansiyeli oluşturur. Dolayısıyla membran eksitabilitesi ve sonuçta mekanik cevap azalır (10, 55). Düşük frekans

yorgunluğında intrasellüler asidoz daha fazladır (55, 56). Dolayısıyla düşük frekans yorgunluğında izometrik sarsı geriminde daha fazla azalma, kasılma ve 1/2 gevşeme sürelerinde daha fazla uzama beklenir. Biz de yüksek frekans yorgunluğuna göre düşük frekans yorgunluk sonu izometrik sarsı gerimindeki azalmayı kasılma ve 1/2 gevşeme sürelerindeki uzamayı daha uzun bulduk.

Diyafragma frenik sinir yoluyla indirek olarak yorulduğunda diyafragma yorgunluğuna nörotransmisyon yorgunluğunun katkısı söz konusudur (1,12,44, 61, 95). Yüksek frekans yorgunluğunda nörotransmisyon yorgunluğu daha fazla etkilenir (1). Yüksek frekansda uyarana cevap olarak kasın yaptığı işde (kasılıp, gevşeme) enerji depoları korunmaktadır. Yüksek frekans yorgunluğunda sarkolemma aksiyon potansiyelinde geçici değişme eksitabilitenin azalmasına sebep olur. Ancak yorgunluktan geriye dönüş daha kolay ve daha hızlıdır (66). Düşük frekans yorgunluğunda ise enerji depolarının azalması söz konusudur. Laktik asit birikimine bağlı daha şiddetli asidoz gözlenir. Asidoza bağlı eksitasyon-kontraksiyon kenetlenmesinde hasar yorgunluğun geriye dönüşünü zorlaştırır (56, 66), dolayısıyla intrasellüler defekt daha fazladır. Yorgunlukta güç-frekans eğrileri yorgunluğun şiddetine bağlı olarak sağa kayar (25, 55). Deneylerimizde yorgunluk sonu güç-frekans eğrilerinde sağa kayma gözledik. En fazla sağa kayma literatür bilgileriyle uyumlu olarak düşük frekans yorgunluk sonu güç-frekans eğrisinde ortaya çıkmıştır.

Kısa süreli submaksimal uyarlarla (25 Hz, 160 msn süreli uyar zincirleri 1/s frekansta 45 kasılma) oluşturulan diyafragma yorgunluğunda ise kas gerimindeki azalma, izometrik sarsı karakterlerindeki değişme ve güç-frekans eğrilerindeki kayma daha ılımlıdır. Bu uyar modelini ile kasta en az defekte sebep olan, yorgunluk öncesi değerlere kolaylıkla dönebilen, kısa süreli, fizyolojik sınırlar

içinde gelişen yorgunluk söz konusudur (22). Bütün bu özelliklerden dolayı daha sonraki yorgunluk deneylerinde kullanılmak için bu yorgunluk modeli seçilmiştir.

5.3.TEOFİLİN VE KAFEİNİN TAZE KASA ETKİLERİ VE MUHTEMEL ETKİ MEKANİZMALARI

Yorgunluk oluşturmadığımız frenik sinir-diyafragma preparatlarında 1 mM teofilin ve 1 mM kafein varlığında kas gerimi başlangıç gerimine göre sırasıyla, %43.37 ve %88.30 artış göstermiştir (Şekil 4.9 ve Şekil 4.10).

Metilksantin türevlerinin in vitro sıçan (38, 41, 42, 43, 87, 90), guinea-pig (79) ve hamster (18, 20, 21, 96) diyafragmasında direk veya indirek elektriksel stimülasyonla oluşturulan kas gerimini potansiyelize ettiği bildirilmiştir.

İzole sıçan frenik sinir-hemidiyafragma preparatında 1 mM teofilinin taze kasta sarsı gerimini % 20 artırdığı gösterilmiştir (41). Biz ise aynı dozda %43.37 lik bir artış gözledik. Hemidiyafragma preparatında aynı miktarda artış oluşturmak için strip preparatına göre daha yüksek dozda teofilin ilavesi gerekmektedir (90). Teofilinin bronkodilatatör etkisi için optimal terapötik plazma konsantrasyonu 10-20 µg/ml dir (58, 90). Bu plazma konsantrasyonuna uygun olacak şekilde 10^{-4} M (0.1 mM) teofilinin perfüze sıçan diyafragmasında %54.2±3.3 (43) ve % 15 lik (42) gerim artışına sebep olduğu bildirilmiştir. Teofilin 125 mg/L nin altındaki konsantrasyonlarda izole sıçan hemidiyafragmasında etkili olmamıştır (90). Ancak aynı çalışmada 5-10 kas fibrili içeren diyafragma striplerinde 15 mg/L teofilin ilavesiyle (terapötik doz sınırları içinde) % 11 lik gerim artışı gözlenmiştir. In vitro diyafragma preparatlarında teofilin 0.1 mM den (16, 42, 43) 0.55 mM (100 mg/L) (18, 20, 21, 23), 1mM (20, 41, 43), 2 mM (16), 2.77 mM (500 µg/ml) (65) gibi değişik

konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Kafein ise invitro diyafragma preparatlarında 1 mM (96) ve 5 mM (65, 96) konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Biz de çalışmamızda terapötik dozun üstünde (yine de hemidiyafragma dozundan az) 1 mM teofilin ve karşılaştırma yapabilmek için de 1 mM kafein konsantrasyonlarını kullandık. Diyafragma gücü üzerine kafeini teofilinden daha etkili bulduk. İzole sıçan hemidiyafragma preparatında sarsı geriminde % 20 artışa sebep olan kafein konsantrasyonu $360 \pm 51 \mu\text{M}$, teofilin konsantrasyonu ise $933 \pm 25 \mu\text{M}$ olarak bildirilmiştir(41). Böylece zayıf fosfodiesteraz inhibisyonu gösteren kafeinin kas kontraksiyonunda daha potent olduğu görüşü (33, 78) desteklenmiştir.

Metilksantinlerin hücre seviyesinde siklik nükleotidlerin metabolizmasından sorumlu fosfodiesteraz üzerine inhibitör etkileri bilinmektedir (35). Teofilin ve kafeinin presnaptik membranda adenilat siklaz- cAMP sistemini etkileyip, transmitter salınımını arttırabileceği ve diyafragma kontraktilesinin artmış transmitter yoluyla potansiyalize olduğu ileri sürülmüştür (1, 38, 41, 96). Nöromusküler geçiş d-tubocurarinle (4×10^{-6} M) bloklandığında metilksantinlerin direk elektriksel stimülasyonla oluşturulan diyafragmatik gerimi artırması direkt kasa olan etkisinin de söz konusu olduğunu gösterir (41, 87, 96). Direkt kasa olan etkisinin de fosfodiesteraz inhibisyonuna bağlı hücre içi siklik nükleotidlerin artmasıyla olabileceği ileri sürülmüştür (38). İzole sıçan hemidiyafragmasında yeni bir fosfodiesteraz inhibitörü olan milrinone (500 $\mu\text{g/ml}$) direk elektriksel stimülasyonla oluşturulan kas gerimini potansiyalize etmiştir (71). Invitro, sıçan hemidiyafragmasında dibutyryl cyclic AMP' nin (db cAMP) 0.5-3.56 mM konsantrasyonlarında hem indirek (38) hem de direk (87) elektriksel stimülasyonla oluşturulan izometrik kas gerimini potansiyalize ettiği gösterilmiştir. Ancak ksantin türevlerinin izole sıçan diyafragma preparatında sarsı gerimini arttırmasıyla hücre içi

siklik nükleotidlerin (cAMP, cGMP) seviyelerini arttırması arasında kesin bir ilişki bulunmamıştır (41).

In vitro sıçan diyafragmasında çeşitli konsantrasyonlarda aminofilinin eksternal Ca^{+2} un hücre içine girişine sebep olduğu işaretli $^{45}Ca^{+2}$ yöntemi kullanılarak gösterilmiştir (74). Aminofilin varlığında hücre içine Ca^{+2} girişi doygunluğa ulaşan ve taşıyıcı gerektiren bir mekanizmayla gerçekleşmektedir (74). Aminofilinin diyafragma kasılabilirliği üzerine güçlendirici etkisinin direk olarak eksternal Ca^{+2} konsantrasyonu ile ilgili olduğu in vitro (87) ve in vivo (7) çalışmalarda gösterilmiştir. İzole sıçan hemi diyafragmasında di-NaEGTA (0.025 mM) ile eksternal Ca^{+2} tutulduğunda veya verapamil (4.5 μ M) ile kalsiyum kanalları bloklandığında aminofilinin potansiyelize edici etkisi azalmış, $CaCl_2$ ortamdaki çıkartıldığında kas sarsısı alınamamıştır (87). Anestezi altındaki köpeklerde, aminofilin ve kafein infüzyonları (10 mg/kg, 5 dakika) ile trans diyafragmatik basınç artarken, verapamil varlığında (0.1 mg/kg/dak) aminofilinin etkisi ortadan kalkmış, kafeinin etkisi ise değişmemiştir (7). Sağlıklı gönüllülerde yapılan in vivo bir çalışmada, tek doz 600 mg oral kafein aynı doz teofiline göre transdiyafragmatik basıncı daha fazla arttırdığı gözlenmiştir (78). Kafeinin teofilinden daha potent ancak zayıf bir fosfodiesteraz inhibitörü olması (41), kalsiyum kanal blokerlerinden ve eksternal Ca^{+2} den etkilenmemesi (7) teofilin ve kafeinin farklı mekanizmalarla diyafragma kasını etkilediği sonucuna varılmıştır. Böylece fosfodiesteraz inhibisyonuna ilave veya alternatif bir mekanizma olarak hücre içi Ca^{+2} depolarından sarkoplazma içine Ca^{+2} iyonlarının mobilize edilip kontraktıl elementleri etkilemesi görüşü ortaya atılmıştır (7, 10, 38). Sarkoplazmik retikülüm veya plazma membranındaki Ca^{+2} havuzlarından hücre içine Ca^{+2} mobilizasyonu; voltaja veya eksternal Ca^{+2} a bağımlı, kafeine duyarlı ve eksternal

Ca^{+2} dan bağımsız iki mekanizma ile olmaktadır (40). Birincisi teofilinin etki mekanizmasına ilave olabilir. İkincisi ise kafeinin etki mekanizmasını açıklamak için kullanılmaktadır. Kafeinin direk sarkoplazmik retikülüm membranını etkilediği, Ca^{+2} salınımını arttırdığı, Ca^{+2} geri alımını azalttığı gösterilmiştir (93). Böylece kafein varlığında kontraktıl elementler mobilize kalsiyumla etkilenmiş olmaktadır (38, 94). Teofilinin etki mekanizması hakkında ortaya atılan üçüncü bir mekanizma ise, adenzin reseptörlerini bloklayarak olabileceği şeklindedir (10). İzole guinea-pig trakea düz kası ve diyafragma çizgili kasına teofilinin (10^{-7} - 10^{-3} M) ve aynı konsantrasyon aralığında adenzinin etkisi araştırılmıştır (79). Trakeada histaminle (10^{-5} M) oluşturulan maksimum kasılmaları hem adenzin hem teofilin azaltmış, gevşemeye sebep olmuştur. Ancak diyafragmada elektriksel stimülasyonla elde edilen kasılmaları adenzin değiştirmezken, teofilinle kas geriminde artış gözlenmiştir. Böylece diyafragma üzerine teofilinin etkisinin adenzin reseptörleri aracılığıyla olmadığı gösterilmiştir (79).

Teofilin varlığında taze kas sarsısında kasılma ve özellikle gevşeme süresinde bulduğumuz uzamalar literatürle (18, 21) uyumludur. Kasılma süresi sarkoplazmik retikülümdan Ca^{+2} salınmasını, 1/2 gevşeme süresi ise sitoplazmadan Ca^{+2} un depolara geri alınmasını yansıtır. Teofilin varlığında bu parametrelerdeki uzama Ca^{+2} salımı ve alımı üzerine teofilinin engelleyici etkisini düşündürür. Kafeinin ise bu parametreleri değiştirmedeği bildirilmiştir (33, 96). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kasılma ve gevşeme sürelerinin teofilinle uzadığını, kafeinle ise değişmediğini gözledik.

Teofilin varlığında güç-frekans eğrisi başlangıç eğrisi ile karşılaştırıldığında her frekansta gerim artışı gözledik. İn vitro sıçan diyafragmasında 0.55mM teofilin

güç-frekans ilişkisi araştırıldığında her frekansta anlamlı artış oluşturmuştur (18). Kafein varlığında 10 ve 20 Hz de kas gücünde artış oluşurken 50 ve 100 Hz de anlamlı azalma gözledik. İzole hamster diyafragmsında 5 mM kafeinle 30 Hz e kadar gerim artışı oluşurken, 50, 70 ve 90 Hz de anlamlı azalma gözlenmiştir (96). Kafeinin frenik sinir maksimum ateşleme frekansı 30 Hz in üstünde nöromusküler geçişte bozulmaya sebep olup, gerim üzerine olumsuz etkisinin ortaya çıkabileceği şeklinde açıklanmıştır. Bu konuda daha ileri araştırmalar gerekmektedir. Ancak kafein ve teofilin varlığında güç-frekans eğrilerinde gözlediğimiz değişimler literatürle uyumlu bulunmuştur.

5.4.TEOFİLİN VE KAFEİN VARLIĞINDA KISA SÜRELİ SUBMAKSİMAL YORGUNLUĞUN ÖNLENMESİ VE MEKANİZMASI

Deneylerimizde, kısa süreli submaksimal yorgunlukta kas gerimi başlangıcın %68-69 una düşerken 1 mM teofilin ve 1 mM kafein varlığında yorgunluk sonrası kas gerimi başlangıcın sırasıyla %74.40±3.5 ve %78.30±3.40 ına ulaşmıştır. Teofilin ve kafein yorgunluğu engelleyici yönde etki göstermişler, kafein daha etkili bulunmuştur. Metilksantinlerin yorgunlukla azalan kas gerimini arttırmaları bir çok in vivo (29, 30, 31, 46, 58, 83, 89) ve in vitro (20, 21, 33, 42, 96) çalışmalarda gösterilmiştir. Düşük frekans yorgunluğunda azalmış kas geriminin sebebi azalmış sarkoplazmik retikülüm fonksiyonudur. Sarkoplazmik retikülümün kalsiyum alma, depolama ve salma kabiliyetinin azalması, intrasellüler serbest kalsiyum konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Sonuç olarak, eksitasyon-kontraksiyon kenetlenme kabiliyeti zayıflar, oluşan gerim azalır (68). Teofilin ve kafeinin güç-frekans eğrisinde düşük frekanslarda oluşan gerimi artması, eksitasyon-kontraksiyon kenetlenmesini güçlendirdiğini gösterir. Teofilin ve kafeinin yorgunlukta azalmış gerimi arttırmalarını intrasellüler kalsiyum

konsantrasyonunda artışa sebep olmalarıyla açıklayan yayınlar vardır (7, 29, 30, 42, 58, 81, 89, 96). İzole sıçan perfüze diyafragmasında 10^{-4} M teofilinin yorgunlukta azalan kas gerimini arttırdığı gösterilmiştir (43). Yorgunlukta azalan intrasellüler kalsiyum seviyesi de teofilin ile gerim artışına bağlı olarak artmıştır. Verapamille teofilinin etkisinin bloklanması yorgunlukta da teofilinin ekstrasellüler kalsiyumun hücre içine girmesine sebep olduğunu gösterir (30, 42, 43). Hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artınca kalsiyum ile başlatılan sarkoplazmik retikülümden kalsiyum salınımı gerçekleşir (29, 81, 94). Kafein ise taze kasta etkili olduğu şekilde yorgunlukta da direk sarkoplazmik retikülümden kalsiyum salınımına sebep olur, azalan gerimi artırır (96). Teoflin 1 mM veya daha üstünde fosfodiesteraz inhibitörüdür. Artmış hücre içi cAMP, kalsiyumun sarkoplazmik retikülüme transport enzimi olan kalsiyum adenozin trifosfataz enzimini hem stimüle hem fosforile eder (43). Böylece yorgunlukta azalan sarkoplazmik retikülüm fonksiyonu ve dolayısıyla intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu artar (43). Yorgunlukta izometrik gerim değiştiği gibi izotonik kasılma özellikleri de değişir (50). Hücre içi serbest kalsiyum miktarı artarsa çapraz köprü formasyonu (siklus) hızlanır, kontraktıl protein aktivasyonu hızlanır (81). Böylece yorgunlukta azalmış olan kasılma ve gevşeme hızı (66), metilksantinlerle yeniden artar (81). Kasılma ve gevşeme hızının artması kasılma ve gevşeme sürelerinin azalmasına neden olur. Teofilin kısa süreli submaksimal yorgunluk sonu uzayan kasılma süresini kısaltmış, 1/2 gevşeme süresindeki uzamayı ise daha da artırmıştır. Kafein, kasılma süresini başlangıç değerine yaklaştırmış, ancak 1/2 gevşeme süresindeki kısalma anlamlı bulunmamıştır. Kasılma süresindeki kısaltmalar, artmış kasılma hızını, bu da sarkoplazmik retikülümden artmış kalsiyum salınımını yansıtır (66, 68). 1/2 gevşeme süresindeki uzama sarkoplazmik retikülüme kalsiyum alınımının yavaşlamasını gösterir. Yorgunlukta da geri alınma hızı gecikir, 1/2 gevşeme zamanı uzar (21).

Teofilinin kendisi 1/2 gevşeme süresinde uzamaya sebep olur. Sonuçta teofilin varlığındaki yorgunlukta 1/2 gevşeme zamanının daha da uzaması şaşırtıcı değildir. Kasılma ve gevşeme sürelerinin teofilinle uzadığı (65) aminofilin (30) ve kafeinle (76) değişmediği gösterilmiştir. Yorgunlukta uzayan kasılma ve 1/2 gevşeme süresini aminofilin yine etkilememiştir (29). Yorgunlukta sağa kayan gerim frekans eğrilerini (22), metilksantinler normale yaklaştırırlar (20, 21, 23, 29, 30, 42, 83). Teofilinin varlığında yorgunluk sonu her frekansta gerimin artması hem eksitasyon-kontraksiyon kenetlenmesinde hem de sarkolemma transport sisteminde ve eksitabilitesinde artışa sebep olduğunu gösterir (21). Kafeinin 20 Hz veya altındaki frekanslarda gerim artışına sebep olması yine eksitasyon-kontraksiyon kenetlenmesinin artmasını yansıtır. 50 Hz ve 100 Hz de gerimde azalma meydana gelmesi ise nöromusküler bozulmaya sebep olduğunu gösterir (96).

Diğer yandan yorgunlukta membran depolarize olur ve teofilin bu depolarizasyonu önler (23). Teofilinin kendisi hiperpolarizasyona sebep olur. Orta dereceli hiperpolarizasyon yorgunluk için gerekli zamanı uzatabilir, yorgunluğu geciktirebilir (18). Ancak bu etkisi verapamil veya diltiazem ile veya ekstrasellüler kalsiyum yokluğunda ortadan kalkar (18, 20). O halde hiperpolarizasyon hangi yolla olursa olsun önce hücre içine kalsiyum girişi şarttır. Daha sonra ise intraselüler K^+ seviyesi artar ve hiperpolarizasyon gelişir. Potasyum seviyesi ya kalsiyuma bağlı potasyum kanallarının aktivasyonu ile olabilir, ya da $Na^+-K^+-ATPaz$ pompa aktivasyonu ile olabilir. Kurbağa sempatik sinirinde aksiyon potansiyeli sonrası gelişen hiperpolarizasyondan Ca^{+2} ye bağımlı K^+ kanalları sorumlu tutulmuş ve teofilinle bu kanalların güçlendirildiği gösterilmiştir (77). Benzer kanalların diyafragma kas membranında da olabileceği düşünülmektedir (16, 18).

Diğer yandan metilksantinlerin $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ pompasını direk veya indirek aktive ettiği ve hiperpolarizasyondan bu pompanın sorumlu olduğu gösterilmiştir (16). Çünkü oubain varlığında veya ısı 5°C ye düşürüldüğünde bu pompa inaktif olup, teofilinin membran potansiyeline etkisi ortadan kalkmaktadır. Başka bir görüş olarak da teofilinin depolarizasyonu önlemesi (hipoksik hiperkapnik asidoz yorgunluğunda olduğu gibi) adenzin reseptörlerini antagonize etmeleriyle açıklanmıştır (23). Adenzin reseptörlerinin inhibisyonuyla sarkolemma yavaş Ca^{+2} kanalları yoluyla kalsiyum girişini artırdığı ileri sürülmüştür (58). Ancak diyafragma adenzin reseptörlerinin olmadığı gösterilmiştir (79). Diğer yandan kafein membran potansiyelini değiştirmez (16).

Son olarak teofilin ve kafeinin yorgunlukta oluşan intrasellüler asidozu azaltarak olumsuz etkisini ortadan kaldırdıkları ileri sürülmüştür. Intrasellüler kalsiyum seviyesindeki artma ile H^+ nin hücre dışına atılmasını sağlayan bir membran transport sisteminin aktive edildiği ileri sürülmüştür (30). Bunu destekleyecek yönde metilksantinlerin intrasellüler asidozu düzelttiği de gösterilmiştir (89).

Bulgularımız ve literatür bilgileri ışığında teofilin ve kafeinin diyafragma gücünü taze ve yorgun kasta arttırmalarının ve yorgunluğu önlemelerinin intrasellüler serbest kalsiyum seviyesindeki artmayla ilişkili olduğu sonucuna vardık. Ancak artmış Ca^{+2} nin kaynağı teofilin ve kafein için farklı olabilir. Çünkü, teofilin ve kafeinin diyafragma kas gücünü, izometrik sarsı karakterlerini, güç-frekans eğrilerini hem taze hem de yorgun kasta farklı şekilde değiştirmiştir, diyafragma gerimini farklı mekanizmalarla arttırabilirler. Diyafragma kasının gücünü arttırmak için teofilin kadar kafeinin de klinik kullanımı olabileceği düşünülebilir.

Kafeini hem taze hem de yorgun kasta teofilinden daha etkili bulmamız ise diyafragma kasının gücünü arttırmak için teofilin kadar kafeinin de klinik kullanımının olabileceğini düşündürür.



6.SONUÇLAR

1. İzole sıçan frenik sinir-diyafagma preparatlarında izometrik sarsı karakterleri iki saat boyunca başlangıç değerlerinden önemli derecede farklı bulunmamıştır. Bu çalışmada kullanılan preparat tipinin ve deney şartlarının tek başına diyafragmatik yorgunluk oluşturmayacağı sonucuna varılmıştır.

2. Düşük frekans, yüksek frekans uyarıları ve kısa süreli submaksimal uyarın zincirlerinin frenik sinir yoluyla uygulanmasıyla kas geriminde meydana gelen azalma yorgunluğun oluştuğunu gösterir. İzometrik sarsı karakterlerinin değişimi (sarsı geriminin azalması, kasılma ve 1/2 gevşeme süresinin uzaması) ve güç-frekans eğrisinin sağa kayması en fazla düşük frekans yorgunluğunda, en az kısa süreli submaksimal yorgunlukta gözlenmiştir. Bu bulgular düşük frekans uyarısıyla oluşturulan yorgunluğun diğerlerinden daha şiddetli olduğunu

göstermiştir. Kasta defekt oluşturmayan yorgunluğun ise kısa süreli uyaran zincirleriyle oluşturulduğu sonucuna varılmıştır.

3.Banyo ortamına son konsantrasyonu 1 mM olacak şekilde teofilin ve kafein ilave edildiğinde, diyafragma kas gücünde artış gözlenmiştir. Bu gözlem her iki metilksantin türevinin de diyafragma üzerine pozitif inotrop etkisini gösterir. Kafein kas gerimini, teofiline göre yaklaşık iki kat daha fazla arttırdığından kafeinin daha potent olduğu sonucuna varılmıştır.

4.Teofilin ve kafein varlığında kısa süreli submaksimal yorgunlukta kas gerimi teofilin ve kafein ilave edilmeden önceki yorgunluğa göre daha az azalmıştır. Bu gözlem her iki metilksantin türevinin de diyafragma yorgunluğunu engellediğini ve profilaktik etkilerinin olduğunu gösterir. Kafein varlığında yorgunluk teofiline göre daha az geliştiğinden, kafeinin profilaktik etkisinin daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır.

5. Teofilin ve kafeinin diyafragma kas gücünü, izometrik sarsı karakterlerini, güç-frekans eğrilerini hem taze kasta hem de yorgun kasta farklı şekillerde değiştirmeleri farklı etki mekanizmalarının olduğu şeklindeki görüşleri desteklemektedir.

6.Bulgularımız, solunum fonksiyonlarının daha da bozulmasına sebep olabilen diyafragma yorgunluğunu önlemek ve diyafragma kasının gücünü arttırmak için teofilin kadar kafeinin de klinik kullanımının olabileceğini düşündürür. Bu konuda kafeinle daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

7.ÖZET

Diyafagma yorgunluğunda sarsı karakterlerinin, güç-frekans cevaplarının incelendiği, teofilin ve kafeinin diyafagma üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada 56 adet yetişkin erkek Swiss albino sıçan kullanılmıştır. İzole sıçan diyafagma striplerinde düşük frekans (5 Hz, 0.2 msn, 3 dakika), yüksek frekans (50 Hz, 0.2 msn, 3 dakika) yorgunlukları ve kısa submaksimal yorgunluk (25 Hz, 160 msn süreli uyaran zincirleri, 1/s frekansta 45 kasılma) frenik sinir yoluyla indirekt olarak oluşturulmuştur. Her üç yorgunlukta da kas gerimi, sarsı gerimi azalmış, kasılma süresi ve 1/2 gevşeme süresi uzamış, güç-frekans eğrileri sağa kaymıştır. En fazla değişim düşük frekans yorgunluğunda, en ılımlı değişim submaksimal yorgunlukta ortaya çıkmıştır. Zamanın sarsı karakterlerini değiştirmedeği gözlenmiştir.

1 mM teofilin ve 1 mM kafein taze kasta diyafragma gerimini sırasıyla 43.37 ± 8.50 ve 88.30 ± 19.72 artmış, kafein daha etkili bulunmuştur. Teofilin kasılma süresini değiştirmemiş, 1/2 gevşeme süresini uzatmıştır. Kafein gevşeme ve kasılma sürelerini etkilememiştir. Teofilin her frekansta gerim artışına neden olmuş, güç-frekans eğrisini sola kaydırmıştır. Kafein ≤ 20 Hz gerim artışına neden olmuş, 50 ve 100 Hz de gerim azalmıştır. 1 mM teofilin ve 1 mM kafein varlığında kısa süreli submaksimal yorgunluk sonuçları her ikisinin de yorgunluğu önleyici etkileri olduğunu göstermiştir, kafein daha etkili bulunmuştur. Teofilin ve kafeinin diyafragma kasının kasılmasında ve yorgunluğunda muhtemel etki mekanizmaları tartışılmıştır. Teofilin ve kafeinin farklı yollarla etkili olduğu görüşüne varılmıştır.



8. SUMMARY

In the present study, twitch characteristics and force-frequency responses in the fatigued diaphragm and effects of theophylline and caffeine on diaphragmatic contractility and fatigue were investigated in 56 adult male Swiss albino rats. Low frequency (5 Hz, 0.2 msn, 3 min), high frequency (50 Hz, 0.2 msn, 3 min) and brief submaximal fatigue (25 Hz, 160 ms at the rate of 1/s for 45 contractions) were indirectly produced via phrenic nerve stimulation. In all the fatigue experiments muscle response and twitch tension decreased, contraction and 1/2 relaxation time prolonged and force-frequency curves shifted to right. The most significant changes were observed in low frequency fatigue whereas the most moderate ones in brief submaximal fatigue. Time had no effect on twitch characteristics. In fresh muscle 1

mM teophylline and 1 mM caffeine increased diaphragmatic tension 43.37 ± 8.50 and 88.30 of the initial value respectively. Theophylline did not alter contraction time but prolonged $1/2$ relaxation time whereas caffeine had no effect on none. Theophylline induced force production in all frequencies and caused a leftward shift in force-frequency curve. Caffeine caused an increase in force only in ≤ 20 Hz, but a decrease in 50 and 100 Hz. In brief submaximal fatigue both 1 mM teophylline and 1 mM caffeine partly prevented fatigue (effect of caffeine was more potent). Possible mechanism(s) of action of teophylline and caffeine on diaphragmatic contractility and fatigued were discussed. It was concluded that they have different mechanism of action on isolated rat diaphragm.



KAYNAKLAR

1.Aldrich T.K., Shander A., Chaudhry I., Nagashima H.: Fatigue of isolated rat-diafragm: role of impaired neuromuscular transmission. **J Appl Physiol** 61:1077-1083, 1986.

2.Arnman K., Carlström S., Thorell J.J.: The effect of norepinephrine and theopylline on blood glucose, plasma FFA, plasma glycerol, and plasma insulin in normal subjects. **Acta Med Scand** 197:271-274, 1975.

3.Ayral N.: **Anatomi ve Fizyoloji**. Fon matbaası, Ankara, 1974, s:61-65.

4.Aubier M., Troyer AD., Sampson M., Machklem PT., Roussos C.: Aminophylline improves diaphragmatic contractility. **N Engl J Med** 305: 249-252, 1981.

5. Aubier M., Farkas G., Troyer AD., Moses R., Roussos C.: Detection of diaphragmatic fatigue in man by phrenic stimulation. **J Appl Physiol** 50:538-544, 1981.

6. Aubier M., Trippenbach T., Roussos C.: Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock. **J Appl Physiol**, 51:499-508, 1981.

7. Aubier M., Viires M.N., Lecocguic Y., Pariente R.: Diafragmatic contractility enhanced by aminophylline role of extracellular calcium. **J Appl Physiol** 54:460-464, 1983.

8. Aubier M., Vures N., Murciano D., Medrano G., Lecoaguic V, Pariente R.: Effects and mechanism of action of terbutaline on diafragmatic contractility and fatigue. **J Appl Physiol**, 56:922-929, 1984.

9. Aubier M., Viires N., Piquet J., Murciano D., Blanchet F., Marty C., Gherardi R., Pariente R.: Effects of hypocalcemia on diafragmatic strength generation. **J Appl Physiol** 58:2054-2061, 1985.

10. Aubier M.: Effect of theophylline on diafragmatic and other skeletal muscle function. **J Allergy Clin Immunol**, 78:787-792, 1986.

11. Aubier M., Viires N., Murciano D., Seta JP., Pariente R.: Effects of digoxin on diafragmatic strength generation. **J Appl Physiol** 61:1767-1774, 1986.

12. Baraka A.: Nerve and muscle stimulation of the rat isolated phrenic

nerve-diaphragm preparation. **Anesth Analg**, 53:594-596, 1974.

13. Bellemare F., Grassino A: Evaluation of human diaphragm fatigue. **J. Appl Physiol**. 53:1196-1206, 1982.

14. Bellemare F., Ritchie B.: Central components of diaphragmatic fatigue assessed by phrenic nerve stimulation. **J Appl Physiol** 62: 1307-1316, 1987.

15. Boczkowski J., Dureuil B., Branger C., Pavlovic D., Murciano D., Pariente R., Aubier M.: Effects of sepsis on diaphragmatic function in rats. **Am Rev Respir Dis** 138:260-265, 1988.

16. Delbono O., Kotsias B.A.: Hyperpolarizing effect of aminophylline, theophylline and cAMP on rat diaphragm fibers. **J Appl Physiol**. 64:1893-1899, 1988.

17. Edwards H.T., Hill D.K., Jones D.A.: Metabolic changes associated with the slowing of relaxation in fatigued mouse muscle. **J Physiol**. 251:287-301, 1975.

18. Esau S.: Effect of theophylline on membrane potential and contractile force in hamster diaphragm muscle in vitro. **J Clin Invest**. 77:638-640, 1986.

19. Esau S.A., Sperelakis N.: Effect of low chloride on relaxation in hamster diaphragm muscle. **J Appl Physiol** 61:180-184, 1986.

20. Esau S.A.: Interaction of theophylline, verapamil, and diltiazem on hamster

diaphragm muscle force in vitro. **Am J Physiol** 23:365-371, 1988.

21. Esau S.A.: Slowing of relaxation in the fatiguing hamster diaphragm is enhanced by theophylline. **J Appl Physiol**. 55:1307-1313, 1988.

22. Esau S.A.: Hypoxic, hypercapnic acidosis decreases tension and increases fatigue in hamster diaphragm muscle in vitro. **Am Rev Respir Dis**. 139:1410-1417, 1988.

23. Esau S.A.: The effect of theophylline on hypoxic, hypercapnic hamster diaphragm muscle in vitro. **Am Rev Respir Dis**. 143:954-959, 1991.

24. Farkas G.A., Roussos C.: Adaptability of the hamster diaphragm to exercise and/or emphysema. **J Appl Physiol**. 53:1263-1272, 1982.

25. Farkas G.A., Roussos C.: Acute diaphragmatic shortening: in vitro mechanics and fatigue. **Am Rev Respir Dis**. 130:434-438, 1984.

26. Fitts R.H., Holloszy J.O.: Effects of fatigue and recovery on contractile properties of frog muscle. **J Appl Physiol** 45:899-902, 1978.

27. Gibson G.J.: Diaphragmatic paralysis: Pathophysiology, clinical features, and investigation. **Thorax**. 44:960-970, 1989.

28. Guyton A.C.: **Tıbbi Fizyoloji**. Türkçe baskı. Cilt 1. (Çeviri: Gökhan N., Çavuşoğlu H), Merk Yayıncılık İstanbul, 1988, s:208-209, 217-220, 669-670.

29.Howell S., Roussos C.: Isoproterenol and aminophylline improve contractility of fatigued canine diaphragm. **Am Rev Respir Dis.** 129:118-124, 1984.

30.Howell S., Fitzgerald R.S., Roussos C.: Effects of aminophylline, isoproterenol and neostigmine on hypercapnic depression of diaphragmatic contractility. **Am Rev Respir Dis.** 132: 241-247, 1985.

31.Huidobro F.A.: A comparative study of the effectiveness of 1, 3, 7 trimethylxanthine and certain dimethylxanthines (1, 3 dimethylxanthine and 3, 7 dimethylxanthine) against fatigue. **J Pharmacol Exp Ther.** 84:380-386, 1945.

32.Javaheri S., Smith J.T., Thomas J.P., Guilfoile T.D., Donovan E.: Albuterol has no effect on diaphragmatic fatigue in humans. **Am Rev Respir Dis.** 137: 197-201, 1988.

33.Jones D.A., Howell S., Roussos C., Edwards R.H.T.: Low-frequency fatigue in isolated skeletal muscle and the effects of methylxanthines. **Clin Sci,** 63:161-167, 1982.

34.Juan G, Calverley P., Talamo C., Schnader J., Roussos C: The effect of carbondioxide on diaphragmatic function in human beings. **N Eng J Med,** 310:874-879, 1984.

35.Kayaalp O.: **Rasyonel Tedavi Yönünden Klinik Farmakoloji.** Cilt 2, 3. Baskı. Ulucan Matbaası, Ankara, 1985, s:1343-1344, 1425-1431, 1861-1863.

36.Keens T.G., Chen V., Pratel P., O'Brian P., Levison H.: Cellular adaptations of the ventilatory muscles to chronic increased respiratory load. **J Appl Physiol**, 44:905-908, 1978.

37.Kelsen S.G., Nochomovitz M.L.: Fatigue of the mammalian diaphragm in vitro. **J Appl Physiol**. 53: 440-447, 1982.

38.Kentera D., Varagic V.M.: 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** 54: 375-381, 1975.

39.Kim M.J., Druz W.S., Danon J., Machnach W., Sharp J.T.: Mechanics of the canine diaphragm. **J Appl Physiol** 41:369-382, 1976.

40.Kimura I., Kimura M., Kimura M.: External Ca^{+2} -dependent Ca^{+2} release in directly stimulated diaphragm muscles of mice. **Jpn J Pharmacol**. 44:510-514, 1987.

41.Kramer G.L., Well J.N.: Xanthines and skeletal muscle: lack of relationship between phosphodiesterase inhibition and increased twitch tension in rat diaphragm. **Mol Pharmacol** 17:73-78, 1980.

42.Kolbeck R.C., Speir W.A.: Diltiazem, verapamil, and nifedipine inhibit theophylline enhanced diaphragmatic contractility. **Am Rev Respir Dis**. 39:139-145, 1989.

43.Kolbeck R.C., Speir W.A.: Theophylline, fatigue, and diaphragm contractility: cellular levels of ⁴⁵Ca and cAMP. **J Appl Physiol.** 70:1933-1937, 1991.

44.Kuel J.H., Shadmehr R., Sieck G.C.: Relative contribution of neurotransmission failure to diaphragm fatigue. **J Appl Physiol** 68:174-180, 1990.

45.Le Souef P.N., England S.J., Stogryn H.A.F., Bryan A.C.: Comparison of diaphragmatic fatigue in newborn and older rabbits. **J Appl Physiol** 65:1040-1044, 1988.

46.Levy R.D., Nava S., Gibbons L., Bellemare F.: Aminophylline and human diaphragm strength in vivo. **J Appl Physiol** 68:2591-2596, 1990.

47.Luff A.R.: Dynamic properties of the inferior rectus, extensor digitorum longus, diaphragm and soleus muscle of the mouse. **J Physiol.** 313:161-167, 1981.

48.Mador M.J., Acevedo F.A.: Effect of respiratory muscle fatigue on breathing pattern during incremental exercise. **Am Rev Respir Dis.** 143: 462-468, 1991.

49.Mador M.J., Acevedo F.A.: Effect of inspiratory muscle fatigue on breathing pattern during inspiratory resistive loading. **J Appl Physiol.** 70: 1627-1632, 1991.

50.Mardeni I.A., McCarter R.J.M.: Contractile properties of the shortening rat

diaphragm in vitro. **J Appl Physiol.** 62:1111-1116, 1987.

51. Massarelli P.S., Green H.J., Hughson R.L., Sharratt M.T.: Mechanical and metabolic alterations in rat diaphragm during electrical stimulation. **J Appl Physiol.** 67: 210-220, 1989.

52. McCully K.K., Faulkner J.A.: Length-tension relationship of mammalian diaphragm muscles. **J Appl Physiol.** 54:1681-1686, 1983.

53. Metzger J.M., Scheidt K.B., Fitts R.H.: Histochemical and physiological characteristics of the rat diaphragm. **J Appl Physiol.** 58:1085-1091, 1985.

54. Metzger J.M., Fitts R.H.: Contractile and biochemical properties of diaphragm effects of exercise training and fatigue. **J Appl Physiol.** 60:1752-1758, 1986.

55. Metzger J.M., Fitts R.H.: Role of intracellular pH in muscle fatigue. **J Appl Physiol.** 62:1392-1397, 1987.

56. Metzger J.M., Fitts R.H.: Fatigue from high- and low-frequency muscle stimulation: contractile and biochemical alterations. **J Appl Physiol.** 62:2075-2082, 1987.

57. Moxham J.: Respiratory muscle fatigue: mechanisms, evaluation and therapy. **Br J Anaesth.** 65:43-53, 1990.

58.Murciano D., Aubier M., Lecogguic Y., Pariente R.: Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **N Eng J Medicine**. 311:349-353, 1984.

59.Noehomovitz M.L., Hopkins M., Brodkey J., Montenegro H., Mortimer J.T., Cherniack N.S.: Conditioning of the diaphragm with phrenic nerve stimulation after prolonged disease. **Am Rev Respir Dis**. 130:685-688, 1984.

60.Noyan A.: **Fizyoloji**. 5. Baskı. Meteksan Ltd. Şti. Ankara, 1988, s:499-504.

61.Pagala M.K.D., Namba T., Grob D.: Failure of neuromuscular transmission and contractility during muscle fatigue. **Muscle and Nerve**. 7:454-464, 1984.

62.Prostran M, Varagic V.M.: The effect of forskolin on the isometric contraction of the isolated hemidiaphragm of the rat. **Br J Pharm** 88:791-798, 1986.

63.Rall T.W.: Drugs Used in the Treatment of Astma. Goodman A., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P (Eds). **The Pharmacological basis of Therapeutics**. Pergamon Press, New York, 1990, pp:619-637.

64.Reid M.B., Feldman H.A., Miller M.J.: Isometric contractile properties of diaphragm strips from alcoholic rats. **J Appl Physiol** 63:1156-1164, 1987.

65.Reid M.B., Miller M.J.: Theophylline does not increase maximal tetanic force or diaphragm endurance in vitro. **J Appl Physiol**. 67:1655-1680, 1989.

66.Road J., Vani R., Del Rio P., Grassino A.: In vivo contractile properties of fatigued diaphragm. **J Appl Physiol.** 63:471-478, 1987.

67.Road J.D., Leever M., Goldman E., Grassino A.: Respiratory muscle coordination and diaphragm length during expiratory threshold loading. **J Appl Physiol.** 70:1554-1562, 1991.

68.Roed A.: Fatigue during continuous 20 Hz stimulation of the rat phrenic nerve diaphragm preparation. **Acta Physiol Scand.** 134:217-221, 1988.

69.Rochester D.F.: The diaphragm: contractile properties and fatigue. **J. Clin Invest.** 75:1397-1402, 1985.

70.Rochester D.F.: Respiratory muscle weakness, pattern of breathing, and CO₂ retention in chronic obstructive pulmonary disease. **Am Rev Respir Dis.** 143: 961-903, 1991.

71.Rossing T.H., Shannon K., Miller M.J.: Effects of milrinone on contractility of the rat diaphragm in vitro. **Am Rev Respir Dis.** 136:841-844, 1987.

72.Roussos C.S., Macklem P.T.: Diaphragmatic fatigue in man. **J Appl Physiol.** 43:189-197, 1977.

73.Roussos C., Macklem P.T.: The respiratory muscle. **N Eng J Med.** 13:786-797, 1982.

74.Saadeh G.M., Ayasih R.E., Saadeh E.M., Nassar C.F.: Effect of aminophylline on calcium transport across the rat diaphragm. **Gen. Pharmac.** 16:541-543, 1985.

75.Segal S.S., Faulkner J.A.: Temperature-dependent physiological stability of rat skeletal muscle in vitro. **J Appl Physiol** 248:265-270, 1980.

76.Seow C.Y., Stephens N.L.: Fatigue of mouse diaphragm muscle in isometric and isotonic contractions. **J Appl Physiol** 64:2388-2393, 1988.

77.Smith P.A., Weight F.F., Lehne R.A.: Potentiation of Ca^{+2} -dependent K^{+} activation by theophylline is independent of cyclic nucleotide elevation. **Nature.** 280:400-402, 1979.

78.Supinski G.S., Kelsen S.G.: Comparison aminophylline and caffeine effects on diaphragm contractility in man. **Am Rev Respir Dis**,130:429-434, 1984.

79.Supinski G.S., Deal E.C., Kelsen S.G.: Comparative effects of theophylline and adenosine on respiratory skeletal and smooth muscle. **Am Rev Respir Dis.** 133:809-813, 1986.

80.Supinski B., Dimarco A., Ketai L., Hussein F., Altose M.: Reversibility of diaphragm fatigue by mechanical hyperperfusion. **Am Rev Respir Dis.** 138:604-609, 1988.

81.Supinski G.S., Arnold J.S., Kelsen S.G.: Effect of theophylline on the

velocity of diaphragmatic muscle shortening. **J Appl Physiol** 65:1410-1415, 1988.

82. Supinski G.S., Dimarco F., Hussein F., Altose M.D.: Alterations in respiratory muscle activation in the ischemic fatigued canine diaphragm. **J Appl Physiol** 67:720-729, 1989.

83. Suzuki S., Numata H., Sano T., Yoshiike Y., Miyashita A., Okubo T.: Effects of mechanism and fenoterol on fatigued canine diaphragm. **Am Rev Respir Dis.** 137: 1048-1054, 1988.

84. Sümbüloğlu K., Sümbüloğlu V.: **Biyoistatistik.** 3. Baskı, Hatiboğlu Yayınevi, Ankara, 1990, s:58-74.

85. Troyer A.D., Sampson M., Sigrist S., Macklem P.T.: The diaphragm: Two muscles. **Science**, 213: 237-238, 1981.

86. Vander A., Sherman J.H., Luciano D.S.: **Human Physiology. The Mechanisms of Body Function.** Fourth Edition, Singapore National Printers Ltd, Singapore, 1986, p:378-388.

87. Varagic V.M., Kentara D.: Interactions of calcium, dibutyryl cyclic AMP, isoprenaline and aminophylline on the isometric contraction of the isolated hemi-diaphragm of the rat. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.** 303:47-53, 1978.

88.Varagic V.M., Prostran M., Kentera D.: Temperature dependence of the effects of isoprenaline, aminophylline and calcium ionophores on the isometric contraction of the isolated hemidiaphragm of the rat. **Eur J Pharmacol.** 55:1-9, 1979.

89.Viires N., Aubier M., Murciano D., Fleury B., Talamo C., Pariente R.: Effects of aminophylline on diaphragmatic fatigue during acute respiratory failure. **Am Rev Respir Dis.** 129:396-402, 1984.

90.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.** 133:1060-1064, 1986.

91.Viires N., Murciano D., Seta J.P., Durevil B., Pariente R., Aubier M.: Effects of Ca²⁺ withdrawal on diaphragmatic fiber tension generation. **J Appl Physiol** 64:26-30, 1988.

92.Viires N., Pavlovic D., Pariente R., Aubier M.: Effects of steroids on diaphragmatic function in rats. **Am Rev Respir Dis.** 142:34-38, 1990.

93.Weber A.: The mechanism of action of caffeine on sarcoplasmic reticulum. **J Gen Physiol.** 52:760-765, 1968.

94.Wendt I.R., Stephenson D.G.: Effects of caffeine on Ca-activated force production in skinned cardiac and skeletal muscle fibres of the rat. **Phluegers Arch.** 398:210-216, 1983.

95. Wilson D.F.: Depression, facilitation, and mobilization of transmitter at the rat diaphragm neuromuscular junction. **Am J Physiol** 237:31-37, 1979.

96. Wittmann T.A., Kelsen S.G.: The effect of caffeine on diaphragmatic muscle force in normal hamsters. **Am Rev Respir Dis.** 126: 499-504, 1982.

97. Zhang Y., Kelsen S.G.: Effects of aging on diaphragm contractile function in golden hamsters. **Am Rev Respir Dis.** 142:1396-1401, 1990.

