

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**PULMONER HİPERTANSİYON
OLUŞTURULMUŞ
RATLARDA DESFLURANIN SAĞ VENTRİKÜL
BASINCI ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DR. MÜGE ADANALI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**PULMONER HİPERTANSİYON
OLUŞTURULMUŞ
RATLARDA DESFLURANIN SAĞ VENTRİKÜL
BASINCI ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. MÜGE ADANALI

**Tez Danışmanı:
PROF. DR. EROL GÖKEL**

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| TABLO LİSTESİ..... | iv |
| ŞEKİL LİSTESİ | v |
| RESİM LİSTESİ..... | vi |
| KISALTMALAR..... | vii |
| ÖZET | 1 |
| SUMMARY..... | 3 |
| GİRİŞ VE AMAÇ | 5 |
| GENEL BİLGİLER..... | 7 |
| I. Pulmoner Hipertansiyon Patogenezi..... | 7 |
| I.1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Patogenezi ve Vasküler Etkenler ... | 7 |
| I.2. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Patogenezi ve İmmun Sistem | 9 |
| I.3. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon ve <i>Remodeling</i> | 9 |
| I.4. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Patogenezi ve Genetik | 11 |
| I.5. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Patogenezi ve Çevresel Faktörler... | 12 |
| II. Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması | 13 |
| III. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Semptomları | 15 |
| IV. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tanısı | 16 |
| V. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi | 16 |
| V.1. Önleyici Tedaviler..... | 17 |
| V.2. Nonspesifik Tedaviler | 17 |
| V.3. Spesifik Tedaviler | 18 |
| V.4. Alternatif Tedaviler | 18 |
| VI. Pulmoner Hipertansiyon Hayvan Modelleri..... | 19 |
| VII. Kronik Hipoksi Modeli | 20 |
| VIII. Monokrotalin | 21 |
| IX. Desfluran | 23 |
| IX.1. Organ Sistemlerine Etkileri | 24 |
| IX.1.1. Kardiyovasküler | 24 |
| IX.1.2. Solunum | 24 |

| | |
|---|----|
| IX.1.3. Serebral..... | 25 |
| IX.1.4. Nöromuskuler | 25 |
| IX.1.5. Böbrekler, karaciğer, gastrointestinal sistem | 25 |
| IX.2. Biyotransformasyon ve toksisite | 25 |
| IX.3. Kontrendikasyonları | 26 |
| IX.4. İlaç Etkileşimleri | 26 |
| IX.5. Desfluran anestezisi ve ajitasyon | 26 |
| GEREÇ VE YÖNTEM..... | 27 |
| BULGULAR | 34 |
| TARTIŞMA | 40 |
| SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 44 |
| KAYNAKLAR..... | 45 |
| EKLER..... | 50 |

TESEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimlik sanatının ve anesteziyolojinin temel ilkelerini öğrendiğim hocalarım; Sayın Prof. Dr. Zahide Elar'a, Sayın Prof. Dr. Ali Günerli'ye, Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan'a, Sayın Prof. Dr. Semih Küçükgüçlü'ye, Sayın Prof. Dr. Sermin Öztekin'e, Sayın Prof. Dr. Bahar Kuvaki Balkan'a, eğitimime katkıda bulunan bölümümüzün tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarına,

Gösterdiği yoğun çaba, verdiği büyük emek ve harcadığı değerli vaktiyle, tezimin her aşamasında bilgisini, güvenini, desteğini ve sabrını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Erol Gökel'e,

Uzmanlık eğitimim sırasındaki değerli katkılarına ek olarak tezimin hazırlanmasıyla ilişkili tüm aşamalardaki büyük desteği ve anlayışı için Prof. Dr. A. Necati Gökmen'e,

Tezimin uygulama aşamalarında verdikleri destek nedeniyle Prof. Dr. Osman Yılmaz, Uzm. Dr. Ferim Güneç, Uzm. Dr. Canan Karaman ve tüm deneysel hayvan araştırmaları laboratuvarı çalışanlarına,

Ameliyathane, ağrı ünitesi, poliklinik, yoğun bakım hemşireleri ve çalışanlarına ve birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm arkadaşlarıma,

Tezimin ve hayatımın her aşamasında, büyük bir özveri ve sevgiyle bana destek olan canım arkadaşım Cenk Erez'e,

Yaşama sebebim, varlığıyla hayatıma anlam katan, gösterdiği benzersiz özveri, sabır ve anlayışıyla bana güç veren, canım anneme,

Koşullar nasıl olursa olsun her zaman doğru, dürüst, iyi niyetli ve çalışkan olmamı isteyen, zamansız yitirdiğim canım babama,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

TABLO LİSTESİ

| | |
|---|-----------|
| Tablo 1. Modifiye Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması (2004) | 14 |
| Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Fonksiyonel Sınıflaması | 15 |
| Tablo 3. Deneklerin Ortalama Vücut Ağırlık Ölçümleri (g) | 34 |
| Tablo 4. Grupların Ortalama Kalp Atım Hızı Değerleri (vuru/dk)..... | 34 |
| Tablo 5. Grupların Sistolik Arter Basıncı Ortalama Değerleri (mmHg) | 35 |
| Tablo 6. Grupların Diyastolik Arter Basıncı Ortalama Değerleri (mmHg) | 36 |
| Tablo 7. Grupların Ortalama Arter Basıncı Ortalama Değerleri (mmHg) | 37 |
| Tablo 8. Grupların Sağ Ventrikül Ortalama Basıncı Ortalama Değerleri (mmHg)..... | 38 |
| Tablo 9. Grupların Pik Havayolu Ortalama Basınç Değerleri (cmH ₂ O) | 39 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Monokrotalinin kimyasal formülü..... | 21 |
| Şekil 2. Desfluranın kimyasal formülü..... | 23 |

RESİM LİSTESİ

- Resim 1.** Üç hafta öncesinde 60 mg/kg s.c MCT uygulanmış Sprague Dawley ratların pulmoner parankim görüntüsü. Tip II epitelyal hücrede sito ve karyomegali belirgindir .. **22**
- Resim 2.** Deneklerin tartılması **27**
- Resim 3.** Özel düzenek içinde % 10 oksijen ve % 90 azot gaz karışımına maruz bırakılan deney grupları **28**
- Resim 4.** Deney düzeneğine bağlı halde olan anestezi gaz monitörü ile oksijen, karbondioksit ve desfluran ölçümlerinin yapılması..... **29**
- Resim 5.** Deney düzeneği (fanus) içinde soda lime granüllerinin kullanılması (A: Fanus tabanına serpilmiş olan soda lime granüllerinin görünümü; B: Soda lime granüllerinin iç ortam havasındaki karbondioksit moleküllerini bağladıktan sonra renginin beyazdan açık mora dönüşmesi) **29**
- Resim 6.** Denekler tartıldıktan sonra kilo başına almaları gereken MCT dozunun i.p. olarak uygulanması **30**
- Resim 7.** Deneklerde hemodinamik monitörizasyon ve mekanik ventilasyon **32**

KISALTMALAR

- PHT: Pulmoner Hipertansiyon
PAB: Pulmoner Arter Basıncı
PAH: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PVR: Pulmoner Vasküler Rezistans
VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*
PDGF: *Platelet Derived Growth Factor*
NO: *Nitric Oxide*
NOS: *Nitric Oxide Synthase*
HO-1: *Heme Oxygenase -1*
CO: *Carbon monoxide*
cGMP: *cyclic guanosin monophosphate*
VIP: *Vasoactive Intestinal Peptide*
BMP: *Bone Morphogenetic Protein*
BMPR II: *Bone Morphogenetic Protein Receptor II*
ET: Endotelin
TGF β : *Transforming Growth Factor β*
Rho-kinase: Rho-kinaz
MCT: Monokrotalin
HIV: *Human Immunodeficiency Virus*
HHV-8: *Human Herpes Virus-8*
ASD: Atriyal Septal Defekt
VSD: Ventriküler Septal Defekt
PDA: Patent Duktus Arteriozus
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
MAK: Minimum Alveoler Konsantrasyon
BKA: Beyin Kan Akımı
SAB: Sistolik Arter Basıncı
DAB: Diyastolik Arter Basıncı
OAB: Ortalama Arter Basıncı
i.p. : intraperitoneal

ÖZET

Pulmoner Hipertansiyon Oluşturulmuş Ratlarda Desfluranın Sağ Ventrikül Basıncı Üzerine Etkisinin Araştırılması

Dr. Müge Adanalı, DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İZMİR

Amaç: Pulmoner Hipertansiyon, pulmoner arter basınçlarında kronik artışa neden olan pek çok durumun yol açtığı hemodinamik bir tablodur. Bu çalışmada, pulmoner hipertansiyon oluşturulmuş erişkin ratlarda desfluranın sağ ventrikül basıncı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Onsekiz adet erişkin erkek Wistar-Albino tipi rat 3 gruba ayrıldı. Hipoksi Grubu; % 10 oksijen ve % 90 azottan oluşan gaz karışımı 14 gün boyunca uygulandı. MCT Grubu; monokrotalin 60 mg/kg intraperitoneal (i.p) olarak enjekte edildi. Kontrol Grubu; standart laboratuvar şartlarında oda havasını soludular. Ratlar 28. günde kanülasyon ve trakeostomi sonrası yapay solutuldu (pik basınç: 10 ± 2 cmH₂O, SS: 70 ± 4 /dk, FiO₂: 1,0). Sol a.carotis internadan kanülasyon ve sağ v.jugularis eksternadan sağ ventrikül kateterizasyonu yapıldı. Bazal ölçümleri alındıktan sonra deneklere % 100 oksijen içinde % 5,7 konsantrasyonda desfluran uygulandı. Deneklerin, kalp atım hızı, sistolik (SAB), diyastolik (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), pik basıncı, sağ ventrikül basıncı ölçümleri bazal, desfluran uygulamasının 5. ve 30. dk yapıldı ve değerleri ort. \pm SH olarak verildi.

Bulgular: Bazal sağ ventrikül ortalama basıncı değerleri; Kontrol Grubu ile MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında; MCT Grubu ve Hipoksi Grubu'nda bazal sağ ventrikül ortalama basıncı değerleri anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,002$). Desfluran 5. dk sağ ventrikül ortalama basıncı değerleri açısından Kontrol Grubu ile MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında; MCT Grubu ve Hipoksi Grubu'nda desfluran 5. dk sağ ventrikül ortalama basıncı değerleri anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,002$). Desfluran 30. dk sağ ventrikül ortalama basıncı değerleri açısından Kontrol Grubu ile MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında; MCT Grubu ve Hipoksi Grubu'nda desfluran 30.dk sağ ventrikül ortalama basıncı değerleri anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,002$). Kontrol Grubu, MCT Grubu ve Hipoksi Grubu sağ ventrikül ortalama basıncı değerleri grup içi karşılaştırmalarda bazal değerler, desfluran 5. dk ve desfluran 30. dk değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç: Pulmoner hipertansiyon oluşturulmuş ratlarda % 5,7 (1 MAK) konsantrasyonda desfluran uygulanmasının sağ ventrikül basıncı üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu konuyla ilgili daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: desfluran, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül basıncı, rat

SUMMARY

Evaluating the Effect of Desflurane on Right Ventricular Pressure in Rats with Pulmonary Hypertension

Dr. Müge Adanalı, DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İZMİR

Aim of the study: Pulmonary hypertension is a hemodynamic situation caused by many conditions those chronically increasing the pulmonary artery pressures. In this study we aimed to investigate the effect of desflurane on right ventricular pressure in adult rats with pulmonary hypertension.

Material and Methods: Eighteen adult male Wistar-Albino rats were divided into 3 groups. Hypoxia Group: gas mixture of 10% oxygen and 90% nitrogen was administered for 14 days. MCT Group: 60mg/kg monocrotalin was injected intraperitoneally (i.p.). Control Group: breathed the ambient air in standart laboratory conditions. On the 28th day rats were mechanically ventilated after performing cannulation and tracheostomy (peak pressure: 10 ± 2 cmH₂O, RR: 70 ± 4 /min, FiO₂: 1,0). Left a.carotis interna was cannulated and right ventricular catheterization was performed through right v.jugularis externa. After basal measurements subjects ventilated with 5,7% desflurane in 100% oxygen. Heart rate, systolic arterial pressure, diastolic arterial pressure, mean arterial pressure, peak pressure, right ventricular pressure were measured basally and at 5th and 30th minute of desflurane and reported as mean \pm SD.

Results: When Group Control was compared with Group MCT and Group Hypoxia, basal mean right ventricular pressure was significantly higher in study groups ($p=0,002$ and $p=0,002$ respectively). Mean right ventricular pressure values at 5th minute of desflurane were significantly higher in MCT and Hypoxia Groups when compared with Group Control ($p=0,002$ and $p=0,002$ respectively). Mean right ventricular pressure values 30th minute of desflurane were significantly higher in MCT and Hypoxia Groups when compared with Group Control ($p=0,002$ and $p=0,002$ respectively). Intra-group comparements of right ventricular mean pressures in Control, MCT and Hypoxia Groups didn't show significant difference for basal, 5th and 30th minute desflurane values.

Conclusion: It was suggested that desflurane of 5,7% (1 MAC) concentration in rats with pulmonary hypertension do not have an effect on right ventricular pressure. Further studies are needed.

Key words: desflurane, pulmonary hypertension, right ventricular pressure, rat.

GİRİŞ ve AMAC

Pulmoner Hipertansiyon (PHT), pulmoner arter basınçlarında (PAB) kronik artışa neden olan pek çok durumun yol açtığı hemodinamik bir tablodur (1). PHT, bir grup hastalık sebebiyle oluşur. Bunlar, pulmoner basınçta progresif artış sonucunda sağ kalp yetmezliğine neden olurlar. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), PHT'nin bir alt grubudur. Pulmoner arteriyel hipertansiyonun gelişiminde bazı risk faktörleri ve beraberinde basınç artışına predispoze olabilecek birçok hastalık görülebilmese rağmen sebebi tanımlanamamaktadır (2).

İstirahatte normal ortalama pulmoner arter basıncı 8-20 mmHg arasındadır (2). Pulmoner Hipertansiyon, genel olarak, istirahat halinde, sistolik PAB'ın 35 mmHg'nin, diyastolik PAB'ın 15 mmHg'nin ve ortalama PAB'ın 25 mmHg'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanabilmektedir (1).

Pulmoner arter yaralanması akımla yönlendirilen pulmoner arter kataterlerinin nadir rastlanan, kanama nedeni ile mortalitesi yüksek olan komplikasyonlarından biridir (3). Sebepler arasında pulmoner hipertansiyon nedeniyle pulmoner arterin frajilitesinin artması, kataterin hipotermiye bağlı sertleşmesi, balonun fazla şişirilmesi sayılabilir (3,4).

Anestezi planı; pulmoner vazokonstriksiyonu, hipoksiyi, hiperkarbiyi, asidozu ve hipotermiyi önleyici olmalıdır. Kanıta dayalı önerilerin azlığı düşünüldüğünde anestezi tekniği ve ilaçların seçimi hemodinamik hedefleri ve cerrahi gereksinimleri karşılamaya uygun olmalıdır (2).

Pulmoner hipertansiyonun kendisinin neden olduğu morbidite ve mortalite kadar önemli olan bir diğer unsur da bu hastalığa ikincil gelişen sağ ventrikül hipertrofisiyle birlikte giden sağ kalp yetmezliğidir (5). Yapılan klinik araştırma sonuçlarına göre PAH'lı hastaların prognozunu belirleyen en önemli faktör sağ ventrikül yetmezliğidir (6).

Etkilediği damar türleri bakımından arteriyel ve venöz pulmoner hipertansiyon diye iki alt gruba ayrılmasına rağmen, bu hastalık esas olarak pulmoner arterleri tutan bir hastalık olması ve venöz tutulumun ön planda olduğu olgularda da çoğunlukla bu duruma, arteriyel tutulumun da eşlik ediyor olması sebebiyle, günümüzde pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) terimi daha sıklıkla kullanılmaktadır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon; etiyolojisinin bilinip bilinmemesine göre, primer (idiopatik) ve sekonder PAH olarak gruplanabilir.

Yapılan çalışmalar sonucu dünya çapında yaklaşık olarak 25 milyon insanın PAH'dan etkilendiği düşünülmektedir (5). İdiyotik PAH'ın insidansı milyonda 1-2 olarak bildirilmiştir (7). Fransa'da, 2006 yılında Humbert ve ark.'nın (8) yapmış olduğu bir araştırmaya göre PAH prevalansının milyonda 15 olgu olduğu belirtilmiştir. Hastalarda ortalama tanı konulma yaşının 50 ± 15 , kadın:erkek oranının 2:1 bulunduğu çalışmada hastaların ortalama pulmoner arter basınçlarının 55 mmHg olarak tespit edildiği belirtilmiştir.

Bunun yanında, sekonder PAH'ın yaygınlığıyla ilgili elimizde net bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak, özellikle son yıllarda, kronik sigara kullanımı ve buna bağlı olarak akciğer hastalıklarında görülen artışlar ile malignitelere ve artmış yaş ortalamasına bağlı hiperkoagülopatiler sebebiyle artan tromboembolik hastalıklara ikincil olarak gelişen PAH olgu sayısında artış olduğu, pek çok klinisyenin paylaştığı ortak bir gözlemdir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, kesin tedavisi henüz bulunmayan ve genellikle kısa sürede ölümlü sonuçlanabilen bir hastalıktır (9). Mevcut tedavi seçenekleri ancak hastalığın progresyonunun yavaşlatılması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasını sağlayabilmektedir (9). Hem hastalığın patogenezinin henüz yeterince aydınlatılmamış olması, hem de mevcut tedavi seçeneklerinin bu hastalığın tedavisinde yetersiz kalıyor olması sebebiyle PAH; bu alanda çalışan klinisyenler ve araştırmacılar için önemini ve popülerliğini yıllardır korumaktadır.

Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada, pulmoner hipertansiyon oluşturulmuş erişkin ratlarda desfluranın sağ ventrikül basıncı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

I. Pulmoner Hipertansiyon Patogenezi

Bu hastalığın patogenezinin temelinde küçük pulmoner arterlerin ilerleyici daralması, tıkanıklığı vardır. Bu durum sıklıkla sağ kalp yetmezliği ve ölüme neden olur (8, 15). Pulmoner vasküler lezyonlarda vazokonstriksiyon, vasküler remodeling ve in situ trombozis bulunmaktadır (5, 9, 13, 15). Yapılan son araştırmalarla birlikte artık PAH'ın hem genetik hem de çevresel etkenlerin rol oynadığı karmaşık yapıda bir hastalık olduğu düşünülmektedir (5, 20).

I.1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Patogenezi ve Vasküler Etkenler

Başlangıçta yalnızca, hipoksi ve hipoksiye ikincil vazokonstriksiyonla açıklanan pulmoner hipertansiyonun aslında vasküler düz kas hücrelerinin damar duvarının üç katmanını da etkileyecek şekilde anormal proliferasyonu sonucu geliştiği gösterilmiştir (9). Böylece damar yapısında intimal hiperplazi, medial hipertrofi ve adventisyal proliferasyon bir arada görülebilmektedir (10). Bu anormal büyüme ve kalınlaşmanın hangi olaylar sonucunda geliştiği henüz tam olarak bilinmemektedir ancak yapılan çalışmalar sonucunda, bu konuyla ilgili bazı önemli ipuçları elde edilmiştir (10).

Vasküler mediyatörler arasında birkaç yolak özellikle öne çıkmaktadır. Bunlar arasında *Nitric Oxide* (NO) yolağı ve *Nitric Oxide Synthase* (NOS) aktivitesi, *Heme Oxygenase -1* (HO-1) yolağı ile birlikte *Carbon monoxide* (CO) ve hidrojen sülfid üretimi, prostasiklin-tromboksan yolağı, endotelinler, *Vasoactive Intestinal Peptide* (VIP), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) ve reseptörleri, *Rho-kinase* (Rho-kinaz) yolağı, voltaj kapılı potasyum kanalları, *Bone Morphogenetic Protein* (BMP) yolağı, kaveolin-1, proinflamatuvar sitokinler [*Transforming Growth Factor β* , (TGF β), bradikinin, fraktalkin, RANTES, lökotrienler gibi] ve matriks metalloproteinazlar sayılabilir (9).

Nitrik Oksit üretimi NOS enzim sistemi üzerinden gerçekleşir ve bu enzimin endotelial formu olan eNOS hipoksi, enflamasyon ve oksidatif stres süreçlerinde etkindir (5, 9, 11, 13, 14). Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastaların pulmoner vasküler yapılarındaki eNOS miktarı belirgin olarak azalmıştır (9, 11). NO'ya benzer şekilde CO ve hidrojen sülfid de

endojen olarak üretilen vazodilatör gazlardır (9). CO üretimi HO-1 sistemi üzerinden gerçekleştirildiğinden bu sistemde meydana gelen herhangi bir bozukluk PAH ile sonuçlanabilir (9).

Endotelin-1 (ET-1) ise, temel vazokonstriktör madde ve vasküler düz kas hücreleri için proliferasyon uyarıcısıdır (5, 12, 14). Pulmoner arteriyel hipertansiyonda endojen prostasiklin ve NO üretimi azalmıştır ve ET-1 üretimi ise artmıştır (5, 11, 12, 14). Böylece vazokonstriksiyon ve düz kas hücre proliferasyonu meydana gelir (5, 12).

Esas olarak gastrointestinal sistemden elde edilen ve bu sistem üzerindeki etkileri çok daha iyi bilinen bir mediyatör olan VIP'in pulmoner vasküler sistem üzerine de çok önemli etkilerinin olduğu son zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (9). Vazoaktif intestinal peptidin vazodilatasyon, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonu ve platelet agregasyon inhibisyonu gibi son derece önemli etkileri olduğu bilinmektedir (5, 9, 11, 14). Bu sebeple; VIP downregülasyonu da PAH patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (9, 11).

Rho-kinaz yolağı ise, *cyclic guanosin monophosphate* (cGMP) aracılı reaksiyonlarla vazokonstriksiyon, proliferasyon ve remodeling gibi temel mekanizmaları üzerine etkilidir (9). Bir Rho kinaz inhibitörü olan fasudilin yine, vazodilatasyon etkisi üzerinden pulmoner arter basınçlarını düşürdüğü gösterilmiştir (15).

Voltaj kapılı potasyum kanallarının çalışmasının düzenlenmesi de yine PAH patolojisinde önemlidir (9). Hipoksi halinde, pulmoner arteriyel düz kas hücrelerinde bulunan bu kanallarda inhibisyon meydana gelir (9,11). Böylece hipoksik vazokonstriksiyon gelişmiş olur (9,11).

Tüm bu mekanizmalara ek olarak PAH'lı hastalarda, düz kas hücre proliferasyonunu uyaran temel yollardan biri olan serotonin transporter yolağında da defekt mevcuttur (5, 11, 13). Serotoninin, vazoreaktiviteyi arttırdığı, serotonin transporterini kodlayan genin azalmasıyla pulmoner vasküler hasarın arttığı ve bununla zıt olarak, serotonin transporter overekspresyonunun PAH'ı ağırlaştırdığı çeşitli deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (11, 13).

I.2. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Patogenezi ve İmmun Sistem

Pulmoner arteriyel hipertansiyon pek çok hastalığa sekonder olarak gelişebilmekle birlikte özellikle otoimmün hastalıklar ve viral enfeksiyonlara ikincil PAH formları, hastalığın patogenezi ile immün sistem arasındaki bağlantıları gösterebilmesi bakımından önemli ipuçları sunmaktadır (16). Yapılan çalışmalar sonucunda, skleroderma, sistemik lupus eritematozis, Sjögren's sendromu, polimyozit, Hashimoto tiroiditi, *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) ve *Human Herpes Virus-8* (HHV-8) ilişkili PAH gelişimiyle CD4 T hücre komponentine zarar veren otoimmün antikorlar arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır (16, 17). Aynı zamanda splenektomi sonrası PAH geliştiğini bildiren yayınlar da bu durumu destekler görünmektedir (16). Buradan yola çıkarak, T hücrelerin fonksiyonel veya sayısal sorunları ile pulmoner vasküler hasarlanma arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (16).

Perivasküler inflamasyondaki temel rol mast hücreleri ve lenfositlere aittir (16). Anti-nükleer ve anti-endotelyal antikorların pozitifliği, PAH'lı hastaların akciğer dokularında antikor-kompleman depozitlerinin varlığı, pleksiform lezyonların etrafındaki inflamatuvar hücrelerin bulunması gibi otoimmün fenomenlerin mevcudiyeti sebebiyle PAH patogenezinde immün-aracılı patogenezin de önemli rol oynadığı düşünülmektedir (16). Özellikle vasküler hasarlanma sonrası erken evrede meydana gelen artmış immün yanıt ve şiddetli enflamasyonun pulmoner vasküler obliterasyonun temel nedeni olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (16).

Bu mekanizmalara ek olarak, yapılan immunohistokimyasal çalışmalarla, TGF- β , matriks proteinleri (kollajen, elastin, fibronektin, tenascin-C ve glikozaminoglikanlar gibi), makrofajlar ve T hücrelerinin PHT'li hastaların akciğer dokularında arttığı gösterilmiştir (11).

I.3. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon ve *Remodeling*

Pulmoner vasküler remodeling belki de PAH patogenezindeki en önemli mekanizmadır. Vasküler remodeling sonucunda pulmoner vasküler direnç artar ve kompliyans azalır (18). Bu durum, pulmoner arter düz kas hücrelerinde ve endotel hücrelerinde meydana gelen belirgin proliferasyonun ve buna ikincil gelişen pulmoner kan akımındaki obstrüksiyonun sonucudur (18). Bu mekanizmadan yola çıkan araştırmacıların son dönemdeki temel hedefleri antiproliferatif ve antianjiyogenik tedavi seçenekleridir (18). Örneğin; *Platelet Derived Growth*

Factor, (PDGF) reseptör tirozin kinaz inhibitörü olan ve Faz 2 çalışması tamamlanmış olan imatinibin, PAH'da remodelingin bir kısmını geri döndürdüğü ve pulmoner hemodinamiklerin de dahil olduğu pek çok parametrede düzelme sağladığı gösterilmiştir (18). Antiproliferatif immunsupresor bir ilaç olan ve hücreleri G1 fazında durduran rapamisin'in de vasküler remodeling üzerine etkilerinin olduğu hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir (18). Yine simvastatin'in de neointimal vasküler oklüzyonu geri döndürebildiği gösterilmiştir (19).

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun ilerleyen dönemlerinde, altta yatan neden ne olursa olsun, patognomonik ve oldukça kompleks vasküler yapılar olan pleksiform lezyonlar görülür (18). Bu yapılar; miyofibroblastlardan oluşan bir stroma içindeki disorganize monoklonal endotel hücre proliferasyonundan meydana gelmiştir (18). Pleksiform lezyonları oluşturan endotel hücrelerinin en önemli özelliği bu hücrelerin fenotipik olarak apoptozise rezistan hücreler olmalarıdır (18). Bu durumu açıklayacak şekilde, HHV-8 ile enfekte pulmoner vasküler endotel hücrelerinin de apoptozis-rezistan bir fenotip kazandıkları ve daha sonra da PAH geliştirdikleri gösterilmiştir (18).

Bir kez vasküler remodeling geliştiğinde artık vazodilatör tedavilerin tek başına etkili olamayacağı söylenebilir. Bu aşamadan sonra, vasküler remodeling üzerine etkisi olabilmesi bakımından, tedavinin esasını mutlaka antiproliferatif ajanların oluşturması uygun olacaktır (18).

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda temel mekanizmanın endotel disfonksiyonu olmasının yanında; süreç kronikleştikçe vasküler duvarın birer komponenti olan düz kas hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücrelerinin proliferatif ve antiapoptotik sürecine ikincil olarak vasküler remodeling gelişir (12). Bu durum, esas olarak neoplastik süreçleri taklit eden bir dizi durumdur (12). Hücre siklusu ve apoptozisindeki bu disregülasyona dayanarak bazı araştırmacılar primer pulmoner hipertansiyonu "pulmoner arterlerin kanseri" olarak nitelendirmektedirler (9, 10). Pulmoner arteriyel hipertansiyon, neoplastik bir hastalık olmamasına ve doku invazyonu göstermemesine rağmen; ağır PAH formları ile maligniteler arasında moleküler ve hücresel benzerlikler bulunmaktadır (5). Bu bilgiden hareketle, son zamanlarda, antineoplastik bazı ajanların PAH üzerine etkilerini araştıran pek çok çalışma yapılmaktadır (5).

I.4. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Patogenezi ve Genetik

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun fark edildiği günden itibaren bu hastalığın ailesel ve/veya genetik bir yönünün olabileceği çeşitli klinik gözlemlerle ortaya konulmuş ve çeşitli PAH aileleri tanımlanmıştır (20, 21). Pulmoner arteriyel hipertansiyon genetiği ile ilgili kilit gelişme 2000 yılında iki bağımsız araştırmacı grubu tarafından *Bone Morphogenetic Protein Receptor Type II* (BMPR II) mutasyonunun saptanmasıdır (9, 20, 21). Bu gelişmenin hemen ardından TGF- β süperailisinin bir üyesi olan *Activin Receptor Like Kinase-1* reseptöründe de mutasyon tespit edilmiş (9, 20); sonrasında ise serotonin *5-HT transporter* geninde de mutasyon gösterilmiştir (5, 9).

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastaların yaklaşık % 6'lık kısmını ailesel PAH oluşturur (9, 21). Ailesel PAH'lı olguların % 60-80'inde BMPR II gen mutasyonu olduğu gösterilmiştir (9, 11, 20, 21, 22). Ayrıca idiopatik PAH olgularının da % 10-30'unda da bu gende mutasyon tespit edilmiştir (9, 11, 17, 20, 21). Ancak; BMPR II mutasyonu olan kişilerin sadece % 20'sinde ailesel PAH gelişir (11, 17). Bu da göstermektedir ki bu gen mutasyonunun penetrasyonu oldukça düşüktür (11, 20, 21).

Bone Morphogenetic Protein Receptor Type II, serin/treonin kinaz aktivitesi olan bir reseptördür (9). Bu gen mutasyonu sonucunda, pulmoner arter düz kas hücrelerinin proliferasyonu baskılanamaz; böylece konsantrik intimal lezyonlar ortaya çıkar. Ayrıca, proliferasyonda temel yolak olan Smad 1-5 yolağının etkilenmesi sebebiyle, apoptozis-rezistan endotel hücre klonları meydana gelir ve bunlar da pleksiform lezyonları oluşturur (20).

Tüm bu bilgilere rağmen, BMPR II mutasyonunun tek başına PAH oluşumu için yeterli bir durum olmadığı da bilinmektedir. Buradan hareketle, “çift vuruş” hipotezi ortaya atılmıştır (12, 20, 21). Bu hipoteze göre PAH'ın ortaya çıkabilmesi için BMPR II mutasyonuna ek olarak genetik veya çevresel bir etkenin daha bulunması gerekmektedir (20, 21).

Bütün bu bilgiler ışığında; PAH aileleri gibi PAH geliştirme riski çok yüksek kişilere genetik tarama yapılmasının uygun olacağı düşünülmüştür (20, 21). Çift vuruş hipotezi gereği genetik mutasyon saptanan kişilere koruyucu önlemler konusunda bilgi verilmesi, bu kişilerde PAH gelişmesini geciktirebilir veya önleyebilir (20, 21). Ancak, diğer PAH gruplarında genetik tarama henüz önerilmemektedir (20, 21).

I.5. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Patogenezi ve Çevresel Faktörler

Pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişiminde genetik faktörlere ek olarak çeşitli çevresel faktörlerin de rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlar arasında en önemlileri; kronik hipoksi, hemoglobinopatiler, otoimmün vasküler hastalıklar, viral enfeksiyonlar, şant oluşturan konjenital kalp hastalıkları ve serotoninergic anoreksijenlerin kullanımınıdır (9). Mekanizmaları daha az tanımlanmış olan etkenler arasında ise; trombositoz, santral sinir sistemi stimulanları, portal hipertansiyon, yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu ve kadın cinsiyet yer alır (9).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, hemoglobinopatilerden en çok talasemiler ve orak hücreli anemiler ile birlikte bulunur (9). Bu hastalıklara bağlı PHT'nin patogenezinin temel taşı NO eksikliğidir (9).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, otoimmün hastalıklardan en sık olarak CREST sendromu, mikst bağ dokusu hastalığı, sistemik lupus eritematozis ve romatoid artrit ile birlikte görülür (9). Bu hastalıklarda PAH'ın meydana gelmesiyle Raynaud Fenomeni arasında anlamlı bir ilişki söz konusudur (9).

Viral hastalıklardan en sık HIV enfeksiyonu ve HHV-8 enfeksiyonuna ikincil PAH olguları bildirilmiştir. HIV hastalarının yaklaşık olarak % 0,5'inde PAH olduğu ve bu oranın normal popülasyonla kıyaslandığında 6-12 kat yüksek bir oran olduğu çalışmalarla ortaya konulmuştur. HIV'in PAH'a nasıl yol açtığına dair pek çok hipotez ortaya atılmış olsa da mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. HHV-8 ise HIV enfeksiyonu ile yakından ilişkili fırsatçı bir virüstür ve Kaposi Sarkomu'na neden olur. Bu virüsün de PAH'a neden olduğu çeşitli hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir (9).

Şanta neden olan atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), patent duktus arteriozus (PDA) gibi konjenital kalp hastalıklarında da PAH görüldüğü bilinmektedir (9). Bu hastalardaki PAH gelişiminin yalnızca şanta ikincil olmadığı; aynı zamanda BMPR II genindeki mutasyonların da bu süreçte etkin olduğu gösterilmiştir (9).

Diğer PAH nedenleri veya PAH ilişkili klinik durumlar arasında; trombositoz ile seyreden kronik myelodisplastik sendromlar, idiopatik trombositemi, metamfetaminler ve kokain gibi santral sinir sistemi stimulanlarının kullanımı ve serotoninergic sistem disregülasyonu gibi durumlar sayılabilir. Portal hipertansiyon da diğer bir önemli PAH nedenidir (9).

II. Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması

Primer pulmoner hipertansiyon ilk olarak Romberg tarafından 1891 yılında tanımlanmıştır (10). Bunu takip eden 60 yıl boyunca çok az sayıda olgu bildirilmiştir (10). Wood tarafından 1950'de kardiyak kateterizasyonun keşfinden sonra saptanan olguların sayısında hızlı bir artış meydana gelmiştir (10).

Günümüzde, temel olarak, 2004 yılında oluşturulmuş olan Modifiye Evian Sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo1) (23).

Tablo 1. Modifiye Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması (2004) (23)

| |
|--|
| <p>A. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) (Sınıf 1 PAH)</p> <ol style="list-style-type: none">1. İdiopatik PAH2. Ailesel PAH3. Bağ doku hastalıkları, konjenital sol-sağ şantlar, portal hipertansiyon, HIV enfeksiyonu, anoreksijenler, ilaç ve toksinler, diğer nedenler ile ilişkili PAH4. Ek venöz veya kapiller tutulum ile birlikte olan PAH (pulmoner veno-okluziv hastalık ve pulmoner kapiller hemanjiomatozis)5. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu6. Şistozomiasis ve kronik hemolitik anemiye ikincil PAH7. Pulmoner veno-okluziv hastalık ve pulmoner kapiller hemanjiomatozis |
| <p>B. Sol Kalp Hastalıklarıyla ilişkili PHT (Sınıf 2 PAH)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sol atriye veya ventriküler kalp hastalığına ikincil PAH2. Sol valvüler kalp hastalığına ikincil PAH |
| <p>C. Akciğer Hastalığı veya Hipoksi ile İlişkili PHT (Sınıf 3 PAH)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'na ikincil PAH2. İnterstisyel Akciğer Hastalığı'na ikincil PAH3. Uyku apne sendromlarına ikincil PAH4. Alveoler hipoventilasyon sendromlarına ikincil PAH5. Kronik olarak yüksek rakımda yaşamaya ikincil PAH6. Gelişimsel anomalilere ikincil PAH |
| <p>D. Kronik trombotik veya Embolik Hastalığa İkincil PHT (Sınıf 4 PAH)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Proksimal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu2. Distal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu3. Nontrombotik pulmoner emboli (tümör, parazitler, yabancı cisim) |
| <p>E. Diğer Nedenlere Bağlı PHT (Sınıf 5 PAH)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiositoz, lenfanjioleiomyomatozis2. Pulmoner damar basısı (adenopati, tümör, fibrozan mediastinit) |

III. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Semptomları

Primer pulmoner hipertansiyonun en önemli semptomu dispnedir ve hastaların % 95'inde görülmektedir (10). Pulmoner hipertansiyondaki dispnenin en önemli sebebi kardiyak debinin, artmış metabolik ihtiyaca yanıt verecek yeterlilikte olmamasıdır (10). Dispnenin yanında halsizlik ve güçsüzlük de önemli belirtilerdir (10, 11). Egzersiz sırasında gelişebilen, sol kola ve omuza yayılabilen substernal göğüs ağrısı da sık rastlanan bulgudur (10). Ağrının şekli angina pektoris benzer ve temel olarak egzersize bağlı olarak artan sağ ventrikül işi ve hipoksemiye bağlı koroner yetmezlik ile ilişkilendirilmektedir (10). Bazı hastalarda, azalmış serebral kan akımına ikincil, senkop da başlangıç semptomu olarak görülebilmektedir (10). Ayrıca, mikrovasküler anevrizmaların rüptürüne bağlı olarak hemoptizi de görülebilir (10). Tüm bu belirtiler göz önüne alınarak Tablo 2'de görüldüğü şekilde fonksiyonel sınıflama yapılarak hastanın tanı sonrası klinik yönetimi belirlenmeye çalışılır.

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Fonksiyonel Sınıflaması (12)

| Fonksiyonel Sınıf | Açıklama |
|-------------------|---|
| I | Günlük fiziksel aktivitede kısıtlılık yoktur. |
| II | İstirahatte rahatsızlık yoktur. Ancak normal fiziksel aktiviteyle dispnede artış, yorgunluk, göğüs ağrısı veya presenkop vardır. |
| III | İstirahatte rahatsızlık yoktur. Ancak, minimal sıradan aktivite ile dahi dispnede artış, halsizlik, göğüs ağrısı veya presenkop vardır. |
| IV | İstirahatte dahi hiçbir fiziksel aktivite yapılamaz. Sağ ventrikül yetmezliği bulguları mevcuttur. |

IV. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tanısı

Tanıda pek çok laboratuvar yönetimi kullanılabilmesine karşın altın standart tanı yöntemi kardiyak kateterizasyon ile doğrudan pulmoner arter basıncının ölçülmesidir (10). İnceleme sırasında diğer kardiyak patolojiler ekarte edilebildiği gibi akut vazoreaktivite testi (inhale nitrik oksit, adenozin veya prostasiklin kullanılarak) da yapılabilir (10).

V. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi

Pulmoner hipertansiyon tedavisinde temel prensip öncelikle bu durumun primer veya sekonder olduğunun ayırt edilmesidir. Altta yatan bir hastalığa ikincil gelişmiş olan pulmoner hipertansiyonun tedavisinde altta yatan hastalık veya duruma yönelik tedaviler öncelik kazanmaktadır (10). Pulmoner arteriyel hipertansiyonun primer (idiopatik) veya sekonder olup olmamasına bakılmaksızın ortak tedavi hedefleri ortaya konulmuştur. Bunlar;

- Vazodilatasyonun sağlanması
- Hücresel proliferasyonun baskılanması
- Pulmoner arter duvarındaki apoptozisin uyarılması
- Pulmoner vasküler direncin azaltılarak kardiyak debinin arttırılması
- Patogenez üzerine olan bu etkilere bağlı olarak da klinik semptomların azaltılması, yaşam kalitesinin arttırılması ve hastalığın progresyonunun olabildiğince yavaşlatılmasıdır (5, 12).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi temel olarak;

- a. Önleyici Tedaviler
- b. Nonspesifik Tedaviler
- c. Spesifik Tedaviler
- d. Alternatif Tedaviler başlıkları altında dört sınıfa ayrılır.

V.1. Önleyici Tedaviler

Pulmoner arter basıncını arttırıcı ve kardiyak debiyi azaltıcı etki gösteren sıcak banyoda uzun süre kalma, zorlu egzersiz, yüksek rakımda uzun süre bulunma, uçak seyahati, kalp hastalıkları, hipoksi maruziyeti ve sigara içme gibi etkenlerin mutlaka ortadan kaldırılması gerekmektedir (10, 23).

Gebelik de, kardiyovasküler sistem üzerine getirdiği ek yük sebebiyle riskli olabileceğinden PAH'lı kadınların gebe kalmasının önlenmesi önerilmektedir. Ancak doğum kontrol yöntemi olarak oral kontraseptifler gibi hormonal yöntemlerin yerine, mekanik bariyer yöntemleri veya cerrahi yöntemler tercih edilmelidir (10, 23). Eğer gebelik meydana gelmişse hastaya mutlaka abortus önerilmelidir. Ancak abortus amaçlı olarak, prostaglandin F_{2α} kullanılmamalıdır (10).

Bunlara ek olarak, PAH tanısı almış hastalarda her türlü anestezi uygulaması ve operasyonlardan kaçınılmalı; hayatı tehdit eden durumlar dışında bu hastalar cerrahi işlemlerden uzak tutulmalıdır (23).

Ayrıca, indometazin gibi prostaglandin sentez inhibitörlerinin, sedatiflerin, sempatomimetiklerin ve beta-blokerlerin kullanımının kısıtlanması önemlidir (10, 23).

V.2. Nonspesifik Tedaviler

Pulmoner hipertansiyonlu hastalara, insitu trombozu azaltması ve sedanter yaşamlarından kaynaklı yüksek tromboemboli riskinin profilaksisi amacıyla; antikoagülan tedavi mutlaka önerilmelidir (10, 23, 24). Ancak, kanamaya eğilim oluşturuyor olmaları sebebiyle, senkop ve hemoptizi öyküsü olan hastalarda bu ilaçların dikkatle kullanılması gerekmektedir. Antikoagülan tedavi ajanı olarak warfarin kullanılabilir. Ancak INR düzeyinin 1.5-2.5 arasında tutulması hayati öneme sahiptir (23). Ayrıca; endotelin reseptör inhibitörü ve fosfodiesteraz inhibitörleriyle etkileşmesi sebebiyle bu ilaçlarla kombine kullanılması önerilmektedir (23). Tüm bu nedenler göz önüne alındığında, bazı kaynaklar tarafından düşük molekül ağırlıklı heparinlerin kullanılmasının daha güvenli olacağı belirtilmektedir (10).

Bunun dışında PAH'lı hastalara diüretikler, tuz kısıtlaması, dijitalizasyon ve oksijen desteği de önerilmektedir (23, 24).

V.3. Spesifik Tedaviler

Günümüzde PAH patogenezinine yönelik spesifik tedavi seçenekleri de bulunmaktadır ve bu konuyla ilgili çalışmalar büyük bir hızla devam etmektedir (10, 22, 23, 25). Pulmoner hipertansiyon tedavisinde halen kullanılmakta olan ve henüz araştırma aşamasında olan spesifik ilaç ve ajanlar aşağıdaki şekilde gruplanabilir.

1. Kalsiyum kanal antagonistleri
2. Prostanoidler
3. Endotelin reseptör antagonistleri
4. Fosfodiesteraz inhibitörleri
5. Tirozin kinaz inhibitörleri (PDGF, VEGF üzerinden)
6. Rho-kinaz inhibisyonu
7. Statinler
8. Vazoaktif İntestinal Peptid (VIP)
9. Serotonin transport inhibitörleri
10. Kaveolin-1 peptidi
11. Östradiol
12. Serin elastaz inhibitörleri
13. Diğer tedavi seçenekleri

Mevcut tedavi seçeneklerinin hastalığın kontrol altına alınmasında yetersiz kalması sebebiyle son dönemde kombinasyon tedavileri ön plana çıkmıştır. Şu anda klinik kullanımda olan ve halen çalışmaları süren pek çok kombinasyon seçeneği bulunmaktadır.

V.4. Alternatif Tedaviler

Bu ilaç tedavileri dışında alternatif tedavi seçenekleri arasında gen tedavileri ve hücresel tedaviler de yer almaktadır. Gen tedavisine yönelik çeşitli hayvan çalışmaları yapılmış olmakla birlikte, klinik kullanıma girmiş bir genetik tedavi modalitesi henüz geliştirilememiştir (21). Ancak, bu tip deneysel çalışmalar sayesinde PAH patogenezinin genetik açıdan aydınlatılması bakımından büyük gelişmeler kaydedilmiştir (21).

Son dönemlerde araştırmacıların temel olarak ilgilendiği konular arasında hasar sonrası pulmoner vasküler rejenerasyon mekanizmaları yer almaktadır. Monokrotalin ile oluşturulmuş PAH fare modelinde dolaşıma kök hücre verilmesinin koruyucu bir rol üstlendiği gösterilmiştir (11). Mezenşimal kök hücrelerin intratrakeal uygulamaları da benzer çalışmalarda kullanılmaktadır (11). Bu hücreler ayrıca PAH rodent modellerinde sağ kalp performansını arttırmak amacıyla sağ ventriküle de enjekte edilmektedirler (11).

Akciğer transplantasyonu, medikal tedaviden yarar görmeyen hastalar için elimizde olan tek ve son tedavi seçeneğidir (10). Tek akciğer nakliyle bile pek çok hasta grubunda sağ kalp fonksiyonlarında anlamlı iyileşme kaydedilse bile, bu hastaların pek çoğunda; operasyon sonrası fırsatçı enfeksiyonlar, organ reddi ve obliteratif bronşiolitis gibi ciddi sorunlar görülebilmektedir (10).

Sonuç olarak; yapılan araştırmalara göre; Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde, tedavi edilmeyen primer pulmoner hipertansiyonlu hastaların sağkalımı ortalama 2,8 yıldır (8, 10). Kötü sağkalımla ilişkili değişkenler; fonksiyonel sınıf 3 ve 4 olmak, Raynaud fenomeninin pozitif olması, artmış sağ atrium ve ortalama pulmoner arter basınçları, düşük kardiyak indeks, düşük diffuzyon kapasitesi ve 6 dakika yürüme testi kullanılarak gösterilen egzersiz intoleransıdır (10). Mevcut veriler göstermektedir ki; hastanın sağkalımını belirleyen temel faktör; hastanın başlangıçtaki durumu değil, ilaca alınan yanıttır (10). Çalışmalarda; epoprostenol tedavisinin ilk 3 ayı içinde total pulmoner rezistansta % 30'dan fazla bir düşüş olması ve fonksiyonel sınıfın 1 veya 2'ye düşmesi uzun süreli sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (10).

VI. Pulmoner Hipertansiyon Hayvan Modelleri

Pulmoner hipertansiyon, etiyolojisi net olarak ortaya konulmamış olması ve etkin tedavi seçeneklerinin henüz bulunması sebebiyle, araştırmaya oldukça açık bir alan oluşturmaktadır. Hastalığın ağır klinik tablosu, ayrıntılı invaziv girişimlerin yapılmasında kısıtlılık getirmekte, bu sebeple hastalığın patogenezinine ilişkin çalışmalar için ancak postmortem örnekler kullanılabilir. Bundan dolayı, hastalığın etiyolojisi ve tedavisine yönelik ayrıntılı araştırmalar için çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir.

Bunun yanında; özellikle bilinmesi gereken bir durum da şudur ki; PAH hayvan modelleri doğrudan insan PAH'ını yansıtmakta % 100 gerçekçi değildir. Örneğin; son yıllarda

yapılmış olan büyük klinik çalışma metaanalizlerinde mevcut pek çok ilacın insanlardaki semptomları ve hemodinamik parametreleri iyileştirdiği ancak sağkalıma etki etmediği gösterildiği halde; pek çok hayvan çalışmasında sağkalımı arttırdıkları yönünde bulgular elde edilmiştir (26).

Günümüzde yüzlerce PAH hayvan modeli mevcut olmasına rağmen en sık kullanılan modeller kronik hipoksi ve monokrotalin ile oluşturulan modellerdir (22, 27).

Bunların dışında kronik emboli, duktus arteriozus ligasyonu, oversirkülasyon ve genetik modifikasyon modelleri de kullanılmaktadır (22). Bu tek yöntemli modellere ek olarak PAH modelinin daha başarılı bir şekilde oluşturulması amacıyla kombine modeller de kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda kombine modellerin bazılarının insan PAH'ında görülenlere benzer şekilde "neointimal formasyon" oluşturabildiğinin gösterilmesi sebebiyle bu modellere yönelinmiştir. Bu tip modellerin en iyi bilinen örnekleri aşağıda sıralanmıştır (26):

1. Sol pnömonektomi + Monokrotalin (MCT) uygulaması (19)
2. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) reseptör blokajı (Sugen 5416) + Kronik hipoksi
3. Sugem 5416 uygulanan atimik ratlar
4. Kronik hipoksik atimik ratlar
5. Monokrotalin+Endotelin b (ETb) reseptör defekti olan ratlar
6. S100A4/Mts1 protein aşırı salgılayan fareler

Çalışmamızda kronik hipoksi ve monokrotalin modellerinin kullanılmış olması sebebiyle bu modeller hakkında ayrıntılı bilgi verilmesi uygun görülmüştür.

VII. Kronik Hipoksi Modeli

Normobarik veya hipobarik hipoksi modelleri kullanılabilir. Hipoksi maruziyetine verilen biyolojik yanıtta hayvan türleri ve hayvanın yaşı önemli parametrelerdir (27). Örneğin genç hayvanlar hipoksiye daha duyarlıdır (27). Bu model için en sık kullanılan hayvan türleri ratlar ve farelerdir (25). Bu modelde hızla düz kas hücre proliferasyonu ve pulmoner arter duvarlarında kalınlaşma gözlenir (27). Öncesinde nonmuskularize olan damarlarda

muskularizasyonun başladığı görülür (27). Ratlarla yapılan çalışmalarda, bu değişikliklere inflamasyonun da eşlik ettiği görülmüştür (27).

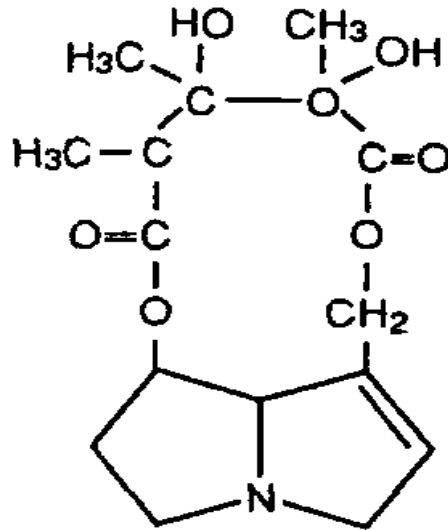
Yaklaşık 2 haftalık bir maruziyetten sonra bile ratların ortalama pulmoner arter basıncının iki katına ulaşan düzeyde bir orta dereceli PAH ve sağ ventrikül hipertrofisi oluşturabildikleri görülmüştür (27).

Farelerde de kronik hipoksi uygulaması ile pulmoner arter basınçlarında artış saptanmasına rağmen, yalnızca minimal vasküler remodeling görülmesi ve bunun ratlarda görüldenden çok daha az olması sebebiyle fareler PHT hayvan modeli oluşturmak için ratlara göre daha az tercih edilmektedir (27).

Rodentlerde oluşturulan kronik hipoksi modeli insandaki PAH'a patolojik olarak çok benzemesine rağmen; rodentlerde insan PAH'ı tam olarak oluşturulamamaktadır (27). Hipoksi uygulamasıyla rodentlerde (özellikle ratlarda) pulmoner arter muskularizasyonunda artış meydana gelirken insan pulmoner arterlerinin hipoksiye yanıtı endotelial proliferasyon ve fibroelastozis yönünde olmaktadır (27, 28).

Kronik hipoksi modeli oluşturmak için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanları; normobarik hipoksi uygulaması, hipobarik hipoksi uygulaması (yüksek irtifa modeli), unilateral pulmoner arter ligasyonudur (27).

VIII. Monokrotalin



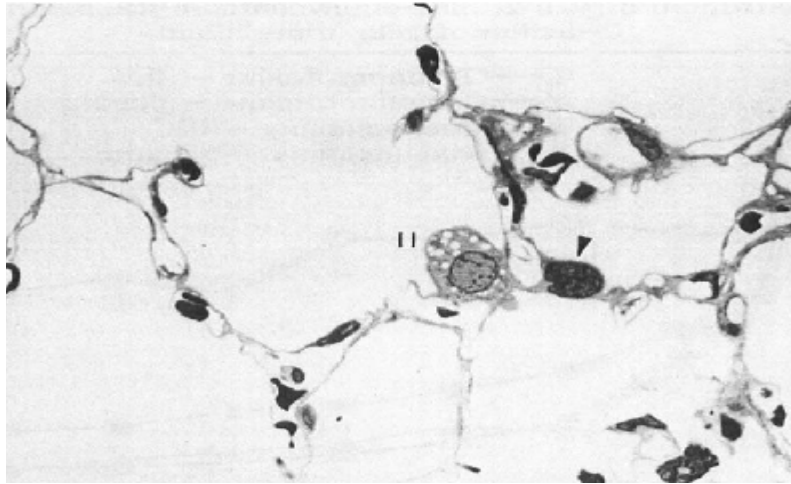
Şekil 1. Monokrotalinin kimyasal formülü (29)

Monokrotalin (MCT), Turner ve Lalich tarafından 1960'lı yıllarda, ratlarda kor pulmonalenin indüklenmesinden beri PHT için bir deneysel model olarak kullanılmıştır (29).

Monokrotalin; *Crotalaria spectabilis* bitkisinden elde edilen 11 üyeli makrosiklik bir pirolizidin alkaloididir. Ratlarda proliferatif pulmoner vaskülit, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile karakterize bir pulmoner vasküler sendroma neden olur. Monokrotalin toksisitesinde karakteristik değişiklik; tip II alveolar epitelyal hücrelerinin megalositozudur (Resim 1). Ayrıca benzer şekilde genişlemiş alveolar makrofajların sayısında artış görülür. Primer hipertansiyon modeli olarak MCT pnömotoksitesisi pek çok pratik avantaja sahiptir. Hızlı elimine olan bir bileşiğin tek bir subkutan enjeksiyonla verilmesi, çarpıcı vasküler lezyonlarla progresif pulmoner vasküler hipertansiyona yol açar ama alveolar kapillerlerde belirgin sitotoksikite veya destrüksiyon görülmez. Monokrotalin tedavisine bağlı lezyonlar arasında Primer PHT ile benzer şekilde pulmoner arterlerde medial hipertrofi, ekstraselüler matriks sekresyonu ve pulmoner arteriollerde artmış düz kas miktarları bulunur (29).

Monokrotalin uygulanan ratlar, alışıldık deneysel planda insan hastalığının geç dönemi için karakteristik olan küçük arterlerin pleksiform dilatasyonlarını göstermezler. Oluşan akut değişiklikler arasında alveolar kapiller endotel yaralanması ve pulmoner ödem bulunur (29).

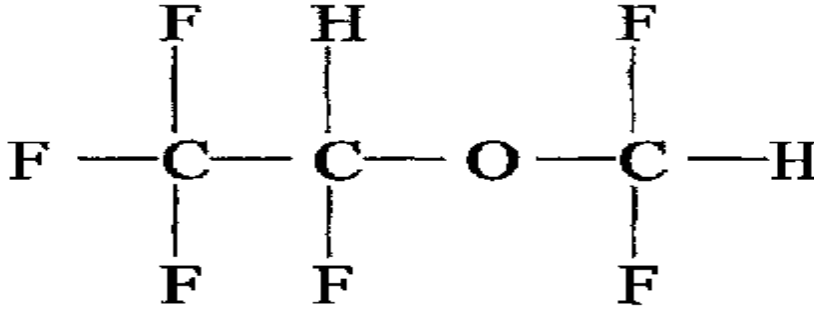
Monokrotalin verilen ratlarda da, insan pulmoner ve veno-okluziv sendromlara benzer olarak pulmoner flebit ve muskuler hipertrofi görülür (29).



Resim 1. Üç hafta öncesinde 60 mg/kg s.c MCT uygulanmış Sprague Dawley ratların pulmoner parankim görüntüsü. Tip II epitelyal hücrede sito ve karyomegali belirgindir (11).

IX. Desfluran

Desfluran ($\text{CHF}_2\text{-O-CHF}_2\text{CF}_3$), Terrell tarafından 1960'larda sentezlenen florlanmış etil metil eterdir (30).



Şekil 2. Desfluranın kimyasal formülü

Yapısı izoflurana benzer, tek farkı klor atomu yerine flor atomu bulunmasıdır (Şekil 2). Bu durum, ilacın fiziksel özellikleri üzerinde büyük etkiler oluşturur. Örneğin, desfluranın 20°C deki buharlaşma basıncı 681 mmHg olduğundan, yüksek rakımlı bölgelerde oda ısısında kaynar. Bu problem özel bir vaporizatör geliştirilmesi ile aşılmıştır (31).

Kaynama noktası 23,5 °C, partiyon katsayıları, kan/gaz için 0,42, yağ/gaz için 18,7'dir. Kan/gaz ayrışma katsayısının düşüklüğü indüksiyon ve ayılmanın hızlı olmasını, yağda erirliğin az olması da etkinliğinin azlığı ve minimum alveoler konsantrasyon (MAK) değerinin yüksekliğini açıklar. Minimum alveoler konsantrasyon değeri çeşitli deneklerde % 5,7-10 arasında, insanda oksijen içinde 6-7,25, % 60 azot protoksit içinde 4,0 olarak bulunmuştur. Yüksek ısıda bile sodalime ile etkileşmez. Ancak özellikle kuru baralyme ile etkileşmesi sonucu CO açığa çıkar. Hemen hemen hiç (% 0,02) metabolize olmadan akciğerlerden atılır. Serum ve idrar florür düzeyleri değişmez (32).

İlk klinik uygulama 1990'da Jones ve ark.(32) tarafından yapılmış, 1992'de ABD'de daha sonra da diğer Avrupa ülkelerinde uygulanmaya başlanmıştır.

Hızlı ve tolere edilebilir anestezi induksiyonu ve anesteziden uyanma, anestezi derinliğinin hızlı ilerlemesi, uygun kas gevşetici özellik, toksisite oluşturuıcı doz ile farmakolojik etki oluşturan konsantrasyon arasındaki aralığın geniş olması, normal dozlarda toksik etkilerin ve diğere yan etkilerinin olmaması gibi özellikleriyle klinik kullanımda giderek yaygınlaşmaya başlamıştır (33).

Desfluranın, kan ve dokudaki düşük erirliğı hızlı eliminasyonuna sebep olmaktadır. Bundan dolayı, desfluranın alveolar konsantrasyonu diğere volatil ajanlara göre daha hızlı inspire edilen konsantrasyona yaklaşma eğilimindedir, bu özellik anestezistin, anestetik düzeyini daha hassas kontrolünü sağlar. Uyanma süreleri izofluranda gözlenenin yarısı kadardır. Bu temel olarak, azot protoksitden (0,47) bile daha az olan kan/gaz oranı sabitesine bağlanır (0,42) (31).

IX.1. Organ Sistemlerine Etkileri

IX.1.1. Kardiyovasküler

Desfluranın kardiyovasküler etkileri izofluranınkine benzer. Doz artışı, sistemik vasküler dirençde azalma ile birlikte ve arter kan basıncında düşmeye yol açar. Kalp debisi 1-2 MAK'da değişmez veya çok az düşer. Kalp atım sayısı, santral venöz basınç ve pulmoner arter basıncında, düşük dozlarda, belirgin olmayan yükselmeye neden olur. Desfluran konsantrasyonunda hızlı yükselme, kalp atım sayısı, kan basıncı ve katekolamin düzeylerinde izoflurandan daha belirgin yükselmelere yol açar. Desfluran konsantrasyonunun hızla artmasına bağlı bu kardiyovasküler yanıtlar fentanil, esmolol veya klonidin ile azaltılabilir. İzoflurandan farklı olarak desfluran, koroner kan akımını arttırmaz (31).

IX.1.2. Solunum

Desfluran, tidal volümde azalmaya ve solunum sayısında artmaya neden olur. Diğere modern volatil anestetik ajanlar gibi desfluran, PaCO₂ artışına solunum yanıtını deprese eder. Keskin kokusu ve havayolu irritasyonu, desfluran induksiyonu sırasında tükürük salgısında artma, nefes tutulması, öksürük ve laringospazm ile kendini gösterir. Bundan dolayı desfluran, pediatrik induksiyonda iyi bir seçim değildir (31).

IX.1.3. Serebral

Diğer volatil anestezipler gibi beyin damarlarını direkt olarak genişletip, normotansiyon ve normokarbide, beyin kan akımını (BKA) ve kafa içi basıncını artırır. Serebral vasküler rezistansın azalmasının karşılığı oksijenin beyin metabolizma hızının belirgin derecede azalmasıdır, bu ise serebral vazokonstriksiyon yapma ve BKA artışını azaltma eğilimi yaratır. Bununla beraber serebral damarlar PaCO₂'deki değişikliklere yanıt verdiği için intraserebral basınç hiperventilasyonla düşürülebilir (31).

Beyin oksijen tüketimi desfluran anestezisi sırasında düşer. Böylece desfluranın oluşturduğu hipotansiyon (OAB= 60 mmHg) periyodları sırasında düşük perfüzyon basıncına rağmen BKA aerobik metabolizmayı devam ettirmeye yeterlidir. Elektroensefalogramdaki etkileri izoflurana benzerdir (31).

IX.1.4. Nöromuskuler

Desfluran sinir kas kavşağını deprese, kas gevşetici ajanları potansiyalize eder (32).

IX.1.5. Böbrekler, karaciğer, gastrointestinal sistem

Desfluranın bu organlar üzerine bilinen bir toksik etkisi yoktur (32).

IX.2. Biyotransformasyon ve toksisite

Desfluran insanlarda çok az metabolizmaya uğrar. Desfluran anestezisini takiben serum ve idrar inorganik flüorür düzeyleri preanestezik değerlere göre genellikle değişmez. Önemsiz derecede deri yoluyla kayıp vardır. Desfluran, kurutulmuş CO₂ absorbanları tarafından önemli derecede karbonmonoksit parçalanır. Karbon monoksit zehirlenmesinin genel anestezisi altında tanınması güçtür, fakat karboksihemoglobin varlığı, arter kanı analizleri ile saptanabilir. Kuru absorbanların çıkarılması veya kalsiyum hidroksit kullanılması karbon monoksit zehirlenmesi riskini en aza indirebilir (31).

IX.3. Kontrendikasyonları

Ciddi hipovolemi, malign hipertermi ve intrakranial hipertansiyondur (31).

IX.4. İlaç Etkileşimleri

Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini izofluranla aynı oranda potansiyalize eder. Miyokardı, adrenalinin disritmojenik etkilerine karşı duyarlı hale getirmez (31).

Desfluran anestezisinden uyanma izofluranınkinden daha hızlıdır. Ancak desfluran anestezisinden uyanma bazı hastalarda deliryumla birlikte (31).

IX.5. Desfluran anestezisi ve ajitasyon

Desfluranda, halotana göre yüksek oranda görülen ajitasyonun, daha hızlı derlenme sonucu, ağrı duyumu ile ilişkili olabileceği bildirilmiş ve inhalasyon ajanları kesilmeden yeterli analjezi sağlanan hastalarda ajitasyonu engellemenin olanaklı olduğu ileri sürülmüştür (30).

GEREC ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma; DEÜTF Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu izni alındıktan sonra, DEÜTF Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarından sağlanan ağırlıkları 276-328 g arasında değişen, 18 adet erişkin erkek Wistar-Albino tipi ratlar kullanılarak yapıldı.

Deney hayvanları, araştırma başlangıcına kadar 3 gün süreyle 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda ve 21-22 °C barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı. Ratlar standart gıda (pellet yemi) ile beslendi ve sıvı kısıtlaması uygulanmadı. Deneyden 12 saat önce ratlar aç bırakıldı, sadece su içmelerine izin verildi. Çalışma süresince deneklere, DEÜTF Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı'nın önerdiği Bakım ve Uygulama Rehberi'ne uygun davranıldı.

Vücut Ağırlığı Ölçümleri

Deneyin başlangıcında tüm ratların vücut ağırlık ölçümleri yapıldı (İlk Ölçüm) ve randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Deneklerin deneyin son günü (Hipoksi Grubu; 14. gün, MCT ve Kontrol Grubu; 28. gün) vücut ağırlıkları tekrar ölçüldü ve kaydedildi (Son Ölçüm) (Resim 2).



Resim 2. Deneklerin tartılması

Çalışma Grupları

1. Sekonder PAH oluşturulan grup: Hipoksi Grubu
2. Primer PAH oluşturulan grup: MCT Grubu
3. Kontrol Grubu

Sekonder Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Oluşturulan Grup (Hipoksi Grubu) (n:6)

Sekonder PAH oluşturmak için, kronik hipoksi uygulaması; 110 x 56 x 35 cm boyutlarındaki toplam 215 L hacminde oluşturulan cam odaya; % 10 oksijen ve % 90 azottan oluşan gaz karışımı, 2 L/dk hızında günde 23 saat süreyle ve 14 gün boyunca uygulandı (34-37, 39) (Resim 3). Günde iki kez, her biri yaklaşık 30 dakika sürecek şekilde cam oda açılarak, deneklerin kafes temizlikleri ile yem ve su takviyeleri yapıldı (35-38).



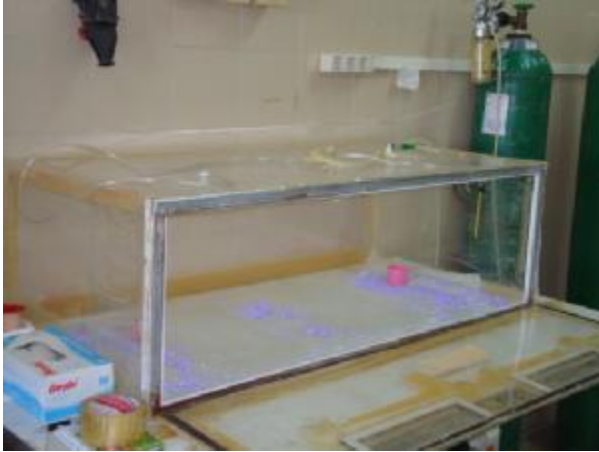
Resim 3. Özel düzenek içinde % 10 oksijen ve % 90 azot gaz karışımına maruz bırakılan deney grupları

Cam oda içindeki oksijen, karbondioksit ve azot miktarları günde 2 kez anestezi gaz monitörü (Anesthetic Gas Monitor Type 1304, Brüel&Kjaer®, Denmark) ile ölçülerek kaydedildi (35-39) (Resim 4). İç ortam oksijen oranı % 10-15 arasında ve karbondioksit oranı < % 0,2 olacak şekilde gerekli ayarlamaları yapıldı (37). Ortalama oda içi sıcaklığı 22-24 °C’de tutuldu (36, 38).



Resim 4. Deney düzeneğine bağlı halde olan anestezi gaz monitörü ile oksijen, karbondioksit ve desfluran ölçümlerinin yapılması

Cam odanın tabanına, oda havasındaki fazla karbondioksit ve nemi bağlaması amacıyla soda lime serpidi (35, 36, 38, 39). Soda lime, günlük olarak değiştirildi. Fanusun tabanına amonyak retansiyonunu önlemek amacıyla borik asit konuldu (35) (Resim 5). Ondört gün sonra denekler gerekli ölçümler tamamlandıktan sonra sakrifiye edildi.



A



B

Resim 5. Deney düzeneği (fanus) içinde soda lime granüllerinin kullanılması (A: Fanus tabanına serpilmiş olan soda lime granüllerinin görünümü; B: Soda lime granüllerinin iç ortam havasındaki karbondioksit moleküllerini bağladıktan sonra renginin beyazdan açık mora dönüşmesi)

Primer Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Oluşturulan Grup (MCT Grubu) (n:6)

Primer PAH oluşturmak için; aşağıda anlatılan yöntem ile hazırlanan monokrotalin (MCT), deneklere 60 mg/kg intraperitoneal (i.p) olarak enjekte edildi (Resim 6). Bu modelde maksimum pulmoner hipertansiyonun 4. haftada geliştiği bilindiğinden (40) çalışmamızda da monokrotalin yapılan denekler kafeslerine alınarak oda havasında 4 hafta izlendi. Bu sürenin sonunda denekler gerekli ölçümler yapıldıktan sonra sakrifiye edildi.

İlacın Hazırlanması

Monokrotalin, dulbecco fosfat-buffer solüsyonu (D-PBS) içinde çözünür. Bu solüsyon; 400 mg MCT, 6 mL D-PBS, 0.45 mL 5 N HCl (çözücü olarak) ve 0.12 mL NaOH (pH nötralizasyonu amacıyla) ile karıştırıldı ve 60 mg/mL olacak şekilde hazırlandı (40).



Resim 6. Denekler tartıldıktan sonra kilo başına almaları gereken MCT dozunun i.p. olarak uygulanması

Kontrol Grubu (n:6)

Standart laboratuvar şartlarında barınan ve oda havasını soluyan ratlar 28. günde gerekli ölçümler yapıldıktan sonra sakrifiye edilmişlerdir.

Anestezi ve Monitörizasyon

Deneklere 28. günde spontan solunumları korunarak 35 mg/kg ketamin (Ketalar, Pfizer İlaçları Ltd. Şti., Ortaköy, İstanbul) ve 5 mg/kg ksilazinin (Basilazin, Bavet İlaç Sanayi ve Tic. AŞ, Kartal, İstanbul, Türkiye) intraperitoneal uygulanması ile anestezi uygulandı. Kuyruk veninden 22 G kanül ile intravenöz yol açıldı ve damar yolu açık kalacak şekilde % 0,9 NaCl bağlandı. Spontan solunumları korunan deneklere, cerrahi trakeostomi açıldı ve trakea içine 16 G kanül yerleştirildi. Kas gevşetici rokuronyum 0,6 mg/kg intravenöz verilerek mekanik ventilatöre (Rodent Ventilatör, Litchfield, ABD) bağlandı ve denekler pik basıncı: 10 ± 2 cmH₂O, SS: 70 ± 4 /dk, FiO₂:1,0 olacak şekilde solutulmaya başlandı (Resim 7). Sol a.carotis internadan 24 G kanül ile kanülasyon yapıldı ve sistemik arter basıncı, basınç transdüseri (Pressure Monitoring Set, Bıçakçılar Tıbbi Cihazlar San. ve Tic. AŞ., İstanbul, Türkiye) kullanılarak PETAŞ KMA 250 (Profesyonel Elektronik Sanayi Tic. Aş., Emek, Ankara) cihazı ile monitörize edildi. Ayrıca sağ v.jugularis eksternadan sağ ventrikül kateterizasyonu (5F, Certofix® Trio Paed S 513, Braun Melsungen, Germany) (51) yapıldı. Çalışma boyunca ratların normotermik (37 °C) olması için, çalışma ortamının sıcaklığı ısıtıcı bir lamba ile korundu (Resim 7).



Resim 7. Deneklerde hemodinamik monitorizasyon ve mekanik ventilasyon

Desfluran Uygulaması

Bazal ölçümleri alındıktan sonra deneklere desfluran vaporizatör (Desflurane Tec 6 Vaporizer, Abbott Lab, Almanya) ile % 100 oksijen içinde % 5,7 (41) konsantrasyonda desfluran (Desflurane, Eczacıbaşı-Baxter İstanbul, Türkiye) uygulandı. Gaz karışımının ve anestezi derinliğinin monitorizasyonu, ortak giriş hattına bağlanan anestezi gaz monitörü (Anesthesia Gas Monitoring 1304, Brüel&Kjaer, Denmark) ile izlendi ve sabit tutuldu. Denekler 30 dk süreyle, end tidal desfluran % 5,7 (1 MAK) olacak şekilde solutuldu.

Ölçümler

Deneklerin, kalp atım hızı, sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), solunum sayısı, pik basıncı, sağ ventrikül ortalama basıncı ölçümleri tüm monitörizasyon işlemleri bitirdikten 30 dk sonra bazal, desfluran uygulamasının 5. ve 30. dk.larında yapıldı ve kaydedildi. (Ratların pulmoner arterinin küçük

olması, teknik yetersizlikler nedeniyle ratların pulmoner arter basıncını sağ ventriküle kateter yerleştirerek ölçtük. Pulmoner arter diyastolik basıncı sağ ventrikül basıncını yaklaşık olarak gösterebilir.) (52,53)

Sakrifikasyon:

Tüm ölçümler tamamlandıktan sonra tüm gruplardaki denekler anestezi altında sakrifiye edildi.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizde *Statistical Package of Social Sciences 15 (SPSS 15.0, USA)* programının 15.0 versiyonu kullanıldı, sonuçlar ortalama \pm standart sapma (ort \pm SS) biçiminde verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda *Kruskal-Wallis* ve *Mann-Whitney U* testleri kullanıldı. Sağ ventrikül basınçlarının grup içi karşılaştırılmasında *Friedman* testi kullanıldı. $P < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Vücut Ağırlığı Ölçümleri

Deneklerin ilk vücut ağırlığı ölçüm ortalama değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Son vücut ağırlık ölçüm ortalama değerleri açısından Kontrol Grubu ile MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında; MCT Grubu ve Hipoksi Grubu son vücut ağırlık ölçüm ortalama değerleri anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla $p=0,01$; $p=0,009$). MCT Grubu ve Hipoksi Grubu son vücut ağırlık ölçüm ortalama değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 3. Deneklerin Ortalama Vücut Ağırlık Ölçümleri (g)

| | İlk ölçüm | Son ölçüm |
|----------------------|------------------|------------------|
| Kontrol Grubu | 301±24 | 304±24 |
| MCT Grubu | 288±15 | 276±9* |
| Hipoksi Grubu | 308±10 | 269±10* |

*Kontrol Grubu ile MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında $p<0,05$

Hemodinamik Veriler

Kalp Atım Hızı

Deneklerin bazal kalp atım hızı ortalama değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,314$).

Deneklerin desfluran 5. dk kalp atım hızı ortalama değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,20$).

Deneklerin desfluran 30. dk kalp atım hızı ortalama değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,142$)

Tablo 4. Grupların Ortalama Kalp Atım Hızı Değerleri (vuru/dk)

| | Kontrol Grubu | MCT Grubu | Hipoksi Grubu |
|-------------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| Bazal | 202±26 | 192±29 | 214±24 |
| Desfluran 5. dk | 208±16 | 198±38 | 228±39 |
| Desfluran 30. dk | 218±22 | 180±35 | 218±46 |

Sistolik Arter Basıncı (SAB)

Bazal sistolik arter basıncı (SAB) ortalama değerleri açısından; Kontrol Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,93$); Hipoksi Grubu ile Kontrol Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında; Hipoksi Grubu bazal SAB ortalama değerleri anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,002$)

Desfluran 5. dk SAB ortalama değerleri açısından; MCT Grubu ile Kontrol Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında; MCT Grubu desfluran 5. dk SAB ortalama değerleri anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,004$). Kontrol Grubu ile Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında; Kontrol Grubu desfluran 5. dk SAB ortalama değerleri anlamlı yüksek bulundu ($p=0,002$).

Desfluran 30. dk SAB ortalama değerleri açısından; Kontrol Grubu ile MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmazken (sırasıyla $p=0,06$; $p=0,394$), MCT Grubu ile Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında; MCT Grubu desfluran 30. dk SAB ortalama değerleri anlamlı yüksek saptandı ($p=0,002$).

Tablo 5. Grupların Sistolik Arter Basıncı Ortalama Değerleri (mmHg)

| | Kontrol Grubu | MCT Grubu | Hipoksi Grubu |
|-------------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| Bazal | 104±12 | 101±6 | 77±8 [#] |
| Desfluran 5. dk | 86±6 ^ψ | 98,±5 ^α | 71±7 |
| Desfluran 30. dk | 82±14 | 96 ±3 [§] | 73±9 |

[#]Hipoksi Grubu ile Kontrol Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında $p<0,05$

^αMCT Grubu ile Kontrol Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında $p<0,05$

^ψKontrol Grubu ile Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında $p<0,05$

[§]MCT Grubu ile Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında $p<0,05$

Diyastolik Arter Basıncı (DAB)

Bazal diyastolik arter basıncı (DAB) ortalama değerleri açısından; Kontrol Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,937$); Hipoksi Grubu ile Kontrol Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında, Hipoksi Grubu bazal DAB ortalama değerleri anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,002$).

Desfluran 5. dk DAB ortalama değerleri açısından: MCT Grubu ile Kontrol Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında; MCT Grubu desfluran 5. dk DAB ortalama değerleri anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,002$). Kontrol Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,18$).

Desfluran 30. dk DAB ortalama değerleri açısından: Kontrol Grubu ile MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,065$; $p=0,48$). MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında MCT Grubu desfluran 30. dk DAB ortalama değerleri anlamlı yüksek saptandı ($p=0,002$).

Tablo 6. Grupların Diyastolik Arter Basıncı Ortalama Değerleri (mmHg)

| | Kontrol Grubu | MCT Grubu | Hipoksi Grubu |
|-------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| Bazal | 81±11 | 80±7 | 56±4 [#] |
| Desfluran 5. dk | 62±10 | 79±4 ^α | 53±6 |
| Desfluran 30. dk | 60±18 | 73±6 [§] | 51±7 |

[#]Hipoksi Grubu ile Kontrol Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında $p<0,05$

^αMCT Grubu ile Kontrol Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında $p<0,05$

[§]MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında $p<0,05$

Ortalama Arter Basıncı (OAB)

Bazal ortalama arter basıncı (OAB) ortalama değerleri açısından; Kontrol Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmazken ($p=1$); Hipoksi Grubu ile Kontrol Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında, Hipoksi Grubu bazal OAB ortalama değerleri anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,002$).

Desfluran 5. dk OAB ortalama değerleri açısından: MCT Grubu ile Kontrol Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında; MCT Grubu desfluran 5. dk DAB ortalama değerleri anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,026$; $p=0,002$). Kontrol Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında; Hipoksi Grubu desfluran 5. dk OAB ortalama değerleri anlamlı düşük saptandı ($p=0,04$).

Desfluran OAB 30. dk ortalama değerleri açısından; Kontrol Grubu ile MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,065$; $p=0,48$). MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında; Hipoksi Grubu desfluran 30. dk OAB ortalama değerleri anlamlı düşük saptandı ($p=0,002$).

Tablo 7. Grupların Ortalama Arter Basıncı Ortalama Değerleri (mmHg)

| | Kontrol Grubu | MCT Grubu | Hipoksi Grubu |
|------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| Bazal | 88±11 | 87±6 | 62±5 [#] |
| Desfluran 5. dk | 73±11 | 86±4 ^α | 59±6 ^ψ |
| Desfluran 30.dk | 67±17 | 81±5 | 58±8 [§] |

[#]Hipoksi Grubu ile Kontrol Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında $p<0,05$

^αMCT Grubu ile Kontrol Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında $p<0,05$

^ψKontrol Grubu ile Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında $p<0,05$

[§]MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında $p<0,05$

Sağ Ventrikül Ortalama Basıncı

Bazal sağ ventrikül ortalama basıncı değerleri; Kontrol Grubu ile MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında; MCT Grubu ve Hipoksi Grubu bazal sağ ventrikül ortalama basıncı değerleri anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,002$). MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,39$).

Desfluran 5. dk sağ ventrikül ortalama basıncı değerleri açısından Kontrol Grubu ile MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında; MCT Grubu ve Hipoksi Grubu desfluran 5. dk sağ ventrikül ortalama basıncı değerleri anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,002$). MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,24$).

Desfluran 30. dk sağ ventrikül ortalama basıncı değerleri açısından Kontrol Grubu ile MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında; MCT Grubu ve Hipoksi Grubu desfluran 30. dk sağ ventrikül ortalama basıncı değerleri anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,002$). MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,39$).

Kontrol Grubu, MCT Grubu ve Hipoksi Grubu sağ ventrikül ortalama basıncı değerleri grup içi karşılaştırmalarda bazal değerler, desfluran 5. dk ve desfluran 30. dk değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 8. Grupların Sağ Ventrikül Ortalama Basıncı Ortalama Değerleri (mmHg)

| | Kontrol Grubu | MCT Grubu | Hipoksi Grubu |
|-------------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| Bazal | 23±2 | 34±3* | 35±3* |
| Desfluran 5. dk | 21±2 | 33±2* | 35±2* |
| Desfluran 30. dk | 21±3 | 33±2* | 34±1* |

*Kontrol Grubu ile MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında $p<0,05$

Solunum Sistemi Verileri

Pik hava yolu basıncı (cmH₂O)

Bazal pik hava yolu değerleri açısından Kontrol Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmazken (p=0,69); Kontrol Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında Hipoksi Grubu bazal pik hava yolu değerleri anlamlı yüksek bulundu (p=0,04). Hipoksi Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında MCT Grubu bazal pik hava yolu değerleri anlamlı düşük saptandı (p=0,009).

Desfluran 5. dk pik hava yolu değerleri açısından Kontrol Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmazken (p=0,93); Kontrol Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında Hipoksi Grubu desfluran 5. dk pik hava yolu değerleri anlamlı yüksek bulundu (p=0,041). Hipoksi Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında MCT Grubu desfluran 5. dk pik hava yolu değerleri anlamlı düşük saptandı (p=0,009).

Desfluran 30. dk pik hava yolu değerleri açısından Kontrol Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmazken (p=0,69); Kontrol Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında Hipoksi Grubu desfluran 30. dk pik hava yolu değerleri anlamlı yüksek bulundu (p=0,009). Hipoksi Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında MCT Grubu desfluran 30. dk pik hava yolu değerleri anlamlı düşük saptandı (p=0,015).

Tablo 9. Grupların Pik Havayolu Ortalama Basınç Değerleri (cmH₂O)

| | Kontrol Grubu | MCT Grubu | Hipoksi Grubu |
|-------------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|
| Bazal | 9,75±1,20 | 9,45±0,91 [§] | 11,28±0,85 ^y |
| Desfluran 5. dk | 9,66±1,27 | 9,68±0,71 [§] | 11,30±0,83 ^y |
| Desfluran 30. dk | 9,68±1,14 | 10,11±0,49 [§] | 11,43±0,68 ^y |

^yKontrol Grubu ile Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında p<0,05

[§]MCT Grubu ve Hipoksi Grubu karşılaştırıldığında p<0,05

TARTIŞMA

Bu deneysel çalışmada pulmoner hipertansiyon oluşturulan ratlarda desfluranın sağ ventrikül ortalama basıncı üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışmada elde edilmiş olan sonuçların uygun olarak yorumlanabilmesi için öncelikle, deney düzeneği ve çalışmada kullanılan çeşitli tekniklerin literatürdeki diğer benzer deney düzenekleriyle karşılaştırmasının yapılması uygun olacaktır.

Çalışmada kullanılan kronik hipoksiye ikincil PAH geliştirme yöntemi pek çok çalışmada kullanılmakta olan bir yöntemdir. Kronik hipoksi ve türevi uygulamaların PAH modellemesinde en sık kullanılan yöntemlerden biri olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmektedir (22, 27).

Oldukça sık kullanılan bir yöntem olmasına rağmen literatürde çeşitli kronik hipoksi uygulamaları mevcuttur. Laboratuvar koşulları göz önüne alınarak bu çalışmada normobarik hipoksi modeli tercih edilmiştir (36, 37).

Kronik hipoksi modellerinin uygulama süreleri açısından da farklılıklar mevcuttur. Literatürde 1 hafta ila 6 hafta arasında kronik hipoksi maruziyet süreleri bulunmaktadır (34, 35, 37-39, 42- 44).

Tarasevicene ve ark.nın (42) yapmış oldukları bir çalışmada kronik hipoksiye ikincil PAH hayvan modelinde PAH'ın birinci haftadan itibaren oluşmaya başladığı ve birinci ve ikinci haftalardaki basınç değerlerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Kronik hipoksi modelinde pulmoner arter basınçlarının üçüncü haftada en yüksek değerine ulaştığı da yine bu çalışmada gösterilmiştir.

Adnot ve ark.nın (38) yaptığı bir diğer çalışmada da yine PAH modelinin gelişebilmesi için 1-3 haftalık kronik hipoksi maruziyet sürelerinin yeterli olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmalar ışığında, bizim çalışmamızda da iki haftalık kronik hipoksi maruziyet süresinin, PAH modelinin gelişebilmesinde yeterli olacağı kabul edildi.

Literatürde deney düzenekleriyle ilgili bazı farklılıklar vardır. Örneğin çalışmalarda kullanılan fanusların boyutlarının belirgin farklılıklar gösterebileceği belirtilmiştir (35, 36, 38, 39, 44). Christou ve ark.ları (35) 58,42x40,64x27,94 cm³; 66 L hacminde, Partovian ve ark.ları (36) 500 L hacminde, Adnot ve ark.ları (38) 500 L hacminde, Yuyama ve ark.ları (39) 60 L hacminde, Nakamoto ve ark.ları (44) 70x40x35 cm³; 98 L hacminde fanuslar kullanmışlardır. Bizim çalışmamızda 215 L hacmindeki özel yapım fanus kullanılmıştır.

Fanus içi ısı, nem ve metabolit dengesinin sağlanması amacıyla da çok çeşitli uygulamalar mevcuttur. Karbondioksit retansiyonunun önlenmesi amacıyla fanus içine soda lime yerleştirilmesi (35, 39); fazla nemin uzaklaştırılması amacıyla ventilasyon havasının soğutulması (39) veya fanus içine *Drierite* granülleri (35) veya kalsiyum klorür konulması (44), amonyak retansiyonunun önlenmesi amacıyla borik asit kullanılması (35) bu yöntemlerden bazılarıdır. Çalışmamızda karbondioksit retansiyonunu önlemek için soda lime granülleri ve amonyak retansiyonunu önlemek için borikasit kullanılmıştır. Böylece, iç ortam gaz ölümlerinde karbondioksit oranı <0.02 düzeyinde tutulabilmiştir.

Çalışmamızda hipoksi ve MCT uygulanan hayvanlarda belirgin kilo kaybı olduğu gözlemlenmiştir. Kontrol Grubu ile MCT Grubu ve Hipoksi Grubu son vücut ağrlık ölümü ortalama değerleri açısından karşılaştırıldığında MCT Grubu ve Hipoksi Grubunun son vücut ağrlık ölümü ortalama değerleri anlamlı düşük bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu farkın; PAH gelişmesine ikincil solunum sıkıntısı ve genel durum bozukluğuna bağlı oral alımda azalma, dehidratasyon ve bazal metabolizmadaki artıştan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Literatürdeki benzer çalışmalarda da hipoksik gruplarda kontrol gruplarına göre kilo kaybı olduğu bildirilmiştir (39, 43)

Xu ve ark.nın (45) yaptığı in vitro bir çalışmada, idiopatik PAH'lı hastalardan ve kontrol grubu olarak da normal bireylerden pulmoner arter endotel hücreleri alınmış ve bu hücrelerin glikoz metabolizmaları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, PAH'lı hastaların endotel hücrelerinin enerji gereksinimlerinin kontrol grubunkilere göre 3 kat arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçların hayvan endotel hücrelerinde de benzerlik gösterebileceği varsayıldığında; PAH gelişmiş olan hayvanların buna ikincil kilo vermelerinin bir nedeninin de bu olduğu yorumu yapılabilir.

Ratların normal pulmoner arter sistolik basıncı 20-40 mmHg, pulmoner arter ortalama basıncı 10-20 mmHg, pulmoner arter diyastolik basıncı 5-10 mmHg'dır (54).

Taraseviciene SL ve ark.larının (42) yapmış oldukları bir çalışmada SU 5416 ile birlikte kronik hipoksi uygulanmış olan ratlarda üç hafta sonunda, kontrol grubunda $18,3 \pm 0,3$ mmHg olan pulmoner arter basınçlarının (PAB) $32,3 \pm 2,1$ mmHg'ya yükseldiği gösterilmiştir.

Benzer şekilde; Partovian ve ark.'nın (34) yapmış oldukları başka bir çalışmada kronik hipoksi uygulanmış olan ratlarda PAB'larının kontrol grubunda ortalama 17 mmHg iken deney gruplarında 30 mmHg'ya yükseldiği gösterilmiştir. Partovian ve ark.'nın (36) diğer bir çalışmasında ise kronik hipoksik ratların PAB'ları ortalama 28 mmHg civarında iken kontrol

gruplarının PAB'lerinin 18 mmHg, MCT uygulanan gruptaki ratların PAB'lerinin 49 mmHg düzeyinde olduğu gösterilmiştir. Kontrol grubu ratlarla karşılaştırıldığında MCT uygulanan veya 30 gün boyunca hipoksiye maruz kalan ratların pulmoner arter basıncında ($p<0.05$) ve sağ ventrikül ağırlığında ($p<0.01$) anlamlı artış görülmüştür. Kalp atım hızı ve sistemik arter basıncı; kronik hipoksik ratlar ve kontrol grubu ratlarda benzerken, sistemik arter basıncının MCT uygulanan ratlarda daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0.01$) (36). Bizim çalışmamızda bazal sistolik arter basıncı ortalama değerleri açısından; Kontrol Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,93$); Hipoksi Grubu ile Kontrol Grubu ve MCT Grubu karşılaştırıldığında; Hipoksi Grubu bazal SAB ortalama değerleri anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,002$). Ayrıca çalışmamızda deneklerin bazal, desfluran uygulamasından 5 ve 30 dk sonrasında kalp atım hızı ortalama değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,314$; $p=0,20$; $p=0,142$). Pulmoner vasküler direnç artışına bağlı olarak kardiyak outputun düşmesi sonucunda sistolik arter basıncında düşme olduğunu düşünüyoruz. Hipoksi grubundaki sistolik arter basıncı düşüşünün fazla olmasının nedeninin ise pulmoner vasküler rezistansın MCT ile oluşturulan pulmoner vasküler rezistans artışından daha fazla olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Klein ve ark.nın (47) yaptığı bir çalışmada ise MCT modeli oluşturulmuş olan hayvanlarda, sağ ventrikül sistolik basıncı $82,9\pm 6,0$ mmHg iken kontrol gruplarında $27,0\pm 0,5$ mmHg; ayrıca sağ ventrikül diyastol sonu basınçları da deney grubu için $7,7\pm 1,3$ mmHg ve kontrol grubu için $2,0\pm 0,2$ mmHg olarak ölçülmüştür. Bu çalışmalara ek olarak, literatürde kronik hipoksi PAH modellerinde hipoksi uygulanan grupların sağ kalp basınç değerlerinin normoksik gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (16, 37, 39, 46).

Çalışmamızda yapılan hemodinamik ölçümlerde; hipoksik grubun ve MCT uygulanan grubun sağ ventrikül ortalama basınçları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Hipoksi Grubu: 35 ± 3 mmHg, MCT Grubu: 34 ± 3 mmHg, kontrol grubu 23 ± 2 mmHg; $p< 0,05$). Literatürdeki diğer PAH ölçümleriyle karşılaştırıldığında bu veriler; kronik hipoksiye ikincil PAH modelinin çalışmamızda başarılı bir şekilde oluşturulduğu lehine değerlendirilebilir.

Laudi ve ark.'nın (37) yaptığı bir çalışmada enjeksiyondan 28 gün sonra, MCT grubunda ve kronik hipoksi grubunda sağ ventrikül sistolik basıncında kontrol grubuna göre

anlamli artiş olduğu görülmüştür (kontrol grubu 25,0±1,7 mmHg, MCT grubu 62,5±4,4 mmHg ve kronik hipoksi grubu 62,2±4,1 mmHg, p<0,001).

Kontrol Grubu, MCT Grubu ve Hipoksi Grubu sağ ventrikül ortalama basıncı değerleri grup içi karşılaştırıldığında bazal değerler, desfluran 5. dk ve desfluran 30. dk değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır

Bjertnaes (48) çalışmasında, inhalasyon anesteziğlerinin (dietyl eter, metoksifluran, halotan) izole rat akciğerlerinde hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu azalttığını göstermiştir.

Ewalenko ve ark.(49) embolik pulmoner hipertansiyon oluşturdıkları köpek modelinde, sağ ventrikül fonksiyonları ile pulmoner vasküler sistem arasındaki etkileşimi, izofluran (% 1,4 end-tidal) ve propofol (18 mg/kg/saat) anestezisi uygulayarak karşılaştırmışlar. İzofluranın miyokard kontraktilesinde ve pulmoner vasküler tonusta azalmaya neden olurken propofol uygulamasında bu etkilerin gözlenmediği belirtilmiştir (49).

Malan ve ark.(50) sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada, sevofluranın, ortalama PAB'ta izofluranın oluşturduğundan daha fazla azalmaya neden olduğu, diğer kardiyovasküler parametrelerde (kalp atım hızı) değişiklik oluşmadığı belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda %5,7 konsantrasyonda (1 MAK) Desfluran uygulanmasının pulmoner hipertansiyon oluşturulmuş ratlarda sağ ventrikül ortalama basıncı üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, pulmoner hipertansiyon oluşturulmuş erişkin ratlarda desfluranın sağ ventrikül basıncı üzerine etkisi araştırılmıştır. Primer PAH oluşturmak için; deneklere 60 mg/kg MCT i.p olarak enjekte edildi ve 28 gün beklendi. Sekonder PAH oluşturmak için; deneklere bir cam fanus içinde % 10 oksijen ve % 90 azottan oluşan gaz karışımı, 2 L/dk'da günde 23 saat süreyle ve 14 gün boyunca uygulandı (kronik hipoksi uygulaması).

Bu çalışmada yukarıda söz edilen yöntemler ile primer ve sekonder pulmoner hipertansiyon oluşturulmuş ratlarda % 5,7 konsantrasyonda (1 MAK) desfluran uygulanmasının sağ ventrikül basıncı üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varıldı. Bu konuyla ilgili yapılmış yeterli çalışma yoktur. Konuyla ilgili yeterli bilgilerin edinilmesi için daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Legler Dwight C. Uncommon Diseases and Cardiac Anesthesia. In: Kaplan J.A. (ed). Cardiac Anesthesia 2 nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1987,785-831.
2. Yee Wei Teo and Dona L. Greenhalgh Update on anaesthetic approach to pulmonary hypertension Eur J Anaesthesiol. 2010;27:317-323.
3. Urschel JD, Myerowitz PD. Catheter-induced pulmonary artery rupture in the setting of cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 1993;56:585-9.
4. Kopman EA. Hemoptysis associated with the use of a flow directed catheter. Anest Analg. 1979;58:153-4.
5. Palmar MJ. Leads for the treatment of pulmonary hypertension. Expert Opin. Ther. Pat. 2009 May;19(5):575-92.
6. Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC, Long CS ve ark. Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure. Circulation 2009 Nov. 17;120(20):1951-60.
7. Vinasco LM, Maitland GM, Maitland ML, Desai AA ve ark. Genomic assessment of a multikinase inhibitor, sorafenib, in a rodent model of pulmonary hypertension. Physiol. Genomics. 2008 Apr 22;33(2):278-91.
8. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M ve ark. Pulmonary arterial hypertension in France. Am J respir Crit Care Med. 2006 May 1;173(9):1023-30.
9. Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. J Mol Cell Cardiol. 2008 Jan; 44(1):14-30.
10. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Fourth edition, 2005; Volume 2:1465-1474.
11. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. J Clin Invest. 2008 Jul; 118(7):2372-9.
12. Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2009 Nov 5;361(19): 864-71.
13. Said SI. Mediators and modulators of pulmonary arterial hypertension. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006 Oct;291(4):L547-58.
14. Yildiz P. Molecular mechanisms of pulmonary hypertension. Clin Chim Acta. 2009 May; 403(1-2):9-16.

15. Oka M, Homma N, Stewart LT, Morris KG ve ark. Rho kinase-mediated vasoconstriction is important in severe occlusive pulmonary arterial hypertension in rats. *Circ Res.* 2007 Mar 30;100(6): 923-9.
16. Stewart LT, Nicolls MR, Kraskauskas D, Scerbavicius R ve ark. Absence of T cells confers increased pulmonary arterial hypertension and vascular remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jun 15;175(12):1280-9.
17. Austin ED, Loyd JE. Genetics and mediators in pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med.* 2007 Mar;28(1):43-57.
18. Sakao S, Tatsumi K, Voelkel NF. Reversible or irreversible remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol.* [Epub ahead of print]
19. Nishimura T, Vaszar LT, Faul JL, Zhao G ve ark. Simvastatin rescues rats from fatal pulmonary hypertension by inducing apoptosis of neointimal smooth muscle cells. *Circulation.* 2003 Sep 30;108(13):1640-5.
20. Durrington HJ, Morrell NW. What we know and what we would like to know about genetics and pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl.* 2009 Mar;(161):11-6.
21. Sztrymf B, Yaici A, Girerd B, Humbert M. Genes and pulmonary arterial hypertension. *Respiration.* 2007;74(2):123-32.
22. Umar S, Steendijk P, Ypey DL, Atsma DE ve ark. Novel approaches to treat experimental pulmonary arterial hypertension: A review. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:702836.
23. Bautet K, Montani D, Jaïs X, Yaici A ve ark. Therapeutic advances in respiratory disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2008 Aug;2(4):249-65.
24. Rhodes CJ, Davidson A, Gibbs JS, Wharton J ve ark. Therapeutic targets in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther.* 2009 Jan;121(1):69-88.
25. Olsson KM, Hoeper MM. Novel approaches to the pharmacotherapy of pulmonary arterial hypertension. *Drug Discov Today.* 2009 Mar;14(5-6):284-90.
26. Bauer NR, Moore TM, McMurtry IF. Rodent models of PAH: are we there yet? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007 Sep;293(3):L580-2.
27. Stenmark KR, Meyrick B, Galie N, Mooi WJ ve ark. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009 Dec;297(6):L1013-32.

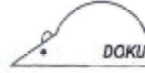
28. Zielinski J. Effects of intermittent hypoxia on pulmonary haemodynamics: animal versus studies in humans. *Eur Respir J.* 2005 Jan;25(1):173-80.
29. Wilson DW, Segall HJ, Pan LC, Lame MW ve ark. Mechanisms and pathology of monocrotaline pulmonary toxicity. *Critical Reviews in Toxicology.* 1992 22(5/6):307-325.
30. Erhan ÖL. İnhalasyon anesteziikleri ve uygulamaları. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı'da Tüzüner F (ed),1. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2010:157-179.*
31. Cuhruk H. İnhalasyon anesteziikleri. *Klinik Anesteziyoloji'de Tulunay M (ed) 3.baskı, Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004:144-145.*
32. İnhalasyon anesteziikleri. *Klinik Anestezi'de. Kayhan Z (ed), 3. baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 2004:84-97.*
33. Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Prac Res Clin Anaesth.* 2005;19(3):331-48.
34. Partovian C, Adnot S, Raffestin B, Louzier V ve ark. Adenovirus-mediated lung vascular endothelial growth factor overexpression protects against hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000 Dec;23(6):762-71.
35. Christou H, Yoshida A, Arthur V, Morita T ve ark. Increased vascular endothelial growth factor production in the lungs of rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998 Jun;18(6):768-76.
36. Partovian C, Adnot S, Eddahibi S, Teiger E ve ark. Heart and lung VEGF mRNA expression in rats with monocrotaline- or hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol.* 1998 Dec;275(6Pt2):H1948-56.
37. Laudi S, Steudel W, Jonscher K, Schöning W ve ark. Comparison of lung proteome profiles in two rodent models of pulmonary arterial hypertension. *Proteomics.* 2007 Jul;7(14):2469-78.
38. Adnot S, Raffestin B, Eddahibi S, Braquet P ve ark. Loss of endothelium-dependent relaxant activity in the pulmonary circulation of rats exposed to chronic hypoxia. *J Clin Invest.* 1991 Jan;87:155-62.
39. Yuyama H, Fujimori A, Sanagi M, Koakutsu A ve ark. A novel and selective endothelin ETa receptor antagonist YM598 prevents the development of chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in rats. *Vascul Pharmacol.* 2005 Jun;43(1):40-6.

40. Jones JE, Mendes L, Rudd MA, Russo G ve ark. Serial noninvasive assessment of progressive pulmonary hypertension in a rat model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Jul;283(1):H 364-71.
41. Eger EI II, Johnson BH. MAC of I-653 in rats, including a test of the effect of body temperature and anesthetic duration. *Anesth Analg*. 1987;66:974-6.
42. Stewart LT, Kasahara Y, Alger L, Hirth P ve ark. Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension. *FASEB J*. 2001 Feb;15(2):427-38.
43. Meyrick B, Reid L. Hypoxia-induced structural changes in the media and adventitia of the rat hilar pulmonary artery and their regression. *Am J Pathol*. 1980 Jul;100(1):151-78.
44. Nakamoto T, Harasawa H, Akimoto K, Hirata H ve ark. Effects of olmesartan medoxomil as an angiotensin II-receptor blocker in chronic hypoxic rats. *Eur J Pharmacol*. 2005 Dec 28;528 (1-3):43-51.
45. Xu W, Koeck T, Lara AR, Neumann D ve ark. Alterations of cellular bioenergetics in pulmonary artery endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 Jan 23;104(4):1342-7.
46. Azoulay E, Eddahibi S, Marcos E, Levame M ve ark. Granulocyte colony-stimulating factor enhances alpha-naphthylthiourea-induced pulmonary hypertension. *J Appl Physiol*. 2003 May;94(5):2027-33.
47. Klein M, Schermuly RT, Ellinghaus P, Milting H ve ark. Combined tyrosine and serine/threonine kinase inhibition by sorafenib prevents progression of experimental pulmonary hypertension and myocardial remodeling. *Circulation*. 2008 Nov 11;118(20):2081-90.
48. Bjertnaes LJ. Hypoxia-induced vasoconstriction in isolated perfused lungs exposed to injectable or inhalation anesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1977;21:133-147.
49. Ewalenko P, Brimiouille S, Delcroix M, Lejeune P ve ark. Comparison of the effects of isoflurane with those of propofol on pulmonary vascular impedance in experimental embolic pulmonary hypertension. *Br J Anaesth*. 1997;79: 625-630.
50. Malan TP, Dinardo JA, Isner RJ, Frink EJ ve ark. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology*. 1995;83: 918-928.
51. Deten A, Millar H, Zimmer H.G. Catheterization of pulmonary artery in rats with an ultraminiature catheter pressure transducer. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285: H2212-17.

52. Ohlsson A, Bennet T, Nortlander R, Ryden J ve ark. Monitoring of pulmonary arterial diastolic pressure through a right ventricular pressure transducer. *J Card Fail.* 1995 Mar;1(2):161-8.
53. Dellegrottaglie S, Sanz J, Poon M, Viles-Gonzales JF ve ark. Pulmonary hypertension: accuracy of detection with left ventricular septal-to-free wall curvature ratio measured at cardiac MR. *Radiology.* 2007 Apr;243(1):63-9.
54. Mason DE, Brown MJ. Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. In: Kohn DF, Wixson SK, White WJ, Benson GJ (ed). *Monitoring of Anesthesia.* California: Horcoarl Science and Technology Company; 1997,73-81.

EKLER:

**EK 1. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Onayı**



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

35340, Inciraltı, İzmir-232 4122234
http://deu.edu.tr/idenyetik/

Toplantı No : 02/12/2010
Toplantı Tarihi : 14 Haziran 2010

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

33/2010 Protokol No'lu; Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı Doktorlarından Dr.Müge ADANALI'nın yürütücüsü olduğu "**Pulmoner hipertansiyon oluşturulmuş ratlarda desfluran'ın etkisinin araştırılması**" isimli projede;

- Araştırmacı görevlerinin tanımlarının yapılması ve yeni başvuru formunun doldurularak gönderilmesi gerekmektedir
- Projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik
Kurul Başkanı
(Araştırmacı)

Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı
(Araştırmacı)

Prof.Dr.Alper SOYLU
Üye

Prof.Dr.Ayşe GELAL
Üye

Prof.Dr.Sejman SÖKMEN
Üye

Prof.Dr.O.Nejat SARIOSMANOĞLU
Üye (top.katılmadı)

Doç.Dr.Turna İLKNUR
Üye (top.katılmadı)

Doç.Dr.H.Alper BAĞRIYANIK
Üye

Doç.Dr.Abdullah KUMRAL
Üye(top.katılmadı)

Doç.Dr.A.Hüseyin BASKIN
Üye (top.katılmadı)

Doç.Dr.Tonay İNCEBOZ
Üye(top.katılmadı)

Vtr.Hekim Adnan SERPEN
Üye

Ayşe Nur BALİN
Üye

Doç.Dr.Şermin GENÇ
Üye

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.

EK 2. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onayı



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

35340, İnciraltı, İzmir-232 4122234
<http://deu.edu.tr/ideyetik/>

Toplantı No : 01/13/2010
Toplantı Tarihi : 02 Temmuz 2010

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

33/2010 Protokol No'lu; Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı Doktorlarından Dr.Müge ADANALI'nın yürütücüsü olduğu "**Pulmoner hipertansiyon oluşturulmuş ratlarda desfluran'ın etkisinin araştırılması**" isimli projede gönderilen belgeler incelenerek bilgi edinilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik
Kurul Başkanı
(Araştırmacı)

Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı
(Araştırmacı)

Prof.Dr.Alper SOYLU
Üye(top.katılmadı)

Prof.Dr.Ayşe GELAL
Üye (top.katılmadı)

Prof.Dr.Selman SÖKMEN
Üye (top.katılmadı)

Prof.Dr.O.Nejat SARIOSMANOĞLU
Üye

Doç.Dr.Turna İLKNUR
Üye

Doç.Dr.H.Alper BAĞRIYANIK
Üye

Doç.Dr.Abdullah KUMRAL
Üye(top.katılmadı)

Doç.Dr.A.Hüseyin BASKIN
Üye

Doç.Dr.Tonay İNCEBOZ
Üye

Vtr.Hekim Adnan SERPEN
Üye

Ayşe Nur BALİN
Üye (top.katılmadı)

Doç.Dr.Şermin GENÇ
Üye

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.