



Ventilatör İlişkili Diyafram Disfonksiyonu: Patogenez, Tanı ve Yeni Tedaviler

Ventilator-Induced Diaphragmatic Dysfunction: Pathogenesis, Diagnosis and New Therapeutics

Esra Çakır¹, Işıl Özkoçak Turan¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Ünitesi Kliniği, Ankara, Turkey

ABSTRACT

The diaphragm is the main inspiratory muscle and the diaphragm function is of vital importance for optimal breathing. Diaphragm dysfunction may accompany various systemic neuromuscular diseases and increase the risk of death. Furthermore, the use of mechanical ventilation (MV) therapy leads to ventilator-induced diaphragm dysfunction (VIDD). Recently, VIDD has been shown to be associated with the severity of weaning from the ventilator in most critical patients. This review summarizes the pathogenesis, diagnosis and treatment of VIDD.

Keywords: Ventilator-induced diaphragm dysfunction, mechanical ventilation, diaphragm.

ÖZET

Diyafram, ana inspiriyum kasıdır ve optimal solunum için diyafram fonksiyonunun hayati önemi vardır. Diyafram yetmezliği, çeşitli sistemik nöromusküler hastalıklara eşlik edebilir ve ölüm riskini artırır. Ayrıca, mekanik ventilasyon (MV) uygulaması, ventilatör ilişkili diyafram disfonksiyonuna (VIDD) yol açabilir. Son zamanlarda, VIDD'nin, kritik hastaların çoğunda olup, ventilatörden ayrılma zorlukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu derleme, VIDD patogenezini, tanısını ve tedavisini özetlemektedir.

Anahtar kelimeler: Ventilatör ilişkili diyafram disfonksiyonu, mekanik ventilasyon, diyafram.

Giriş

Mekanik ventilasyon (MV) hayat kurtarıcı bir tedavidir¹. Ancak; enfeksiyon, barotravma, kardiyovasküler yetmezlik, ventilatör ilişkili pnömoni, trakeal yaralanmalar, oksijen toksisitesi, ventilatör ilişkili akciğer hasarı ve ventilatör ilişkili diyafram disfonksiyonuna (VIDD) neden olabilmektedir²⁻⁴.

Uzamış MV'nin diyaframda atrofi ile sonuçlandığını gösteren ilk çalışmada, Knisely ve ark. tarafından, uzun süre MV'de olan bebeklerde ve yenidoğanlarda postmortem diyafram miyofiberlerinin atrofiye yatkın olduğu gösterilmiştir⁵. Ancak bu çalışma atrofiye dair kesin kanıt sunmamıştır. Daha sonraki çalışmalarda, MV'nin diyafram atrofisi ve kasılma disfonksiyonuna neden olduğu rapor edilmiştir⁶⁻¹⁰. İnsanlarda uzun süren MV'nin diyafram atrofisi ile sonuçlandığı ilk olarak 2008'de yayınlanan çalışmada gösterilmiştir¹¹. Daha sonraki çalışmalarla, uzayan MV'nin, insanlarda hem diyafram atrofisine hem de kontraktıl disfonksiyona neden olduğu desteklenmiştir¹²⁻¹⁵.

Kısa süreli MV bile (<12 saat), ventilatörden ayrılmayı zorlaştıran VIDD'ye neden olabilir^{1,2}. Hayvan çalışmalarında diyafram gücü ve miyofiber boyutunda azalma MV'nin 12-96 saatinde geliştiği gösterilmiştir¹⁶⁻¹⁸. Uzun süreli MV ise artan komplikasyonlarla ve ölüm ile ilişkilidir¹. Ventilatör ilişkili diyafram disfonksiyonu progresif ve zaman bağımlıdır. Ancak derecesi farklı MV modlarından ve diğer klinik değişkenlerden etkilenir². Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) VIDD prevalansının %64-80 olduğu rapor edilmiştir^{2,19}. Ventilasyon desteğinin kesilmesindeki zorluklar %20-25 oranında görülür ve YBÜ geçirilen zamanın %40'ı MV'den ayrılmaya harcanır³. Bu durum, nöromusküler bloker ve steroid kullanımıyla daha da kötüleşebilir². Ventilatör ilişkili diyafram disfonksiyonunun insanlarda gerçekleştiğinin doğrulanması ile VIDD'yi önlemek veya geciktirmek için ilaç tedavisi, biyolojik bir hedef belirleme



umuduyla sorumlu mekanizmalara yönelik araştırmalar hızlanmıřtır⁴. Bu derleme, VİDD patogenezi, tanısı ve tedavisi konusunda güncel bilgileri özetlemektedir.

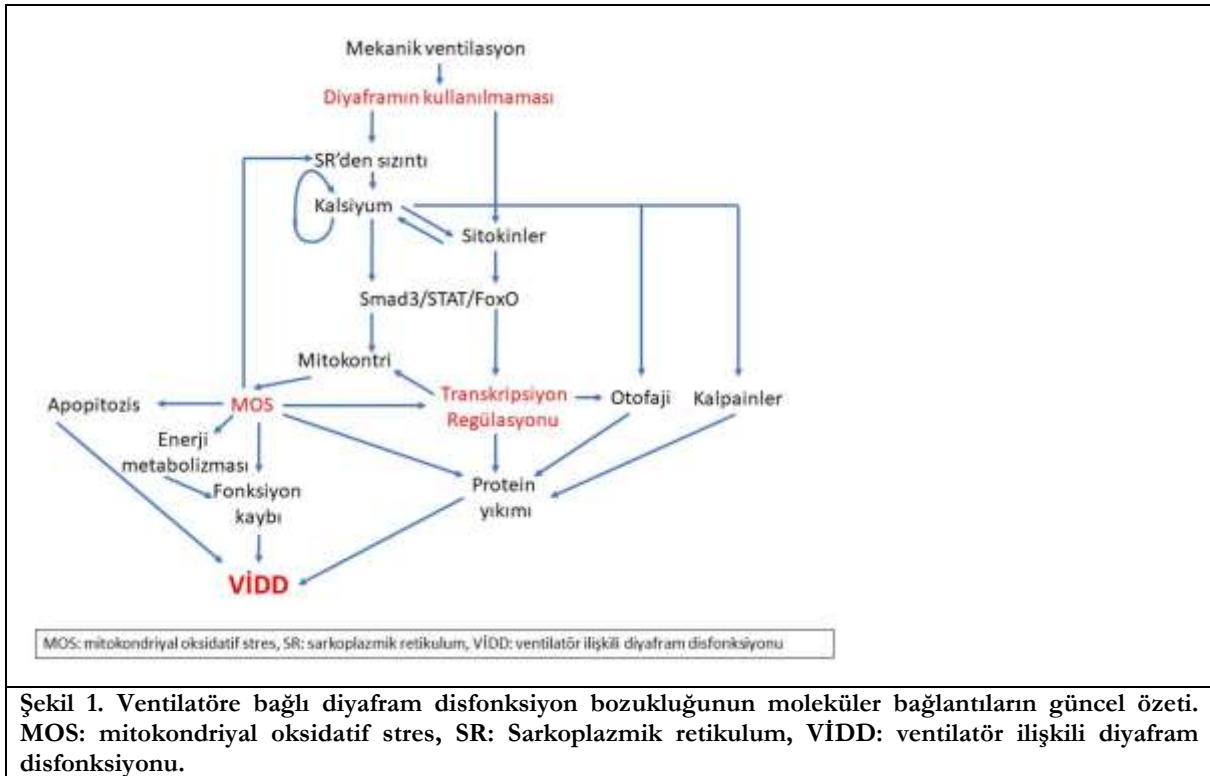
Patogenez

Ventilatör ilişkili diyafram disfonksiyonunda proteazom sistemi ile protein yıkımı, protein sentezinde azalma ile diyafram kas lifi atrofisi, otofaji ve apoptoz insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Ayrıca, glikolizin artışı, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres gibi mekanizmalar VİDD'ye neden olmaktadır. Mitokondriyal oksidatif stres (MOS) bu mekanizmaların merkezindedir².

Oksidatif Stres Ve Diyafram Disfonksiyonu

Uzun süreli MV, diyaframda oksidatif stres ve antioksidan kapasitede azalma ile, serbest oksijen radikalleri (ROS) ve türevleri kas proteinlerinin modifikasyonu ile kas disfonksiyonuna neden olmaktadır²⁰⁻²³. Oksidatif modifikasyonların başlangıcı MV'den sonraki 6 saat içinde meydana gelir. Antioksidan enzim olan süperoksit dismutazın aktivitesi de artar ve bu da antioksidan savunmaların oksidatif stres aracılı hüresel hasarı sınırlandırmak amacıyla başlatıldığını gösterir³. Artan oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu ile ilişkilidir. Ayrıca, elektron transport zinciri kompleksleri II, III ve IV'ün aktiviteleri de baskılanır ve mitokondriyal ayrışmayı artırır²⁴.

Bunlara ilaveten, uzun süreli MV'nin diyafram kas liflerinin kalsiyum duyarlılığında azalmaya yol açtığı hayvan modelinde gösterilmiřtir²⁵. Sorumlu moleküler mekanizmalar bilinmemektedir, ancak diyafram kasılma proteinlerinin oksidatif modifikasyonuna bađlanmaktadır²⁶. Mitokondriyal oksidatif stres, Smad3, STAT3 ve FoxO (transkripsiyon faktörleri) sinyal molekülleri tarafından düzenlenir. Mekanik ventilatör diyaframında, STAT3 ve Smad3 fosforile ve aktive olur. Janus kinaz (JAK)/ transkripsiyon aktivatörü (STAT) yolunun veya Smad3'ün bloke edilmesi oksidatif stresi ve VİDD oluşumunu önemli ölçüde önler. Aşırı Smad3 sinyalleri lökomotor kas disfonksiyonuna ve kas atrofisine yol açar². FoxO'lar doğrudan atrofi genlerini (MAFbx / Atrogin-1 ve MuRF1) ve otofaji marker genini (LC3) aktive eder. FoxO'lar, Bcl2'yi indükleyerek apoptozisi artırır²⁷. Bu sonuçlar, Smad3, STAT3 ve FoxOs gibi transkripsiyon faktörlerinin, VİDD'nin erken kas disfonksiyonu patojenezinde (atrofi olmaksızın spesifik kuvvetin azalması) rol aldığını göstermektedir^{6,27} (Şekil 1).



Şekil 1. Ventilatöre bağlı diyafram disfonksiyon bozukluğunun moleküler bağlantılarının güncel özeti. MOS: mitokondriyal oksidatif stres, SR: Sarkoplazmik retikulum, VİDD: ventilatör ilişkili diyafram disfonksiyonu.

Mekanik Ventilatör İlişkili Diyafram Disfonksiyonu

Sarkomer, diğer iskelet kaslarında olduğu gibi, diyafram kas liflerinin temel fonksiyonel elementidir. Sarkomerik proteinler (aktin ve miyozin) arasındaki etkileşim, kuvvet üretimi için temel ünitedir. Diyafram kas liflerinin mekanik özelliklerini, sitozolik serbest kalsiyum, çapraz köprü bağlantısı, çapraz köprü sinyal hızı ve sarkomer uzunluğu belirler²⁸. Bu değişkenleri etkileyen faktörler diyafram kas kuvvet oluşumunu etkiler. Oksidatif stres kaynaklı kasılma disfonksiyonu ve sarkomer hasarı VİDD'ye neden olabilir⁴. Mekanik ventilatörün, diyafram kuvvetinde azalmaya yol açtığı ancak frenik sinir iletiminin ve nöromüsküler iletimin etkilenmediği hayvan çalışmasında gösterilmiştir⁸. Hayvan modelinde, 12 saatlik tam MV desteği, maksimum diyafram kuvvetini %15-20, 48 saatlik MV ise %50 oranında düşürebildiği rapor edilmiştir^{7,16}.

Hem yaşlanma hem de MV'nin birleşik etkisi MV'den ayırmada zorluğa neden olabilir²⁹. Roküronyum gibi nöromüsküler blokörler, iskelet kası miyopatisi ve kontraktıl disfonksiyona neden olarak VİDD'ye etkisi olduğu bildirilmiştir^{30,31}. Ayrıca, glukokortikoidler hem solunum hem de ekstremiteler kaslarında steroid kaynaklı miyopatiyi artırır^{32,33}. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hiperglisemi, sepsis gibi diğer komorbiditeler ve metabolik stresler VİDD olan hastaları da olumsuz yönde etkileyebilir¹⁹. Sepsis ilişkili diyafram kuvvetinde azalma; oksidatif stres, mitokondriyal serbest radikal oluşumu, sitokinemi ve proteolitik yolların aktivasyonuna bağlıdır^{34,35}.

Diyafram Atrofisi

Mekanik ventilatörden sonra diyafram kuvvetinde azalmanın diğer bir nedeni kas atrofisidir. İskelet kası lif büyüklüğü, protein yıkımı ve protein sentezi arasındaki denge ile düzenlenir. Tam destek MV sırasında diyaframdaki proteolizin hızla arttığı ve protein sentezinin azaldığı kanıtlanmıştır³⁶. Diyafram protein sentezindeki ilk düşüş, düşük protein translasyonundan kaynaklanmaktadır³⁷ (Şekil 1). Ventilatör ilişkili diyafram disfonksiyonunda kontraktıl protein kaybı olmadan kas gücünde azalma 6 saat kadar erken başlarken, protein yıkımı 8-12 saatte başlamaktadır². Mekanik ventilatörde diyafram atrofisi, 18 saat kadar erken ve önemli ölçüde diyaframda olmak üzere solunuma katılan diğer iskelet kaslarında da olmaktadır^{3,4}. Bu hızlı başlangıcının, azalan protein sentezi yerine artan proteolizden kaynaklandığı tahmin edilmektedir⁴.

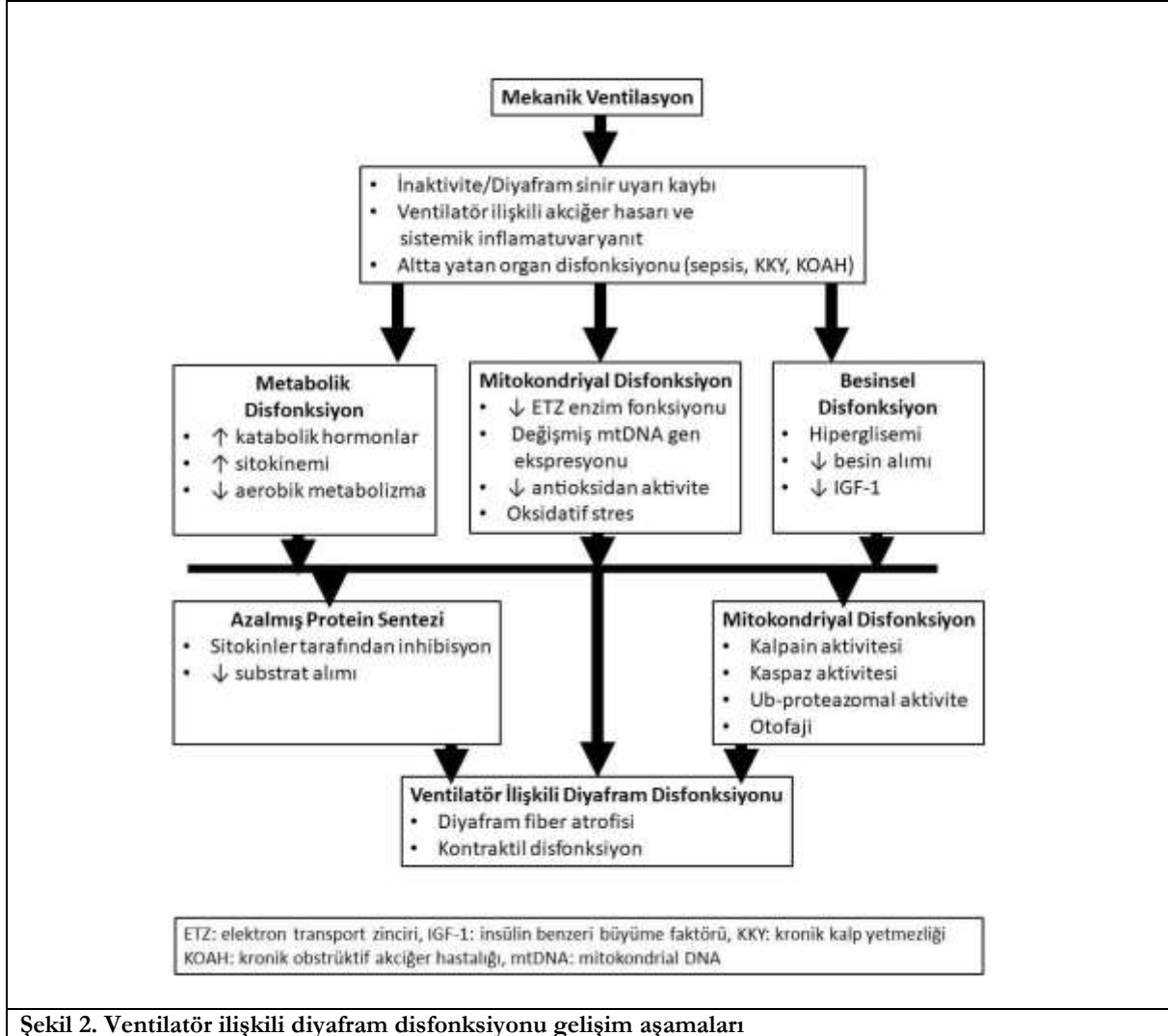
Ana proteazları aktif hale getirmek ve diyaframdaki atrofiyi artırmak için diyaframda MV kaynaklı ROS'un üretilmesi gerekmektedir⁴. İskelet kası içindeki ana proteazlar arasında (i) lizozomal enzimler, (ii) kalsiyum ilişkili proteazlar ve (iii) proteazom (kalpain, kaspaz ve ubikuitin-proteazom) sistemidir^{4,38}. Kalpainler aktive edildiğine, apoptotik değişikliklere, protein yıkımına ve diyafram atrofisine katkıda bulunur^{43,44}. Kaspaz-3, apoptoza ve kas proteini yıkımına da katkıda bulunabilir^{4,18}. Ayrıca, ubiquitin proteaz sisteminin (UPS) aktivasyonu, otofaji ve kalpain upregülasyonu ile ilişkilidir³⁹. Uzamış MV'nin, anahtar otofaji proteinlerini (ATG5, ATG7 ve beclin 1) ve insan diyaframında otofagozom ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir⁴⁰. Otofagozom oluşumu kalsiyum şelatörü BAPTA-AM ile engellenebilmiştir⁴¹. Ek olarak, insanlarda VİDD'de proteoliz ve atrofi genlerinin (MAFbx/Atrogin-1 ve MuRF1) diyaframda artmış ekspresyonu da söz konusudur^{2,42} (Şekil 2).

Uzun süreli MV, anormal miyofibriller ve atipik kristal şişmiş mitokondri dahil olmak üzere diyafram kas liflerinde değişikliklere yol açmaktadır^{9,43,44}. Sarkomer yapısında MV kaynaklı hasar toplam fiber alanının %20 ile %30'u arasındadır⁴. Miyozin molekülünün miyozin ağır zincir bileşeni, kas liflerinin yavaş kasılma (Tip I) veya hızlı kasılma (Tip II) olarak sınıflandırılmasının temelini oluşturur. Kısa süreli MV'den sonra miyozin fenotipinin hızlıdan (tip II) yavaş (tip I) değişmesi, diyaframın maksimum güç üretiminin düşmesine potansiyel olarak katkıda bulunabilir. Aynı fiber içerisinde hem yavaş (Tip I) hem de hızlı (Tip II) miyozin ağır zincir izoformlarının birlikte eksprese edilmesiyle hibrit fiberlerin oluşumu artar. Bu da, Tip I liflerindeki miyozin ağır zincir profilinin Tip II miyozin fenotipine doğru gerçek bir dönüşümünü gösterir³.

Diyaframda Kalsiyum Ve Sitokin Sinyalleri

Mekanik ventilatör modları ile ilişkili olarak kullanılmayan diyaframda, kalsiyumun sarkoplazmik retikulum (SR) dışına çıkışı olmaktadır. Artmış sitozolik kalsiyum, muhtemelen VİDD'nin atrofi, proteoliz, otofaji ve diğer katabolik aktiviteleri ile ilişkilidir. Ayrıca, kalsiyum doğrudan proteazları aktive edebilir². Hayvan

modellerinde, uzun süreli MV sonrasında, SR'den kalsiyum sızıntısı kas kasılma disfonksiyonuna ve kas kütlesi kaybına yol açmıştır⁴⁴. Kalsiyum duyarlılığında bozulma ve hücre içi kalsiyumun tekrar SR içine taşınması VİDD için başka bir mekanizmadır^{2,25}. Ventilatör ilişkili diyafram disfonksiyonunda diyaframda, interlökin -6 (IL-6), IL-1 β , IL-24, kemokin ligand 2'de (CCL2), JAK-STAT, kalsiyum, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β), nükleer faktör kappa hafif zincir (NF-kB), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyleri ve sitokin [IL-6, IL-1 β , tümör nekroz faktör (TNF- α)] mRNA düzeyleri yüksekliğine ilaveten, Toll benzeri reseptör (TLR) 4 ve anjiyotensin II reseptörünün aktive olduğu bulunmuştur^{2,20,45-51}.



Şekil 2. Ventilatör ilişkili diyafram disfonksiyonu gelişim aşamaları

Diyaframın Elektriksel Aktivitesi

Tam destek modundaki MV'de, diyaframda elektriksel aktivite baskılanır. Her ne kadar frenik sinir MV sırasında sağlam olsa da elektriksel aktiviteye sahip değildir. Sassoon ve ark., tamamen kontrollü MV'nin tavşan diyaframındaki elektromiyogram (EMG) sinyalini tamamen inhibe ettiğini göstermiştir⁵². Benzer bulgular sıçan, domuz yavrusu ve insanda da gösterilmiştir².

Tanı

Klinisyenler VİDD tanısını sıklıkla göz önüne almamaktadır. Teorik olarak, MV gerektiren herhangi bir hastanın diyafram zayıflığı gelişimi için riskli olduğu düşünülmelidir³⁴. Tipik klinik senaryo, MV döneminden sonra MV'den ayrılamayan bir hastadır. Ventilatör ilişkili diyafram disfonksiyonu, geçirilmiş

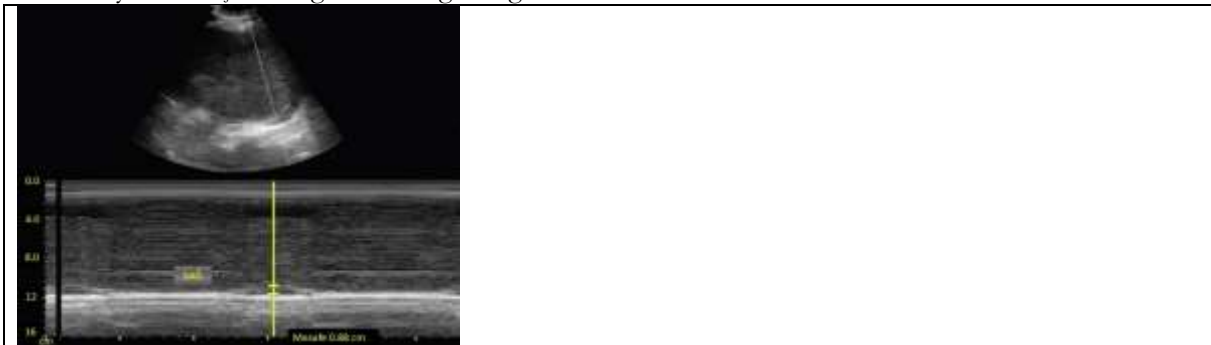
MV öyküsü ve diğer olası diyafram zayıflık nedenlerinin dışlanmasına dayanan dışlama tanısıdır. Şok, sepsis, malnütriyon, elektrolit bozuklukları, hipotiroidi ve nöromusküler hastalıklar gibi solunum kas zayıflığının bilinen diğer nedenleri dışlanmalıdır³. Kritik hastalardaki diyafram zayıflığının tanınmasına birkaç pratik yaklaşım vardır³⁴.

İlk olarak, inspirasyon sırasında karnın belirgin bir içe hareketi olan karın paradoksunun varlığı, genellikle ağır diyafram zayıflığına veya bilateral diyafram paralizisine dair bir ipucudur. Ek olarak, pulmoner infiltrasyonlarda ve akciğer muayenesinde klinik iyileşmelere rağmen, MV'den ayrılamama söz konusu ise VİDD düşünülmelidir³⁴. Solunum sistemi fonksiyonunun basit başucu indekslerini (solunum sistemi statik kompliyansı, inspiratuvar hava yolu rezistansı ve hızlı yüzeysel solunum indeksi) değerlendirmek faydalıdır. Akciğer grafisi spesifik olmasa da, tek taraflı veya bilateral hemidiyafram yüksekliği, diyafram paralizisi ve ciddi zayıflıklarda görülebilir. Transdiyafragmatik basınç, aynı anda özefageal ve gastrik basınçları kaydederek ölçülebilir. Ancak sonuçların yorumlanması hastanın kooperasyonuna bağlıdır⁸. Maksimum inspiriyum basıncı (negatif inspiratuvar kuvvet olarak da bilinir) nispeten basit bir ekipmanla yapılabilir. Bu değerlendirmedeki en büyük kısıtlama, inspiratuvar çabanın gerçekten maksimum olmasını sağlamaktır. Sedatize veya koopere olmayan hastalarda değerlendirildiğinde bu ölçüm güvenilmez olabilir³⁴.

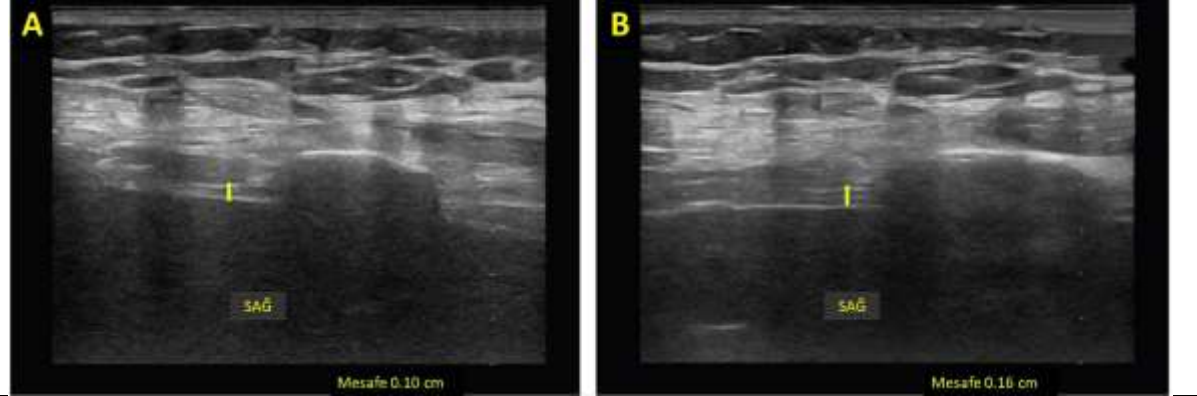
Diyafram hareketi, floroskopi ve manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilebilir¹⁹. Floroskopisi, diğer solunum kasları normal olduğunda, genellikle tek taraflı paralizinin varlığının doğrulanmasını sağlayabilir. Floroskopiside kontralateral diyafram inerken paralize kas keskin bir inspirasyon ile yükselir³⁴. Fakat, genel bir zayıflık, iki taraflı diyafram paralizisi varsa ve hasta koopere değilse bu test güvenilir değildir¹. İyonize radyasyon, hasta nakli ve yüksek maliyet bu testlerin uygulamasını sınırlar¹⁹. Diğer bir test, frenik sinir iletim zamanlarının ölçümüdür. Frenik sinir iletiminin tamamen yokluğu ve ultrasonografide (USG) diyafram hareketinin olmaması, frenik sinir hasarı ve diyafram paralizisi tanısını destekleyecektir. Fakat, bulguların yorumunu sınırlayabilecek teknik konular vardır⁵³. Muhtemel, diyafram gücünü değerlendirmek için altın standart, elektriksel veya manyetik stimülasyon ile bilateral olarak frenik sinirlerin kontrollü ekzojen aktivasyonuna cevap olarak transdiyafragmatik basınç oluşumunun belirlenmesidir^{54,55}. Ne yazık ki, bu teknikler karmaşıktır ve uzmanlık gerektirir^{19,34}.

Ultrasonografi

Diyafram USG'si, diyaframın hem morfolojik hem de fonksiyonel değerlendirmesine izin verir. İki USG parametresi esas olarak diyafram fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır. İlki, inspiriyum sırasında diyafram kas kalınlığı ve hareketi ölçülebilir¹⁹ (Şekil 3). Spontan solunum sırasında sağlıklı insanlarda ortalama inspiratuvar diyafram hareketi $1,34 \pm 0,18$ cm olarak bulunmuştur. Fakat, MV desteği alan hastalarda diyafram hareketi, ventilatör desteği ve pozitif ekspiriyum sonu basıncı (PEEP) değerine bağlıdır. Dolayısıyla MV alan hastalarda diyaframın hareketinin kullanılması güvenilir olmayabilir⁵⁶. İkinci parametre, diyafram kasının kalınlık fraksiyonudur (Şekil 4). Kalınlık fraksiyonu; inspiriyum sonu kalınlık/ekspiriyum sonu kalınlık olarak tanımlanmıştır¹⁹. Sağlıklı kişilerde istirahat halinde diyaframın ortalama normal kalınlığı $1,7 \pm 0,2$ mm'dir. İspiriyum sonunda nefesin tutulduğu zaman $4,5 \pm 0,9$ mm'ye çıkar⁵⁷. Diyafram kalınlığı doğrudan diyafram kasılma indeksi olarak kabul edilebilir ve atrofi varlığını tespit etmek için kullanılabilir. Ancak diyafram kalınlığı akciğer hacminden de etkilenebilir. Mekanik ventilatörden ayırma sürecinde diyaframın USG ile değerlendirilmesi, MV'den ayırma başarısının ve ekstubasyon sonuçlarının güvenli bir göstergesi olabilir¹⁹.



Şekil 3. En iyi yaklaşımı bulmak ve hemidiaframın inceleme hattını seçmek için B-modu kullanıldı. İnspirasyon sırasında diyafragma kontraksiyonu M-modu ile kaydedildi.



Şekil 4. Ekspirasyon (A) ve inspirasyon (B) sırasında diyaframın B-modda görüntüsü. Kalınlık oranı: B'deki kalınlık – A'daki kalınlık / A'daki kalınlık

Tedavi

İlk olarak, elektrolit anormallikleri ve hipotiroidizm varsa düzeltilmelidir. İkincisi, sistemik miyopatik bozuklukların olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı kas hastalıklarının (myastenia gravis, erişkin başlangıçlı Pompe hastalığı, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati ve karnitin eksikliği) tedavi edilebilir olduğu ve birincil solunum kas tutulumu, akut solunum yetmezliği ile ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır³⁴. Ventilatör ayarları mümkün olan her durumda hastaların nefes alma çabaları göstermesini sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Kas gevşetici ve steroidler mümkün olan en kısa zamanda kesilmelidir. Bu tür hasta başı stratejiler diyaframın hareketsizliğini teorik olarak ortadan kaldırmalı ve VİDD'yi en aza indirmelidir. Enfeksiyonların yeterince ve hızlı bir şekilde tedavi edilmesine ek olarak enfeksiyona karşı önlemler temel stratejidir. Ancak, enfeksiyonun tedavisi ile, VİDD'nin azaldığı, diyafram zayıflığını tamamen önlediği veya tersine çevirdiği gösterilememiştir³⁴. Ek potansiyel bir tedavi, kaslara özgü egzersiz formları eklemek olacaktır. Bu tedaviler, çeşitli ekstremit ve solunum kaslarına yönelik çeşitli istemli veya elektriksel olarak başlatılan egzersiz biçimlerini içerir. Özellikle, inspiratuvar kas eğitiminin diyafram fonksiyonunu önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir^{58,59}. Hastanın solunumuna izin veren MV modlarının kullanılması VİDD'yi büyük ölçüde önleyebilir^{19,60}. Hayvan modelinde, MV'de senkronize modda, bilateral frenik sinir pacemaker ile aralıklı frenik stimülasyonun diyafram kalınlığındaki ve kas lifi kasılmasındaki azalmayı engellediği bildirilmiştir⁶¹. Başka bir çalışmada, hayvanlar MV'den çıkarıldıktan ve spontan soluduktan sonra hem diyafram atrofisinin hem de zayıflığının birkaç saat içinde hızla normale geri döndüğü bulunmuştur⁶².

Kritik hastalıklar, malnütrisyon olmasa bile akut dönemde artan katabolik süreçlere paralel olarak, protein rezervuarı olan kasların kullanılıp akut kas kaybına yol açar. Bu durum atrofiden bağımsızdır ve hastalara olağandan daha yüksek protein verilmesini gerektirir. Ancak VİDD gelişimini önleyecek günlük protein alımı miktarı ve süresi konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Bu zorluk bütün solunum ve yardımcı solunum kaslarını kapsar. Tedavide bu durumun irdelenmesi yerinde olur⁴.

Bir başka yaklaşım, MV'ye başlamadan önce diyaframın VİDD'ye olan direncini artırmak olabilir. Tüm vücut dayanıklılığı egzersizi (10 gün boyunca günde 1 saat), muhtemelen proteazom sistemi regülasyonu nedeniyle sıçanlarda VİDD'ye karşı önemli bir koruma sağlamıştır⁶³. Cerrahinin ardından 24 saatten fazla MV gerektirmesi beklenen hastalar gibi VİDD için risk altında olan bazı hastaların bazal "diyafram rezervini" artırmak mümkün olabilir. Preoperatif inspiratuvar kas eğitiminin postoperatif pulmoner komplikasyonlar ve VİDD üzerine olan etkileri daha fazla araştırma gerektirmektedir⁶⁴.

Orta derecede hiperkapnik asidozun [parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂): 55-70 mmHg], 72 saatlik MV'den sonra korunmuş diyafram kuvveti ile ilişkili olduğu hayvan çalışmasında gösterilmiştir⁶⁵. Ayrıca, inspiryumda karbondioksit (CO₂) ilavesiyle sıçanlarda VİDD hafifletilmiştir⁶⁶. Hiperkapni ile ilişkili

mekanizmalar tam net olmasa da, büyük olasılıkla anti-inflamatuvar veya antioksidan etkileri içermektedir²⁰.

Antioksidanlar

Antioksidanların kullanımı ile MV kaynaklı oksidatif stresin önlenmesi, uzun süreli MV sırasında ortaya çıkan diyafram atrofisi ile disfonksiyonunu azaltabilir ve proteolizle ilişkili genlerin ekspresyonunu da düzenleyebilir. Hayvanlara yüksek dozda E vitamini verilmesi kaspaz-3 ve kalpain gibi birkaç proteazın ekspresyonunu azaltmıştır⁶⁷. Ayrıca, mitokondriyi hedefleyen bir antioksidan olan SS-31 ile VİDD azalmıştır⁶⁸. Oksidatif stresin denek diyaframında, antioksidanlar (N-asetilsistein, rapamisin, troloks, peroxiredoxin-3, chaperone yardımcı indüktörü BGP-15) kullanarak, VİDD'de proteaz aktivasyonunu, otofajiyi, diyafram atrofisini ve diyafram kasılma gücündeki azalmayı önlediği gösterilmiştir^{2,4,68,69}. Fakat, bugüne kadar, VİDD olan hastalarda antioksidanların etkinliğini değerlendiren klinik çalışma yoktur²⁰.

Protein sentezi ve proteoliz tedavisi

Sıçanlarda 18 saat MV sırasında JAK inhibitörlerinin sürekli intravenöz infüzyonunun; mitokondriyal disfonksiyonu, oksidatif stresi ve proteolizi önlediği gösterilmiştir⁵¹. Ayrıca, kalpain ve kaspaz-3 aktivitesinin farmakolojik inhibisyonu, diyaframda proteoliz ve atrofiyi azaltmıştır^{19,39,70}.

Teofilin

Teofilin, fosfodiesteraz-3 aktivitesini inhibe ve adenozin A1 ve A2 reseptörlerini antagonize ederek bronkodilatasyona yol açar. İnterlökin-10'un etkisini artıran ve pro-inflamatuvar transkripsiyon faktörü olan NF-KB.'nin translokasyonunu önleyen bir anti-inflamatuvar ajandır. Ayrıca, oksidatif stres ile azalmış olan histon deasetilaz-2 aktivitesini artırır ve peroksinitrit radikallerinin oluşumunu azaltır^{71,72}. Ek olarak, solunum nöron ağını uyarır ve interkostal, transversus abdominis kasları ve diyafram dahil solunum kaslarının aktivitesini artırır¹⁹. İnvitro izole diyafram fiber modelinde pik kasılmayı doz bağımlı artırdığı gösterilmiştir⁷³. İnsanlarda dirençli solunum yükünden kaynaklanan transdiyafragmatik basıncın azalmasının, teofilin infüzyonu ile hızla tersine çevrildiği gösterilmiştir⁷⁴. Çok sayıda çalışma insan solunum kas fonksiyonu üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir ve MV'den ayırmada kullanılmaktadır¹⁹.

Ancak, teofilinin VİDD'nin önlenmesi veya tedavisi için faydalı olduğu sonucuna varamayız. Çünkü küçük bir örneklem büyüklüğü ve destekleyici moleküler mekanizmalar değerlendirilememiştir¹⁹. Yine de, teofilin VİDD'de, MV'den ayırmada tedavi seçeneği olabilir.

Diyaframın elektriksel aktivitesini tetikleme ve elektriksel stimülasyon

Mekanik ventilasyon sırasında elektriksel stimülasyonla diyafram aktivitesinin arttığı ve kesit alanında fiberlerin iyileştiği koyunlarda gösterilmiştir. Sıçanlarda diyafram kas kasılmasının arttığı, domuzlarda laktat salınımının azaldığı ve insanlarda kasılmanın ve mitokondriyal solunum hızlarının arttığı gösterilmiştir^{61,75-79}. Frenik sinir stimülasyonu insanlarda potansiyel tedavi olsa da, YBÜ ortamında uygulanması hala birçok engelle karşı karşıyadır².

Kateter bazlı transvenöz frenik pacemaker, YBÜ'de VİDD'yi tedavi etmek için potansiyel bir yöntem olduğu ileri sürülmüştür⁸⁰. Tek taraflı paralizisi olan hastalarda diyafram fonksiyonunu eski haline getirmek için interkostal sinir ile frenik sinir greftleri başarıyla uygulanmıştır⁸¹. Ek olarak, tek taraflı paralizisi için başka bir tedavi, diyaframın plikasyonudur^{82,83}. Ventilatör ilişkili diyafram disfonksiyonunun azaltılması ya da engellenmesinde girişimsel işlemlerin zorluğu nedeniyle, altında yatan moleküler mekanizmaları hedefleyebilecek bir ilaç tedavisi daha cazip görünmektedir².

Ventilatör ilişkili diyafram disfonksiyonu patogenezinde merkezi olan bir yolu hedefleyen tedavi stratejisi, entübasyondan ve MV'nin başlangıcından hemen sonra uygulanırsa, uzun süreli MV ve dolayısıyla YBÜ morbidite / mortalitesini dramatik bir şekilde azaltma potansiyeline sahip olacaktır. Antioksidanlarla MOS'un azaltılması, Smad3 veya STAT3'ün baskılanması, SR'den kalsiyum sızıntısının azaltılması,

anjyotensin yolunun inhibe edilmesi ve elektrostimülasyon yoluyla kas kullanımının tersine çevrilmesi dahil olmak üzere çeşitli müdahaleler, hayvan modellerinde VİDD'nin önlenmesinde ümit verici sonuçlar vermiştir. Diyafram kasının kullanılmaması üzerine odaklanan moleküler mekanizmalar içindeki daha ince detayların doldurulması, VİDD'ye yol açan karmaşık süreçlerin daha iyi anlaşılmasında yeni tedavi seçenekleri için yardımcı olabilir².

Sonuç olarak,

Yoğun bakım hastalarında VİDD, MV'den ayırmada zorluklara katkıda bulunur ve MV süresi ile mortaliteyi önemli derecede olumsuz etkilemektedir. Son yıllarda, VİDD'nin patofizyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ile, yeni tedavi edici yaklaşımlara ilgi artmıştır. Gelecekteki çalışmalar, kritik hastalarda yatak başı bulguları iyileştirmeye yönelik olmalıdır.

Kaynaklar

1. Dos Santos CC, Reynolds S, Batt J. Searching for the "Spark" in Ventilator-induced Diaphragm Dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:1498-1500.
2. Tang H, Shrager JB. The Signaling Network Resulting in Ventilator-induced Diaphragm Dysfunction. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;59:417-27.
3. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:336-41.
4. Powers SK, Wiggs MP, Sollanek KJ, Smuder AJ. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: cause and effect. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;305:R464-77.
5. Knisely AS, Leal SM, Singer DB. Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *J Pediatr.* 1988;113:1074-7.
6. Anzueto A, Peters JI, Tobin MJ, de los Santos R, Seidenfeld JJ, Moore G et al. Effects of prolonged controlled mechanical ventilation on diaphragmatic function in healthy adult baboons. *Crit Care Med.* 1997;25:1187-90.
7. Le Bourdelles G, Viïres N, Boczkowski J, Seta N, Pavlovic D, Aubier M. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:1539-44.
8. Radell PJ, Remahl S, Nichols DG, Eriksson LI. Effects of prolonged mechanical ventilation and inactivity on piglet diaphragm function. *Intensive Care Med.* 2002;28:358-64.
9. Sassoon CS, Caiozzo VJ, Manka A, Sieck GC. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol* (1985). 2002;92:2585-95.
10. Shanely RA, Coombes JS, Zergeroglu AM, Webb AI, Powers SK. Short-duration mechanical ventilation enhances diaphragmatic fatigue resistance but impairs force production. *Chest.* 2003;123:195-201.
11. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 2008;358:1327-35.
12. Grosu HB, Lee YI, Lee J, Eden E, Eikermann M, Rose KM. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest.* 2012;142:1455-60.
13. Hermans G, Agten A, Testelmans D, Decramer M, Gayan-Ramirez G. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14:R127.
14. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet JP, Rabuel C et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:364-71.
15. Hooijman PE, Beishuizen A, Witt CC, de Waard MC, Girbes AR, Spoelstra-de Man AM et al. Diaphragm muscle fiber weakness and ubiquitin-proteasome activation in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:1126-38.
16. Powers SK, Shanely RA, Coombes JS, Koesterer TJ, McKenzie M, Van Gammeren D et al. Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol* (1985). 2002;92:1851-8.
17. Rácz GZ, Gayan-Ramirez G, Testelmans D, Cadot P, De Paepe K, Zádor E et al. Early changes in rat diaphragm biology with mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:297-304.
18. McClung JM, Kavazis AN, DeRuisseau KC, Falk DJ, Deering MA, Lee Y et al. Caspase-3 regulation of diaphragm myonuclear domain during mechanical ventilation-induced atrophy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:150-9.
19. Kim WY, Lim CM. Ventilator-Induced Diaphragmatic Dysfunction: Diagnosis and Role of Pharmacological Agents. *Respir Care.* 2017;62:1485-91.
20. Petrof BJ, Hussain SN. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: what have we learned? *Curr Opin Crit Care.* 2016;22:67-72.
21. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev.* 2008;88:1243-76.
22. Falk DJ, Deruisseau KC, Van Gammeren DL, Deering MA, Kavazis AN, Powers SK. Mechanical ventilation promotes redox status alterations in the diaphragm. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101:1017-24.
23. Reid MB, Moylan JS. Beyond atrophy: redox mechanisms of muscle dysfunction in chronic inflammatory disease. *J Physiol.* 2011;589:2171-9.
24. Kavazis AN, Talbert EE, Smuder AJ, Hudson MB, Nelson WB, Powers SK. Mechanical ventilation induces diaphragmatic mitochondrial dysfunction and increased oxidant production. *Free Radic Biol Med.* 2009;46:842-50.

25. Ochala J, Radell PJ, Eriksson LI, Larsson L. EMD 57033 partially reverses ventilator-induced diaphragm muscle fibre calcium desensitisation. *Pflugers Arch*. 2010;459:475-83.
26. Andrade FH, Reid MB, Westerblad H. Contractile response of skeletal muscle to low peroxide concentrations: myofibrillar calcium sensitivity as a likely target for redox-modulation. *FASEB J*. 2001;15:309-11.
27. Tang H, Lee M, Budak MT, Pietras N, Hittinger S, Vu M et al. Intrinsic apoptosis in mechanically ventilated human diaphragm: linkage to a novel Fos/FoxO1/Stat3-Bim axis. *FASEB J*. 2011;25:2921-36.
28. Edman KA. Contractile performance of striated muscle. *Adv Exp Med Biol*. 2010;682:7-40.
29. Doering LV, Imperial-Perez F, Monsein S, Esmailian F. Preoperative and postoperative predictors of early and delayed extubation after coronary artery bypass surgery. *Am J Crit Care*. 1998;7:37-44.
30. Testelmans D, Maes K, Wouters P, Gosselin N, Deruisseau K, Powers S et al. Rocuronium exacerbates mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Crit Care Med*. 2006;34:3018-23.
31. Testelmans D, Maes K, Wouters P, Powers SK, Decramer M, Gayan-Ramirez G. Infusions of rocuronium and cisatracurium exert different effects on rat diaphragm function. *Intensive Care Med*. 2007;33:872-879.
32. Lieu FK, Powers SK, Herb RA, Criswell D, Martin D, Wood C et al. Exercise and glucocorticoid-induced diaphragmatic myopathy. *J Appl Physiol* (1985). 1993;75:763-71.
33. Sassoon CS, Zhu E, Pham HT, Nelson RS, Fang L, Baker MJ et al. Acute effects of high-dose methylprednisolone on diaphragm muscle function. *Muscle Nerve*. 2008;38:1161-72.
34. Supinski GS, Morris PE, Dhar S, Callahan LA. Diaphragm Dysfunction in Critical Illness. *Chest*. 2018;153:1040-51.
35. Supinski GS, Wang L, Song XH, Moylan JS, Callahan LA. Muscle-specific calpastatin overexpression prevents diaphragm weakness in cecal ligation puncture-induced sepsis. *J Appl Physiol* (1985). 2014;117:921-9.
36. Powers SK, Kavazis AN, Levine S. Prolonged mechanical ventilation alters diaphragmatic structure and function. *Crit Care Med*. 2009;37:347-53.
37. Shanely RA, Van Gammeren D, Deruisseau KC, Zergeroglu AM, McKenzie MJ, Yarasheski KE et al. Mechanical ventilation depresses protein synthesis in the rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:994-9.
38. Liu YY, Li LF. Ventilator-induced diaphragm dysfunction in critical illness. *Exp Biol Med* (Maywood). 2018;243:1329-1337.
39. Nelson WB, Smuder AJ, Hudson MB, Talbert EE, Powers SK. Cross-talk between the calpain and caspase-3 proteolytic systems in the diaphragm during prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2012;40:1857-63.
40. Hussain SN, Mofarrahi M, Sigala I, Kim HC, Vassilakopoulos T, Maltais F et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1377-86.
41. Høyer-Hansen M, Bastholm L, Szyniarowski P, Campanella M, Szabadkai G, Farkas T et al. Control of macroautophagy by calcium, calmodulin-dependent kinase kinase-beta, and Bcl-2. *Mol Cell*. 2007;25:193-205.
42. Zhu E, Sassoon CS, Nelson R, Pham HT, Zhu L, Baker MJ et al. Early effects of mechanical ventilation on isotonic contractile properties and MAF-box gene expression in the diaphragm. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99:747-56.
43. Bernard N, Matecki S, Py G, Lopez S, Mercier J, Capdevila X. Effects of prolonged mechanical ventilation on respiratory muscle ultrastructure and mitochondrial respiration in rabbits. *Intensive Care Med*. 2003;29:111-8.
44. Radell P, Edström L, Stübler H, Eriksson LI, Ansved T. Changes in diaphragm structure following prolonged mechanical ventilation in piglets. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:430-7.
45. Smuder AJ, Sollanek KJ, Min K, Nelson WB, Powers SK. Inhibition of forkhead boxO-specific transcription prevents mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction. *Crit Care Med*. 2015;43:e133-42.
46. Smuder AJ, Hudson MB, Nelson WB, Kavazis AN, Powers SK. Nuclear factor- κ B signaling contributes to mechanical ventilation-induced diaphragm weakness. *Crit Care Med*. 2012;40:927-34.
47. Agten A, Maes K, Thomas D, Cielen N, Van Hees HW, Dekhuijzen RP et al. Bortezomib partially protects the rat diaphragm from ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Crit Care Med*. 2012;40:2449-55.
48. Bruells CS, Maes K, Rossaint R, Thomas D, Cielen N, Bleilevens C et al. Prolonged mechanical ventilation alters the expression pattern of angio-neogenetic factors in a pre-clinical rat model. *PLoS One*. 2013;8:e70524.
49. Kwon OS, Smuder AJ, Wiggs MP, Hall SE, Sollanek KJ, Morton AB et al. Talbert EE, Toklu HZ, Tumer N, Powers SK. AT1 receptor blocker losartan protects against mechanical ventilation-induced diaphragmatic dysfunction. *J Appl Physiol* (1985). 2015;119:1033-41.
50. Welvaart WN, Paul MA, Kuster DW, van Wieringen W, Rustenburg F, Stienen GJ et al. Gene expression profile in the diaphragm following contractile inactivity during thoracic surgery. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2011;3:167-75.
51. Tang H, Smith IJ, Hussain SN, Goldberg P, Lee M, Sugiarto S et al. The JAK-STAT pathway is critical in ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Mol Med*. 2015;20:579-89.
52. Sassoon CS, Zhu E, Caiozzo VJ. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:626-32.
53. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:10-48.
54. Mills GH, Kyroussis D, Hamnegard CH, Wragg S, Polkey MI, Moxham J et al. Cervical magnetic stimulation of the phrenic nerves in bilateral diaphragm paralysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1565-9.
55. Mier A, Brophy C, Moxham J, Green M. Twitch pressures in the assessment of diaphragm weakness. *Thorax*. 1989;44:990-6.
56. Umbrello M, Formenti P, Longhi D, Galimberti A, Piva I, Pezzi A et al. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care*. 2015;19:161.
57. Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax*. 1995;50:1157-61.
58. Aslan GK, Huseyinsinoglu BE, Oflazer P, Gurses N, Kiyan E. Inspiratory Muscle Training in Late-Onset Pompe Disease: The Effects on Pulmonary Function Tests, Quality of Life, and Sleep Quality. *Lung*. 2016;194:555-61.

59. Martin AD, Smith BK, Davenport PD, Harman E, Gonzalez-Rothi RJ, Baz M et al. Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients: a randomized trial. *Crit Care*. 2011;15:R84.
60. Jung B, Constant JM, Rossel N, Le Goff C, Sebbane M, Coisel Y et al. Adaptive support ventilation prevents ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in piglet: an in vivo and in vitro study. *Anesthesiology*. 2010;112:1435-43.
61. Reynolds SC, Meyyappan R, Thakkar V, Tran BD, Nolette MA, Sadarangani G et al. Mitigation of Ventilator-induced Diaphragm Atrophy by Transvenous Phrenic Nerve Stimulation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:339-348.
62. Thomas D, Maes K, Agten A, Heunks L, Dekhuijzen R, Decramer M et al. Time course of diaphragm function recovery after controlled mechanical ventilation in rats. *J Appl Physiol* (1985). 2013;115:775-84.
63. Smuder AJ, Min K, Hudson MB, Kavazis AN, Kwon OS, Nelson WB et al. Endurance exercise attenuates ventilator-induced diaphragm dysfunction. *J Appl Physiol* (1985). 2012;112:501-10.
64. Hulzebos EH, Helders PJ, Favié NJ, De Bie RA, Brutel de la Riviere A, Van Meeteren NL. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;296:1851-7.
65. Jung B, Sebbane M, Le Goff C, Rossel N, Chanques G, Futier E et al. Moderate and prolonged hypercapnic acidosis may protect against ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in healthy piglet: an in vivo study. *Crit Care*. 2013;17:R15.
66. Schellekens WJ, van Hees HW, Kox M, Linkels M, Acuña GL, Dekhuijzen PN et al. Hypercapnia attenuates ventilator-induced diaphragm atrophy and modulates dysfunction. *Crit Care*. 2014;18:R28.
67. Servais S, Leticier D, Favier R, Duchamp C, Desplanches D. Prevention of unloading-induced atrophy by vitamin E supplementation: links between oxidative stress and soleus muscle proteolysis? *Free Radic Biol Med*. 2007;42:627-35.
68. Powers SK, Hudson MB, Nelson WB, Talbert EE, Min K, Szeto HH et al. Mitochondria-targeted antioxidants protect against mechanical ventilation-induced diaphragm weakness. *Crit Care Med*. 2011;39:1749-59.
69. McClung JM, Kavazis AN, Whidden MA, DeRuisseau KC, Falk DJ, Criswell DS et al. Antioxidant administration attenuates mechanical ventilation-induced rat diaphragm muscle atrophy independent of protein kinase B (PKB Akt) signalling. *J Physiol*. 2007;585:203-15.
70. Shanely RA, Zergeroglu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1369-74.
71. Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, Jazrawi E, Adcock IM, Barnes PJ. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med*. 2004;200:689-95.
72. Hirano T, Yamagata T, Gohda M, Yamagata Y, Ichikawa T, Yanagisawa S et al. Inhibition of reactive nitrogen species production in COPD airways: comparison of inhaled corticosteroid and oral theophylline. *Thorax*. 2006;61:761-6.
73. Viires N, Aubier M, Murciano D, Marty C, Pariente R. Effects of theophylline on isolated diaphragmatic fibers. A model for pharmacologic studies on diaphragmatic contractility. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:1060-4.
74. Aubier M, De Troyer A, Sampson M, Macklem PT, Roussos C. Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N Engl J Med*. 1981;305:249-52.
75. Masmoudi H, Coirault C, Demoule A, Mayaux J, Beuvin M, Romero N et al. Can phrenic stimulation protect the diaphragm from mechanical ventilation-induced damage? *Eur Respir J*. 2013;42:280-3.
76. Yang M, Wang H, Han G, Chen L, Huang L, Jiang J et al. Phrenic nerve stimulation protects against mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Muscle Nerve*. 2013;48:958-62.
77. Breuer T, Hatam N, Grabiger B, Marx G, Behnke BJ, Weis J et al. Kinetics of ventilation-induced changes in diaphragmatic metabolism by bilateral phrenic pacing in a piglet model. *Sci Rep*. 2016;6:35725.
78. Martin AD, Joseph AM, Beaver TM, Smith BK, Martin TD, Berg K et al. Effect of intermittent phrenic nerve stimulation during cardiothoracic surgery on mitochondrial respiration in the human diaphragm. *Crit Care Med*. 2014;42:e152-6.
79. Ahn B, Beaver T, Martin T, Hess P, Brumback BA, Ahmed S et al. Phrenic nerve stimulation increases human diaphragm fiber force after cardiothoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:837-9.
80. Reynolds S, Ebner A, Meffern T, Thakkar V, Gani M, Taylor K et al. Diaphragm Activation in Ventilated Patients Using a Novel Transvenous Phrenic Nerve Pacing Catheter. *Crit Care Med*. 2017;45:e691-e694.
81. Kaufman MR, Elkwood AI, Colicchio AR, CeCe J, Jarraty R, Willekes LJ et al. Functional restoration of diaphragmatic paralysis: an evaluation of phrenic nerve reconstruction. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:260-6.
82. Podgaetz E, Garza-Castillon R Jr, Andrade RS. Best Approach and Benefit of Plication for Paralyzed Diaphragm. *Thorac Surg Clin*. 2016;26:333-46.
83. Kwak T, Lazzaro R, Pournik H, Ciaburri D, Tortolani A, Gulkarov I. Robotic thoracoscopic plication for symptomatic diaphragm paralysis. *J Robot Surg*. 2012;6:345-8.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Esra Çakır
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Ünitesi Kliniği
Ankara, Turkey
e-mail: pavulonmouse@hotmail.com

Geliş tarihi/ Received: 04.10.2019**Kabul tarihi/Accepted:** 29.06.2020