

# DIYAFRAMIN FARKLI PERİYODİK UYARIM YANITLARINDA ABDOMİNAL İSKEMİ- REPERFÜZYONUN YARATTIĞI DEĞİŞİMLER

## Changes in Different Periodic Stimulation Responses of Diaphragma

Seçkin TUNCER

### ÖZET

**Amaç:** Abdominal aort anevrizması tedavisinin deneysel bir modeli olan abdominal iskemi-reperfüzyon kardiyolojik, solunumsal, renal ve üremeyle ilgili ikincil fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır. Yapmış olduğumuz çalışma ile ikincil bir komplikasyon olarak gelişen solunumsal fonksiyon bozukluğunun altında yatan diyafram kası mekanik özelliklerinde meydana gelen olası değişimlerin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu amaçla gerçekleştirilen deneylerde 16 adet wistar albino türü sıçan kullanılmıştır. Abdominal aortanın infrarenal bölgesinden vasküler klip ile 30 dakika iskemi, klip kaldırılarak 2 saat reperfüzyon gerçekleştirilen grup I/R olarak adlandırılırken, yalnızca insizyon gerçekleştirilen kontrol grubu ise KON olarak adlandırılmıştır. Sıçanların diyafram kasları frenik sinirleriyle birlikte izole edilerek in vitro kasılma ölçüm deneyleri gerçekleştirildi. Uyarım 25 Hz sabit ve frekansı 25-50 Hz aralığında değişen supramaksimal uyarımlarla yapıldı.

**Bulgular:** Tepe Değeri (TD, N), Alt Değer (AD, N), Gevşeme Miktarı (GM, N) verileri I/R grubunda anlamlı olarak azalmış bulunurken, Kasılma Süresinde (KS, ms) anlamlı ( $p<0,05$ ) bir fark görülmedi. Uyarım frekansı artırılarak yapılan ölçümlerde ise TD her frekansta azalmış bulunurken, AD 35 Hz'den yüksek, GM ise 40 Hz'den düşük uyarım frekanslarında anlamlı olarak azalmış bulundu ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Gerçekleştirdiğimiz çalışma ile abdominal iskemi-reperfüzyon sonucunda oluşan solunumsal fonksiyon bozukluğunun diyaframın mekanik özelliklerinin değişiminden kaynaklandığını gösterilmiştir. Bu durum ise hücre metabolizmasındaki bozulmalardan ve dolayısıyla  $Ca^{++}$  homeostazında meydana gelen değişimlerden kaynaklanmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Abdominal aort anevrizması; Abdominal iskemi-reperfüzyon; Diyafram; Kasılma; Sıçan

### ABSTRACT

**Objectives:** Abdominal ischemia-reperfusion, which is an experimental model of abdominal aortic aneurysm treatment, causes secondary cardiological, respiratory, renal and reproductive dysfunctions. With this study, we aimed to investigate possible changes in the mechanical properties of the diaphragm underlying respiratory dysfunction.

**Materials and Methods:** For this purpose, 16 wistar albino rats were used in the experiments. Ischemia was induced by using vascular clips from the infrarenal region of the abdominal aorta for 30 minutes. Then clip was removed for 2 hours reperfusion in I/R group. Only incision was made in control group which is named as KON group. Diaphragm muscles of rats were isolated together with phrenic nerves and in vitro contraction measurement experiments were performed. The stimulation was performed with 25 Hz constant and varying between 25-50 Hz supramaximal stimuli.

**Results:** While Maximum Tension (MT, N), Basal Tension (BT, N), Relaxation (R, N) values decreased significantly in I/R group, Contraction Time (CT, ms) did not change significantly ( $p<0.05$ ). In the measurements made by increasing the stimulus frequency, significant decrement were found for MT in every frequency while for BT in higher frequencies than 35 Hz and for GM lower frequencies than 40 Hz ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Our study has shown that respiratory dysfunction secondary to abdominal ischemia-reperfusion results from the change of mechanical properties of the diaphragm muscle. This is due to impairments in cell metabolism and therefore changes in  $Ca^{++}$  homeostasis.

**Keywords:** Abdominal aorta aneurysm; Abdominal ischemia-reperfusion; Diaphragm; Contraction; Rat

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı  
Eskişehir

Seçkin TUNCER, Dr. Öğr. Üyesi

### İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Seçkin TUNCER,  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı  
Odunpazarı, Eskişehir  
Tel:  
e-mail:  
tuncerseckin@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 13.12.2017

Kabul tarihi/Accepted: 20.03.2018

DOI: 10.16919/bozoktip.365321

Bozok Tıp Derg 2018;8(3):24-9

Bozok Med J 2018;8(3):24-9

## GİRİŞ

Başta aort cerrahisi olmak üzere vasküler cerrahi operasyonların pek çoğu, kan akışının durdurulmasını gerektirmektedir. Vasküler yolun beslediği dokulara kan akışının durdurulması, dokuda iskemiy meydana gelmesine neden olmakta, belirli bir sürenin ardından kan akışının yeniden sağlanması ile reperfüzyon olarak adlandırılan olay gerçekleşmektedir. İskemi ve reperfüzyon gerek yakın dokularda, gerekse de uzak dokularda birçok yapısal ve fonksiyonel hasara neden olmaktadır (1). Özellikle reperfüzyon esnasında dokularda meydana gelen oksidatif stres kaynaklı olduğu bildirilen bu hasarlar (2), cerrahi işlem sonrasında farklı doku ve organlarda fonksiyonel bozukluklara yol açmaktadır. Post-operatif komplikasyonlar olarak adlandırılan bu bozukluklar hastanın ölümüne dahi sebebiyet verebilmektedir (3).

Başta abdominal aortada meydana gelen anevrizmanın açık cerrahi ile tedavisinde olmak üzere pek çok cerrahi işlemde, abdominal aorta infrarenal bölgeden bir süre klipe edilmektedir (4). Abdominal iskemireperfüzyon olarak adlandırılan bu işleme bağlı post-operatif komplikasyonların başında solunumsal fonksiyon bozukluğu gelmektedir. Abdominal iskemireperfüzyon sonrası solunumsal fonksiyon bozukluğu görülme oranı % 8,4 iken, bu vakaların çoğu ölümle neticelenmektedir (5). Yüksek morbidite ve mortaliteye sahip solunumsal fonksiyon bozukluğu solunum işlevinin gerçekleştirilmesinde oldukça önemli role sahip diyafram kası ile ilişkilendirilmektedir.

Yapmış olduğumuz çalışmada, deneysel yoldan infrarenal bölgeden abdominal aorta klipe edilerek gerçekleştirilen iskemireperfüzyon sonrası diyaframda meydana gelen mekanik değişimler araştırılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Yapılan deneylerde 14-16 haftalık erişkin 16 adet Wistar Albino türü ağırlıkları 250-350 g arasında değişen erkek sıçanlar kullanılmıştır. Deney hayvanları, 12 saat gece 12 saat gündüz periyodunda su ve yemde herhangi bir kısıtlama olmaksızın kafes başına 5 adet olmak koşuluyla barındırılmışlardır. Kullanılan tüm sıçanlar Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilmiş,

tüm deneysel ve cerrahi işlemler Meram Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 2017-012 sayılı ve 31/03/2017 tarihli onayına dayanarak NEÜ Meram Tıp Fak. Biyofizik AD' da gerçekleştirilmiştir.

Her bir grupta 8 hayvan olacak şekilde iki deney grubu oluşturulmuştur. Abdominal iskemireperfüzyon modelinin uygulandığı grup I/R grubu, uygulanmadığı kontrol grubu ise KON grubu olarak adlandırılmıştır. Tüm hayvanlar 8 mg/100 g ketamin ve 1 mg/100 g ksilazin kombinasyonunun intraperitoneal enjeksiyonu ile anestezize edilmiştir.

Abdominal iskemireperfüzyon modeli oluşturulan hayvanların abdominal bölgesi yaklaşık 3 cm'lik median kesi oluşturulmuş, bir ekartör yardımıyla abdominal aortanın infrarenal bölgesi görünür hale getirilmiştir. Abdominal aortadan kan akışını tamamen bloke edecek şekilde bir vasküler klip yerleştirilerek 30 dakika beklenmiştir. Beklemenin ardından klip kaldırılarak abdominal kan akışı sağlanmıştır. Kesi bölgesi 4-0 ipek sütür ile dikilerek kapatılmış ve 2 saat gözlem altında tutulan deney hayvanı tekrar anestezize edilerek diyaframın izolasyonu gerçekleştirilmiştir. KON grubundaki hayvanlara ise yalnızca abdominal aortanın klip ile kapatılması işlemi haricinde tüm işlemler aynen uygulanmıştır. Tüm cerrahi işlemler esnasında deney hayvanlarının vücut sıcaklığı bir rektal prop ile geribeslemeli olarak çalışan ısıtıcı ameliyat masası (MAY RTC 9404-A Animal Rectal Temperature Controller, Commat Ltd.) ile 37°C'de sabit tutulmuştur. Diyafram izolasyonu Bülbring'in 1946 yılında tanımladığı yönteme göre gerçekleştirilmiştir (6). İzole edilen diyaframlar 20 mm uzunluğunda 5 mm eninde şerit halinde kesilmiştir. Ardından hızlı bir şekilde sıcaklığı perfüze bir ısı ceketini ile 37°C'de sabit tutulup %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> ile gazlanan taze Krebs solüsyonu (133 mM NaCl; 4,9 mM KCl; 1,8 mM CaCl<sub>2</sub>; 11,9 mM NaHCO<sub>3</sub>; 0,7 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 11 mM Glukoz, pH:7,4) içeren organ banyosu (MAY IOBS 99 Isolated Tissue Bath and Circulator, Commat Ltd.) içerisine alınmıştır. Diyafram şeridinin bir ucu manuel mikromanipülatöre, diğer ucu ise yine kuvvet çevirecine (FT03 Force Displacement Transducer, Grass Co., USA) bağlanmıştır. Uyarım, diyafram şeridini arasına alacak şekilde tasarlanmış alan uyarısı elektrodundan bir

stimülatör (S88 Stimulator, Grass Co., USA) aracılığıyla gerçekleştirilmiştir.

Kayıtlara başlamadan önce 20 dakika dokunun dengelenmesi için beklenmiş, ardından mikromaniplatör ile kasın gerimi 2 g olacak şekilde ayarlanmıştır. Uyarım supramaksimal genlikli ve 0,2 ms süreli sırasıyla 25, 30, 35, 40, 45 ve 50 Hz frekansa sahip puls desenleri ile gerçekleştirilmiştir. Kasılma yanıtları bir analog dijital çevirici (MP45 Two channel data acquisition unit, Biopac, USA) üzerinden bir kayıt programı (BSL PRO 3.7.5, Biopac, USA) kullanılarak bilgisayarın sabit belleğine kaydedilmiştir. İzometrik kasılma kayıtları tamamlandıktan sonra diyafram şeritleri çevreleyen bağ dokudan arındırılmış, bir hassas terazi (SBA 31, Scaltec) ile ağırlıkları ölçülerek not edilmiştir.

Kaydedilen kasılma yanıtlarından maksimum kasılma büyüklüğü olan Tepe Değeri (TD, N), iki maksimum kasılma arasında kalan gevşeme değeri olan Alt Değer (AD, N), bu iki değer arasındaki fark olan Gevşeme Miktarı (GM, N) ile gevşemiş kasın tekrar en büyük kasılmaya ulaşması için geçen zaman Kasılma Süresi (KS, ms) hesaplanmıştır. Hesaplanan bu değerler gram (g) cinsinden olup birim kesit alana karşılık gelen kuvvete (Newton, N) çevrilmiştir. Bunun için, ilk olarak 1972'de Close tarafından tanımlanan özel bir formülden yararlanılmıştır (7).

$$\frac{Kuvvet}{cm^2} = \frac{(F \times d \times l)}{m}$$

Bu formüle göre F, ölçülen kuvveti (N), d, iskelet kasının spesifik yoğunluğunu (1,06 g/cm<sup>3</sup>), l, kas şeridinin uzunluğunu (cm) ve m ise kas şeridinin ağırlığını (g) ifade etmektedir.

Gruplara ait verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnow ile test edilmiş, normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılması bağımsız t testi (Unpaired Student's t test) kullanılarak yapılırken, normal dağılıma uygunluk göstermeyen verilerin karşılaştırılması ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda p değeri 0,05'ten küçük olarak bulunan veriler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Verilerin analizi BSL PRO 3.7.5, Biopac, USA kullanılarak

yapılırken, istatistiksel testler ise GraphPad Prism 5 Demo for Windows paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm veriler ortalama ve ortalamanın standart hatası (Ort±SH) olarak verilmiştir.

## BULGULAR

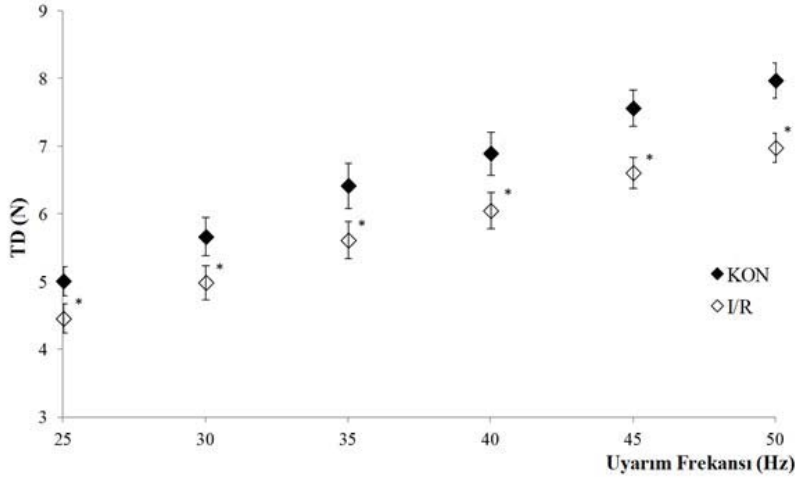
İzole diyafram şeritlerinin çevreleyen bağ dokudan arındırıldıktan sonraki ağırlığı KON grubu için ortalama 92,70±5,53 mg, I/R grubu için ise 97,30±5,07 mg olarak ölçülmüştür. Ölçülen Tepe Değeri (TD, N), Alt Değer (AD, N), Gevşeme Miktarı (GM, N) verileri I/R grubunda anlamlı olarak azalmış bulunurken, Kasılma Süresinde (KS, ms) anlamlı (p<0,05) bir fark görülmemiştir (Tablo 1). Bununla birlikte uyarım frekansına bağlı TD korelasyonu katsayılarının (R<sup>2</sup>) ortalaması azalmış ancak gruplar arasında anlamlı (p<0,05) bir fark görülmemiştir (Tablo 1).

**Tablo 1:** Kaydedilen kasılma yanıtlarından hesaplanan ortalama (KON için n=8, I/R için n=8) Tepe Değeri (TD), Alt Değer (AD), Gevşeme Miktarı (GM), Kasılma Süresi (KS) ve TD korelasyon katsayısı (R<sup>2</sup>) değerleri. Veriler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. \* ise KON ile karşılaştırıldığında p<0,05 seviyesindeki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

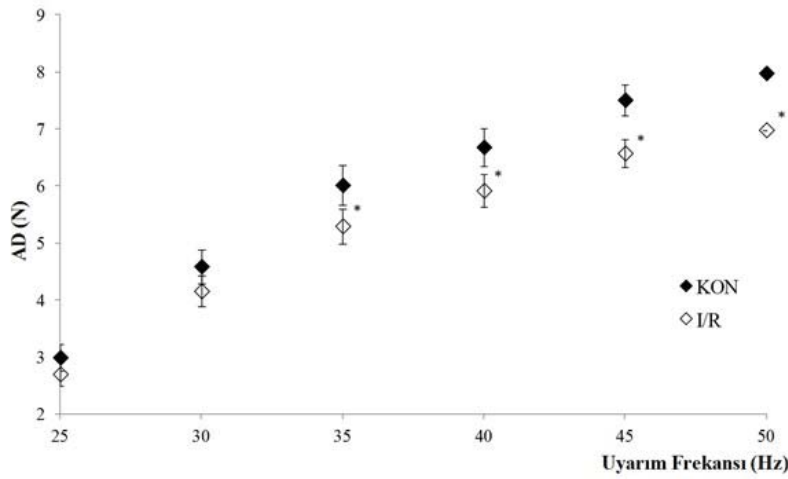
	KON	I/R
TD (25 Hz, N)	5,01±0,22	4,46±0,22 *
AD (25 Hz, N)	2,99±0,24	2,70±0,21 *
GM (25 Hz, N)	2,02±0,08	1,76±0,07 *
KS (25 Hz, ms)	20,25±0,08	20,40±0,09
R <sup>2</sup>	0,60±0,05	0,51±0,04

Uyarım frekansı 25-50 Hz aralığında arttırıldığında Tepe Değerinin (TD) değişimi her bir grup için Şekil 1'de görülmektedir. Ölçülen değerlerin ortalamalarında her bir frekans değeri için gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). Uyarım frekansı arttıkça bu farkın artma eğilimi gösterdiği görülmektedir (Şekil 1).

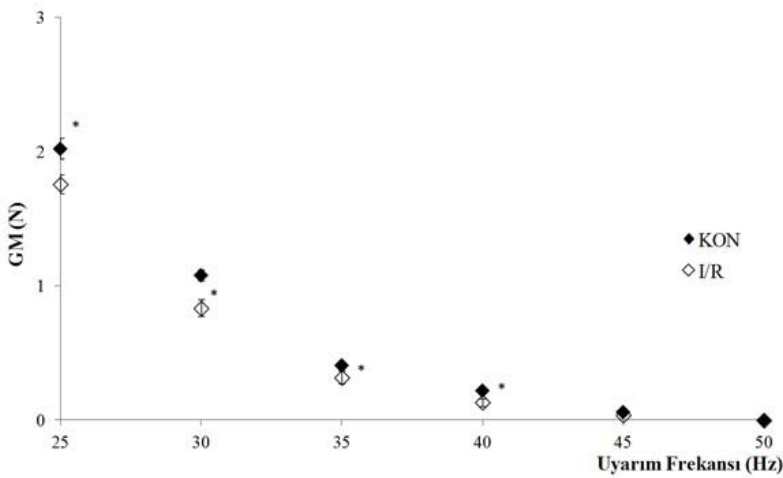
Uyarımın yine 25-50 Hz aralığında değiştirilmesi esnasında ölçülen Alt Değer (AD) verilerinin ortalamaları 25 ve 30 Hz için gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmazken, daha yüksek frekanstaki uyarımlarda bu farkın anlamlı (p<0,05) olduğu ve frekansla beraber arttığı görülmüştür (Şekil 2).



**Şekil 1:** Kaydedilen kasılma yanıtlarından hesaplanan ortalama (KON için n=8, I/R için n=8) Tepe Değeri'nin (TD) uyarım frekansına bağlı değişim grafiği. Veriler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. \* ise KON ile karşılaştırıldığında p<0,05 seviyesindeki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.



**Şekil 2:** Kaydedilen kasılma yanıtlarından hesaplanan ortalama (KON için n=8, I/R için n=8) Alt Değeri'nin (AD) uyarım frekansına bağlı değişim grafiği. Veriler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. \* ise KON ile karşılaştırıldığında p<0,05 seviyesindeki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.



**Şekil 3:** Kaydedilen kasılma yanıtlarından hesaplanan ortalama (KON için n=8, I/R için n=8) Gevşeme Miktarı'nın (GM) uyarım frekansına bağlı değişim grafiği. Veriler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. \* ise KON ile karşılaştırıldığında p<0,05 seviyesindeki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

İzole diyafram şeritlerinin Gevşeme Miktarlarının (GM) uyarım frekansına bağlı değişimi Şekil 3'te verilmiştir. Buna göre, 40 Hz ve daha düşük frekanstaki uyarımlarda gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

## TARTIŞMA

Abdominal iskemi-reperfüzyon modeli, abdominal aort anevrizması (AAA) tedavisinde açık cerrahi uygulamasının yarattığına benzer bulgulara sahip bir deneysel hayvan modelidir (8). Bu modelde meydana gelen ikincil komplikasyonların en önemlisi sayılabilecek solunumsal fonksiyon bozukluğu, diyafram kasındaki mekanik yeniden modellenmeler ile açıklanmaktadır (3). Yapılan model çalışmalarında, hafif anestezi altındaki sıçanların abdominal aortasına infrarenal bölgeden insizyonla ulaşılmıştır. Ardından vasküler klemp konularak 60 dakika kan akışının kesilmesini (iskemi) takiben 24 saat, 48 saat ve 7 gün süreyle reperfüzyon işlemi gerçekleştirilmiştir (8). Aynı çalışma grubunun ilerleyen zamanda yapmış olduğu çalışmada ise 30 dakika klemp yerleştirilerek iskemi oluşturulması işlemi takiben yalnızca 2 saat reperfüzyon gerçekleştirilmiştir (9). Bu çalışmada ikincil komplikasyonlar, protein ifade miktarlarındaki değişim ve kanda oksidatif stres belirteçleri yönünden aynı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmalar deneysel AAA tedavi modeli olarak abdominal aortada gerçekleştirilen 30 dakika iskemi ve 2 saat reperfüzyonun kullanılabilirliğini göstermiştir.

Diyafram kasının bazı uyarım desenlerinde oluşturacağı mekanik yanıtın değişimi hücresel düzeydeki pek çok mikro değişime dair ipucu taşıması yönünden önem arz etmektedir. Bu kastaki mekanik ölçü ve gözlem çalışmaları, sıçanlarda Bülbring tarafından ilk olarak 1946'da gerçekleştirilmiştir (6). Ancak kasılma kuvveti ölçümünde diyafram kası yüzey alanının ve kas yoğunluğunun da önemli bir değişken olduğu ve buna göre verilerin normalize edilmesi gerektiği Close tarafından 1972'de ortaya konulmuştur (7).

Çalışmamızda oluşturduğumuz deneysel abdominal iskemi-reperfüzyon modelinde diyafram kasının mekanik olarak etkilendiği görülmüştür. Bu etkinin varlığı temel olarak, supramaksimal kare biçimli uyarımların uygulanması ile elde edilen Tepe Değeri

(TD, N) verilerinin ortalamasında bulunan anlamlı değişime dayanarak söylenebilir (Tablo 1). Bu veri literatürdeki benzer çalışmalarla örtüşmektedir (8, 9). Ayrıca geçmişte yapılan çalışmalarda yine iskelet kasının araştırılması için iyi birer preparat olan Gastrocnemius ve Tibialis anterior kasları kullanılmış ve çalışmamızdaki ile benzer bulgular elde edilmiştir (10). Ayrıca kalp kaslarının da iskemi-reperfüzyondan etkilenmeleri gerçek hayattaki karşılığının önemi düşünüldüğünde ciddi bir çalışma konusudur. Kardiyak kaslarla yapılan iskemi-reperfüzyon çalışmalarında da yapmış olduğumuz çalışmadaki bulgulara benzer kasılma değişimleri görülmüştür (11).

Çalışmamızda Alt Değer (AD, N) ve Gevşeme Miktarı (GM, N) verilerinde de meydana gelen anlamlı değişim, hücre içi  $Ca^{++}$  homeostazında değişim meydana gelmiş olabileceğini düşündürmektedir. Ancak Kasılma Süresinde (KS, ms) herhangi bir değişim görülmemiş olması, diyafram kasının dinamik mekaniksel özelliklerinin daha derinlemesine araştırılması gerektiğini göstermektedir (Tablo 1). Bu açıdan yapmış olduğumuz çalışmada farklı frekanslarda uyarım desenleri uygulaması ile hücre içi  $Ca^{++}$  dinamiklerinin değişimi araştırılmak istenmiştir. Diyafram kası hücrelerinde kasılma için ihtiyaç duyulan  $Ca^{++}$ 'un büyük bir bölümünün sarkoplazmik retikulumdan (SR) sağlandığı bilinmektedir (12). Bu konunun araştırılmasında Ryanodin'in 3nM konsantrasyonunun bazal kas gerimini artırdığı ve bu etkiyi de SR'daki  $Ca^{++}$ 'un dinlenimdeki hücrenin stoplazmasına akmasını sağlayarak meydana getirdiği gösterilmiştir (13). Bu bilgi ışığında, yüksek ancak tetanus oluşturmayacak frekanstaki uyarım desenleriyle elde edilen kasılma yanıtlarının aydınlatıcı olacağı söylenebilir. Bu amaçla, yapmış olduğumuz çalışmada uyarım frekansı 25 Hz'den başlanarak 50 Hz'e kadar çıkarılan supramaksimal kare biçimli uyarımlar diyafram kası şeritlerine fizyolojik koşullara en uygun in vitro ortamda uygulanmış ve yanıtlar ölçülmüştür. Bazı çalışmalarda 50 Hz uyarımların spontan nefes alan sıçanın frenik sinir-diyafram kası motor ünitesinin doğal kasılma frekansına yakın olduğundan söz edilmektedir (14). Ancak başka çalışmalarda ise bu frekans, sıçanın hızlı soluk alıp verme frekansı kabul edilmiş, yorgunluk modeli deneyleri gerçekleştirilmiştir (15).

Diyafram kasında da birçok diğer iskelet kasında olduğu gibi ATP duyarlı  $K^+$  kanalları bulunmaktadır (16). Sitoplazmadaki ATP ile kontrol edilen bu kanallar, hücre içi ATP yoğunluğu  $1mM$ 'ın altına düşmediği sürece kapalı olarak bulunmaktadır (17). ATP tüketiminin hızlanması ya da enerji metabolizmasındaki bir değişimin bu kanalların açılmasına ve SR'dan hücre içine  $Ca^{++}$  iyonu girişine neden olduğu gösterilmiştir (18). Bazal  $Ca^{++}$  miktarında artmaya neden olan bu durum, I/R grubunda Tepe Değerinin (TD, N) ve Alt Değerin (AD, N) ve buna bağlı olarak da Gevşeme Miktarının (GM, N) anlamlı azalmasını açıklamaktadır (Şekil 1,2 ve 3). Çünkü iskemi-reperfüzyonun hücrenin enerji metabolizmasını bozarak hücre içi ATP miktarının azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum ise hiperemi kaynaklı nitrik oksit ve oksijen türevi serbest radikallerin miktarındaki artıştan yani oksidatif stresten kaynaklanmaktadır (10). Yine çalışma grubumuz tarafından gerçekleştirilen ve abdominal iskemi-reperfüzyon modelinin diyafram kası hücrelerinde yarattığı elektriksel değişimin araştırıldığı çalışmamızda, persistan  $Na^+$  kanallarının aktivitesinin azalması sonucu hücre zarının hiperpolarizasyonu ile  $K^+$  kanallarının yanıtlarının gecikmesi nedeniyle aksiyon potansiyeli deseninin değiştiği gösterilmiştir (19).

Abdominal iskemi-reperfüzyon gerektiren abdominal aort anevrizması (AAA) tedavi modeli kullanılan çalışmamızda, ikincil bir komplikasyon olarak ortaya çıkan solunumsal fonksiyon bozukluğunun diyaframın mekanik özelliklerinin değişiminden kaynaklandığını göstermiştir.

## KAYNAKLAR

1. Norwood MG, Bown MJ, Sayers RD. Ischaemia-reperfusion injury and regional inflammatory responses in abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;28(3):234-45.
2. Sasaki M, Joh T. Oxidative stress and ischemia-reperfusion injury in gastrointestinal tract and antioxidant, protective agents. *J Clin Biochem Nutr.* 2007;40(1):1-12.
3. Volta CA, Ferri E, Marangoni E, Ragazzi R, Verri M, Alvisi V, Zardi S, Bertacchini S, Gritti G, Alvisi R. Respiratory function after aortic aneurysm repair: a comparison between retroperitoneal and transperitoneal approaches. *Intensive Care Med.* 2003;29(8):1258-64.
4. Sakalihan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm, *Lancet.* 2005;365:1577-89.
5. Katzen BT, MacLean AA. Complications of endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: a review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29(6):935-46.

6. Bülbring E. Observations on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. *Br J Pharmacol Chemother.* 1946;1:38-61.
7. Close RI. Dynamic properties of mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev.* 1972;52:129-97.
8. McLaughlin R, Kelly CJ, Kay E, Bouchier-Hayes D. Diaphragmatic dysfunction secondary to experimental lower torso ischaemia-reperfusion injury is attenuated by thermal preconditioning. *Br J Surg.* 2000;87(2):201-5.
9. Moneley D, Barry MC, McLaughlin R, Kelly CJ, Bouchier Hayes DJ. Preoperative treatment with recombinant human growth hormone prevents ischemia reperfusion-induced diaphragmatic dysfunction. *J Surg Res.* 2001;97(1):81-4.
10. Ikebe K, Kato T, Yamaga M, Hirose J, Tsuchida T, Takagi K. Increased ischemia-reperfusion blood flow impairs the skeletal muscle contractile function. *J Surg Res.* 2001;99(1):1-6.
11. Reimer KA, Jennings RB, Tatum AH. Pathobiology of acute myocardial ischemia: metabolic, functional and ultrastructural studies. *Am J Cardiol.* 1983;52(2):72A-81A.
12. Herve P, Lecarpentier Y, Brenot F, Clergue M, Chemla D, Duroux P. Relaxation of the diaphragm muscle: influence of ryanodine and fatigue. *J Appl Physiol.* 1988;65(5):1950-6.
13. Zavec JH, Anderson WM. Role of extracellular  $Ca^{2+}$  in diaphragmatic contraction: effects of ouabain, monensin, and ryanodine. *J Appl Physiol.* 1992;73(1):30-5.
14. Kong FJ, Berger AJ. Firing properties and hypercapnic responses of single phrenic motor axons in the rat. *Appl Physiol.* 1986;61(6):1999-2004.
15. Ionno M, Moyer M, Pollarine J, van Lunteren E. Inotropic effects of the  $K^+$  channel blocker 3,4-diaminopyridine on fatigued diaphragm muscle. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;160(1):45-53.
16. Van Lunteren E, Moyer M, Torres A. ATP-sensitive  $K^+$  channel blocker glibenclamide and diaphragm fatigue during normoxia and hypoxia. *J Appl Physiol.* 1998;85(2):601-8.
17. Bruton J. What does the membrane KATP channel really do in skeletal muscle? *J Physiol* 2010;588(22):4333.
18. Boudreault L, Cifelli C, Bourassa F, Scott K, Renaud JM. Fatigue preconditioning increases fatigue resistance in mouse flexor digitorum brevis muscles with non-functioning K(ATP) channels. *J Physiol.* 2010;588(Pt 22):4549-62.
19. Tuncer S, Dalkilic N, Burat I., Electrophysiological alterations in diaphragm muscle caused by abdominal ischemia-reperfusion. *Respir Physiol Neurobiol.* 2017 Apr;238:7-13.