

163905

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İLK VE ACİL YARDIM ANABİLİM DALI

Doç. Dr. Adil GÖKALP
ANABİLİM DALI BAŞKANI

TAVŞANLARDA KÜNT GÖĞÜS YARALANMASI İLE OLUŞTURULAN
ANİ AKCİĞER HASARINDA
APROTİNİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. HALİL KAYA

Tez Danışmanı
Yard. Doç. Dr. M. Ertuğrul KAFALI

KONYA 2005

İ-KISALTMALAR	4
İİ-Tablo Şekil ve Resimler	6
I. Giriş ve Amaç	7
II. Genel Bilgiler	7
II.1. Akciğerler	7
II -2- Künt Göğüs Yaralanmaları	8
II -2 -1- Epidemiyoloji	9
II -2 -2 -Sebepler	9
II -2 -3- Patofizyoloji	9
II -3-Akciğer sarsıntısı	10
II -3-1-Genel Bilgiler	10
II -3-2-Epidemiyoloji	11
II -3-3-Sebepler	11
II -3-4-Fizyopatoloji	11
II -3-5-Klinik	12
II -3-6-Tanı	13
II -3-7- Tedavi	13
II-4- AAH ve ASSS	14
II-4- 1 -Yaralanma sonrası ASSS	14
II -4- 2 -Epidemiyoloji	16
II -4- 3-Sebepler	16
II -4- 4-AAH -ASSS Patofizyolojisi	17
II -4- 5-Klinik	20
II -4-6-Tanı	21
II -4-6-1-Belirti ve bulgular	21
II -4-6-2-Laboratuvar bulguları	21
II -4-7- Tedavi	22
II -4-7- 1-ASSS`nin önlenmesi	22
II -4-7-2-Özgül Tedavi	23
II -4-7-3-Destek Tedavisi	23
II -4-7-3-1-Solutucu Tedavi	23
II -4-7-3-2- Dolaşım ve sıvı dengesi tedavisi	24
II-4-7-3-3-Beslenme	25
II-4-7-4- Seyir	25
III – Serbest Oksijen Kökleri	25
III -1-Serbest Oksijen Kökleri	26
III -2-Serbest Oksijen Kaynakları	27
III- 3- Serbest Kök Kaynakları ve Ürünleri	27
III- 4-Antioksidan Savunma Sistemleri	28
III-5- Serbest Köklerin İnsan Fizyolojisindeki Rolü	30

III- 6 Serbest Köklerin Etkileri	30
IV-Nitrik Oksit (NO)	31
IV-1-Nitrik Oksitin Solunum Sistemindeki Yeri	32
IV-2- Nitrik Oksitin Akciğer Fizyolojisindeki Rolü	32
V- Aprotinin	36
VI-Gereçler ve Yöntem	37
VII- Ölçümler	39
VII-1. Plazma Nitrik Oksit ölçümü	39
VII-2-TAOS Ölçümü	39
VII-3-MDA Tayini	39
VII-4- Kan Gazları Ölçümü	40
VII-5- Biyokimyasal Değerlerin Ölçümü	40
VII-6-. Dokuların Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi	40
VII-7- İstatistiki incelemeler	40
VIII- Bulgular	41
VIII -1. Plazma Nitrik Oksit Sonuçları	41
VIII- 2. Serum MDA sonuçları	41
VIII -3- (TAOS) Sonuçları (milimol T Ekvivalent/Litre)	41
VIII -4- Kan gazı sonuçları	42
VIII -5- Akciğerin kuru yaş ağırlık oranları	43
VIII -6- Biyokimyasal sonuçlar	44
VIII -7- Histopatolojik Bulgular	44
VIII -7-1- Akciğer Patoloji Verileri	44
VIII -7-2- Karaciğer Patoloji Verileri	47
IX- Tartışma	48
X-Sonuç	55
XI- Özet	56
XII-Kaynaklar	60
XIII-Teşekkür	67

İ-KISALTMALAR

AAH: Ani akciğer hasarı

ASSS: Ani sıkıntılı solunum sendromu

ATP: Adenozin trifosfat

BBS-2: Uyarılabilir nitrik oksit sentaz enzim engelleyicisi (özel bir molekül)

KAT: Katalaz

Kre: Kreatinin

Dİ: Damar içi

DTNB: 5,5'-Dithiobis-2-nitrobenzoikasit

EKGF: Endotel kaynaklı gevşeme faktörü

eNOS yada NOS 3: Endotel hücrelerinde bulunan yapısal nitrik oksit sentaz

FAD: Flavin adenin dinükleotit

FıO₂: Fraksiyone O₂

G-6-F-D: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz

GMF: Guanozin mono fosfat

GSH: Glutatyon

GSH-pk: Glutatyon peroksidaz

GSH-Rd: Glutatyon redüktaz

H₂O₂: Hidrojen peroksit

HİYM: Hücre içi yapışma molekülleri

IFN: İnterferon

Ig: İmmün globülin

IL-1: İnterlökin 1

İOPBS: İnvaziv olmayan pozitif basınçlı solunum

LBP: Lipopolisakkarit bağlayıcı protein

LDH: Laktik dehidrogenaz

L-NAME: N-Nitro-L-arjinin metil esteri

L-NMMA: N-monometil-L-arjinin

L-NIO: N-iminoetil-L-ornitin

L-NNA: N-Nitro-L-arjinin

LT: Lökotrien

MDA: Malondialdehit

mRNA: Mesajcı ribonükleik asit

MYM: Mukozal yapışma molekülleri

NADP: Nikotinamid dinükleotid fosfat

NADPH: Nikotinamid dinükleotid fosfat hidrojen

NO: Nitrik oksit

NI: Nitrat- nitrit

O₂⁻: Süperoksit Kökü

OH_e⁻: Hidroksil kökü

PARP: Poly (Adp-Riboz) Polimeraz

PCO₂: Kısmi karbondioksit basıncı

PG: Prostaglandinler

PO₂: Kısmi oksijen basıncı

SBAH: Solutucuya bağlı akciğer hasarı

SGOT: Serum okzaloasetat transaminaz

SGPT: Serum glutamat piruvat transaminaz

sNOS ya da NOS 1: Sinir hücrelerinde gösterilen sinirsel nitrik oksit sentaz

SOD: Süperoksit dismutaz

SOK: Serbest oksijen kökleri

TBA: Tiyo barbitürik asit

TKA: Trikloro asetik asit

THB: Tetra hidro biopterin

TNF: Tümör nekroz faktörü

uNO-1001: Uyarılabilir nitrik oksit sentaz enzim engelleyicisi bir molekül

uNOS ya da NOS 2: Uyarılabilir nitrik oksit sentaz enzimi

YPNVSB: Yüksek pozitif nefes verme sonu basıncı

İİ-TABLO ŞEKİL VE RESİMLER

Tablo -1- Moleküler oksijenden tepkimeye bağlı ara ürünlerin oluşumu

Tablo-2- PARP ve NO' in ani akciğer yaralanmasındaki rolü

Tablo-3- NO in ani akciğer yaralanmasındaki rolü

Şekil-4- İki taraflı künt göğüs yaralama düzeneğimiz.

Tablo- 5- NO tablosu verileri

Tablo-6- MDA tablosu verileri

Tablo-7-TAOS tablosu verileri

Tablo-8- pH tablosu verileri

Tablo-9-PCO₂ tablosu verileri (mmHg)

Tablo-10-PO₂ tablosu verileri (mmHg)

Tablo-11-DoO₂ tablosu verileri (mmHg)

Şekil 12 - Akciğerde iki taraflı künt göğüs yaralanmasına bağlı mikroskobik kanama görünümü

Şekil-13- İki taraflı künt göğüs yaralanması uygulanan bir tavşanda akciğerinin makroskobik görünümü.



I- GİRİŞ VE AMAÇ

Yaralanmalar, 40 yaş altı insanlardaki en sık ölüm sebebidir. Bu ölümlerin de %25'i göğüs yaralanmasına bağlıdır. Göğüs yaralanması ile ilgili raporlar İlkçağ, Ortaçağ ve Rönesanstan günümüze kadar gelmektedir.

Yelken göğüs ve kanlı balgam ile birlikte olan göğüs yaralanmaları Mısır'da Smith papirüslerde M.Ö. 1600'lü yıllarda ve tahminen daha erken olarak M.Ö. 3000 yıllarında Iliad'da ve M.Ö. 5.yy.'da Hipokrat tarafından tanımlandı. Bu erken dönem kayıtlara rağmen, göğüs yaralanmaları ile ilgili etkili tedavi usülleri geliştirilemedi.

1900'lerin başında torakoskopi ve torakotomi kullanıldı, antibiyotiklerin gelişmesi ile iltihaplar tedavi edildi, bu yüzden büyük ameliyat sonrası tehlikeler azaldı. 20. yy.'ın başından itibaren ilerlemeler oldu. 20.yy.'ın sonlarına doğru künt göğüs yaralanmasındaki önemli gelişmeler ani solunum yetmezliğinin daha iyi anlaşılmasını sağladı. Solutucu tedavisi, aort ve büyük damar yaralanmalarındaki tanı ve tedavideki ilerlemeler, görüntüleme tetkiklerindeki gelişmeler, zatürre ve ampiyemin tedavi edilmesi, ameliyat usullerinin gelişmesi ile belirgin ilerlemeler oldu.

Yaralanmalar ilk zamanlarda düşme, yüksekten düşme, savaşlar, oyun kazaları gibi sebeplere bağlıydı. Bilim ve teknolojideki hızlı ilerleme ve gelişmeler, insanlara kolaylıklar yanında birtakım meseleler de getirmiştir. Dünyada her geçen gün insan ve araç sayısının artması, düşme, çarpma ve kazaların artması sonucunda künt göğüs yaralanmasına bağlı akciğer sarsıntısı da artmaktadır.

Akciğer sarsıntısı vakalarının belirgin şekilde artmasına rağmen, tedavi için uygun bir yöntem henüz geliştirilememiştir. Akciğer sarsıntısı tedavisinde kayda değer belirgin bir gelişme olmayışı, künt göğüs yaralanması vakalarının sadece %10'unun cerrahi tedavi gerektirmesi, bu yöndeki tıbbi çalışmaları arttırmıştır.

Akciğer sarsıntısı ve ASSS tablosu gelişmesinde oksidan ajanların rolünün her geçen gün biraz daha anlaşılması, tedavinin de antioksidanlar üzerinden yürütülmesi ile ilgili çalışmaları artırmaktadır. Biz de çalışmada tavşanlarda deneysel olarak künt göğüs yaralanması oluşturup, antioksidan ilaç olarak aprotinin kullandık. Çalışmanın amacı, sağlıklı tavşanlarda künt göğüs yaralanması ile oluşturulan ani akciğer hasarında verilen aprotininin; erken dönemde serbest oksijen köklerine, kan gazına, akciğerin kuru yaş ağırlık oranlarına, serum MDA(malondialdehit) , serum nitrik oksit, serum TAOS (toplam antioksidan sığa) düzeyleri üzerine olan etkileri ile histopatolojik etkilerini değerlendirmektir.

II- GENEL BİLGİLER

II -1-Akciğerler

Solunum yolu epitel kirpikleri mukus ile kaplıdır ve eşgüdüm ile 1000-1500/dakika sıklıkta vurma hareketi yapar. Akciğerdeki tanecikler, solunum yolu epitel kirpiklerinin hareketi ile 16 mm/dakikalık bir hızla dışarı atılır. 2 milimetreden küçük çaplı tanecikler hava keseciğine ulaşır ve burada makrofajlarca yok edilir. Normal bir kişi istirahatatta iken 12-15/dk soluk alır. Her solukta 500

mililitre hava alınır. Dakikada 6-8 litre hava alınıp verilir. Hava, soluk alıp verme esnasında hava keseciklerindeki gaz ile karışır. 6-8 litre hava alınıp verilmesi esnasında basit sızmayla dakikada 250 mililitre oksijen bedene alınır ve 200 mililitre CO₂ dışarı atılır.

Hava yolları, soluk borusundan hava keseciğine kadar 23 dallanma gösterir. Bu dallanmaların ilk 16'sında gaz alış veriş olmaz kalan 7 dallanma bölgesinde gaz alış veriş olur. Soluk borusunda kesit yüzey alanı 2.5 cm kare iken, hava keseciklerindeki yüzey alanı 11800 cm kare olur. Bu yüzden küçük hava yollarında havanın akım hızı oldukça düşük seviyelere iner. Hava kesecikleri, kılcal damarlarla sarılmış haldedir. Çoğu alanda hava ile kan arasında hava keseciği epiteli ve kılcal endoteli vardır. Hava keseciği epiteli ve kılcal damar endoteli duvarının toplam kalınlığı 0,5 mikron civarındadır. Kılcal damarla temas eden hava keseciği yüzey alanı 70 metrekaaredir. İnsanda 300 milyon hava keseciği vardır.

Hava keseciği duvarında iki tür epitel hücresi vardır: Tip 1 epitel hücreleri: Uzun stoplazmik uzantıları olan yassı hücrelerdir. Tip 2 hücreler: Tip 1 hücrelere göre daha kalın olup çok sayıda lameller inklüzyon cisimcikleri içerir, sürfaktan salgılar. Hava keseciklerindeki yüzey geriliminin düşük olması, sürfaktana bağlıdır. Sürfaktan lipit ve protein yapıdadır. Sürfaktan hava keseciğinin büzüşmesini ve hava keseciğine sıvı geçişini önler. Steroid hormonlar, sürfaktan yapımını artırır. Akciğer damarlarında dolaşan kan hacmi 1 litre kadardır. 100 mililitreden azı kılcal dolaşımdadır. Bir alyuvar kılcal damarlardan geçişi, istirahat halinde yaklaşık 0.75 sn iken egzersizde 0,3 saniye ya da daha az bir zamanda olur.

Akciğer kılcal damar basıncı 10 mmHg'dır. Akciğer kılcal damarındaki onkotik basınç, 25 mmHg'dır. Akciğer kılcal damarındaki 25 mmHg'lık onkotik basınç sebebiyle hava keseciğinden kılcal damara 15 mmHg'lık bir basınç farkı vardır. Akciğer kılcal damar basıncının 25 mmHg'yı geçmesi sonucu akciğer ödemi oluşur.

Kan akımı azalmış olan akciğer bölgesinde, hava keseciğindeki PCO₂ basıncı düşer. Bu düşüş, o bölgede bronş daralması yaptırarak; havanın daha az kanlanan bölgeden diğer bölgelere yönlendirilmesini sağlar. Akciğerdeki hava keseciğindeki makrofajların, etkin fagositoz yapma özellikleri vardır. Bunun yanında solunum yolu ile gelen bakteri ve diğer tanecikleri de fagosite eder.

Ayrıca bağışıklık sisteminin yok etmesi için alınan antijenleri uygun duruma getirir. Kemik iliğine etki ederek monosit, granülosit oluşumunu hızlandıran ve granülositleri akciğere çağıran maddeler salgılar (1).

II -2 KÜNT GÖĞÜS YARALANMASI

Künt göğüs yaralanması, eski çağlardan beri bilinmektedir. Göğüs yaralanmalarıyla ilgili bilinen en eski kayıtlar 5000 yıl önce yazılan Edwin Smith Cerrahi papiruslarıdır. Mısır İmhoteplerinde 21 hastanın göğüs ve boyun yaralanmalarından bahsedilir (2). Erken dönemdeki yazılara rağmen, göğüs yaralanmalı hastalarda etkin tedavi usulleri geliştirilememiştir.

II -2 -1- Epidemiyoloji

ABD'de künt göğüs yaralanması sonucu tahminen yılda 15.000 ölüm vakası olmaktadır ve tüm yaralanmaların %20'si künt göğüs yaralanmasıdır. Kafa yaralanmasından sonra ölüme en sık sebep olan 2. yaralanma, göğüs yaralanmasıdır. Yaralanma, 40 yaş altındaki insanlarda en sık görülen ölüm sebebidir. Künt göğüs yaralanmasında ölüm oranı yüksek olup (%15,5) gençlerde 3. en sık ölüm sebebidir (3).

Genel olarak bütün yaş gruplarında ateroskleroz ve kanserden sonra üçüncü sıklıktaki ölüm sebebi, yaralanmalardır. Her yıl motorlu araç kazasına bağlı göğüs yaralanmalarının, %25'i ölmektedir. Yaralanmaya bağlı ölümlerin % 25'i göğüs yaralanmalarına bağlıdır. Göğüs yaralanmasında ölüm oranı yaklaşık %10 civarındadır (4).

II -2 -2 Sebepler

Künt yaralanmalar; trafik kazaları düşme, spor yaralanmaları, savaş, çarpışma ve patlamalarla oluşur. Oluşan künt yaralanmanın gücü ve de etkileri kitle ve çarpan maddenin hızı ile doğru orantılıdır. Künt göğüs yaralanması sonrası en sık görülen bozulma, akciğer sarsıntısıdır. Oluşan hava keseciğindeki kanama ve dokusal yaralanmanın büyüklüğü, künt göğüs yaralanmasının büyüklüğü ile doğru orantılıdır (5).

Shorr ve meslektaşları (6), künt göğüs yaralanması geçiren 515 hastayı gözden geçirdiler. Bunların %70,9'u motorlu araç kazası, %7,6'sı yüksekten düşme, %9,5'i yaya kazası, %7,8'i motosiklet kazası, %4,2'si de diğer sebeplerdi.

Künt göğüs yaralanmalarıyla beraber bulunan yaralanmalar sıklık sırasına göre; ekstremitte kırıkları (% 54), kafa yaralanmaları (% 44), karın yaralanmaları (%21), pelvik kırıklar (% 12), omurga kırıkları (% 6) 'dir (7).

Ciddi göğüs yaralanmalı hastaların sadece %10-20'sinde sadece göğüs yaralanması vardır. Diğerlerinde ise, çoklu yaralanma mevcuttur. Trupka (8), göğüs yaralanması olan çoklu yaralanma vakalarında daha önceleri %4'lerde olan ölüm oranının aslında %25'lerde olduğunu gösterdi.

II -2 -3- Patofizyoloji

Künt göğüs yaralanmasına bağlı ciddi yaralanmalar; doğrudan baskılayıcı güçler veya ani durmaya bağlıdır. Doğrudan baskılayıcı güçler göğüs duvarına zarar verir; kaburga kırığı, yelken göğüs, sternum kırıkları, torasik omurga kırıkları olabilir.

Derin yaralanmalar; akciğer sarsıntısı, künt myokardial yaralanma, yemek borusu yaralanması, diyafram yırtılması ve akciğer yırtılmasını içerir.

Baskılayıcı güç yaralanmalarına bağlı oksijensiz kalınabilir. Ani durmaya bağlı yaralanmalar; aorta, soluk borusu, büyük damarlar, solunum yolundaki bozulmayı içerir. Diğer yaralanma yolları; kemik parçaları yer değiştirince dokuların zarar görmesidir. Künt kırıklar, hemotoraks veya pnömotoraksa yol açabilir veya karın içindeki organlara zarar verebilir.

Çocukluk çağında da yaralanma, ölümlere yol açmaktadır ve çocuklukta en çok yaralanmalar, künt yaralanmaya bağlıdır. Künt yaralanmalı çocukların %10-30'unu göğüs yaralanmaları oluşturmaktadır. Yaralanmadan ölen çocuklarda göğüs yaralanması, kafa yaralanmasından sonra ölüme en çok yol açan yaralanma sebebidir. Diğer yaralanmalarla birlikte göğüs yaralanmasının da olması ölüm oranını 3-4 kat arttırmaktadır (9).

Akciğer sarsıntısı, pnömotoraks, plevra içine kanama daha yaygın görülen göğüs yaralanmalarıdır. Solunum yollarındaki yaralanmalar çocukta % 6'dan daha azdır (10).

Oksidatif stres, nitrik oksit ve kanlanma azlığı apoptotik hücre ölümü için önemli hususlardır. Serbest oksijen kökleri ile ilgili çalışmaların önemi gittikçe artmaktadır. Aniden oksijenin serbest kalması, kanlanma azlığındaki yeniden dolaşımın sağlanması esnasında hücreler için zehirli olabilir. Etkili olan serbest oksijen kökleri ile zar bütünlüğü bozulup geçirgenlik artar (11).

Künt göğüs yaralanması, sıklıkla araba kazası ile olur. Akciğerler sıklıkla hasar görür. Makroskobik değişikliklerle beraber histopatolojik değişiklikler de olur: Ödem, kanlanma, kanama, sarsıntı vs. Akciğer kanlanması ve akciğer içi dolaşım bozulur. Takipte mikrosirküler şok, akciğerde yeniden dolaşım bozukluğu olur. Bu olaylar serbest oksijen köklerinde değişikliğe sebep olur; lipit peroksidasyonuna ve zar hasarına yol açar (12).

II -3-AKCIĞER SARSINTISI

II -3-1-Genel Bilgiler

Künt göğüs yaralanmalı hastaların % 50-60'ında, akciğer sarsıntısı oluşur (14). Kaburgaların göğüs içine girmesi, yaralanma sonrası doğrudan hasar yapabilir. Akciğer dokusunda ve hava keseciklerinde yaralanma olması, kanama ve hücre hasara sebep olur. Hücre içi veya hücre dışı ödem sonucunda geçiş engeli artar ve oksijenlenme azalır. Böylece hayati sığa, tidal hacim, atardamar oksijenlenmesi ve esnekliğinde azalma ile yedek sığada da azalma vardır. İlâveten artan salgı oluşumu bronşiyolları tıkar, hasarlı veya hasarsız bölgelerin büzüşmesine sebep olur. Belirgin kan oksijen azlığı, genellikle yaralanmadan 24-36 saat sonra oluşur.

Akciğer sarsıntısı, 19.yy.'ın sonlarına doğru Dupuytren tarafından tanımlandı (15). Yaralanmanın şiddeti; küçük zedelenmelerden ani akciğer yaralanması (Ani Akciğer Hasarı-AAH) ve ASSS'ye kadar gidebilir. Yaralanmalardaki ölüm sebeplerinin %25-50'sinden göğüs yaralanmaları sorumludur (16).

Kinetik enerjinin iletilmesi ile (kaburga kırığı ve yırtılma olsun olmasın) sonuçta akciğerler ezilmektedir ve hücreler arası ve hava keseciğindeki ödem, kanama ve sonradan hava keseciğinde büzüşme oluşmaktadır (17). Bunun yanında ters yönde yaralanmalar da meydana gelebilir ve kemik yaralanmalarının büyüklüğü göğüs duvarının esnekliğine bağlıdır.

Akciğer sarsıntısı; bölgede ödem, küçük kanama, kanın hücreler arası ve hava keseciğindeki alanlara sızması ile karakterizedir. Atardamar-toplardamar bağlantıları; oksijen azlığı ve solunum

yetmezliğine sebep olur. Solunum yetmezliği, kanamanın ilerlemesi ve görüntüleme bulguları saatler içinde gelişir. Göğüs duvarına ciddi baskı ile kaburga kırığı olsun veya olmasın akciğer sarsıntısı oluşur. Çocuklarda göğüs kafesi yumuşaktır. Önemli güçleri akciğerlere iletir ve kaburga kırığı olmaksızın akciğer sarsıntısı ile sonuçlanır.

Yelken göğüs, aşırı göğüs baskısına bağlı oluşan yaralanmadır. Üç veya daha fazla kaburganın iki veya daha fazla yerden kırılması ile oluşur. Paradoksal (ters) göğüs duvarı oluşur ve paradoksal göğüs soluk almada içe, soluk vermede dışa hareket eder. Yelken (flail) bölüm hemen görülmez ve bu yaralanmaların %31'inde yaralanmadan sonraki ilk 6 saatte görülür (18).

Yelken (flail) bölüm; solunumun işleyişini bozar, akciğer havalanmasını önler ve oksijen azlığı yapar. Akciğer sarsıntısında göğüs duvarında mekanik bozukluk yoktur, ama solunum yetmezliğine sebep olur. Doku yaralanması; hava keseciğinde büzüşme ve akciğerde yoğunlaşma ile belirginleşir. Akciğer sarsıntısının sonucu olan zatürre ve ASSS, vakaların %50'den fazlasında görülür. Künt göğüs yaralanması ve ilişkili sonuçlar, künt yaralanmadaki ölüm oranının %25'ten fazlasından sorumludur (19). Kan oksijen azlığı, çok yaygın bir bulgudur ve akciğer sarsıntısı şüphesini artırır.

Kaburga kırığı, en yaygın kemik yaralanmasıdır ve akciğer sarsıntısının diğer işaretleri olmasa bile, kaburga kırığı varsa akciğer sarsıntısı şüphesi artar. Kürek kemiği kırığı nispeten yaygın olmamasına rağmen %50'nin üzerinde akciğer sarsıntısı ile ilişkilidir (20).

II -3-2-Epidemiyoloji

Künt göğüs yaralanmalı hastaların % 50-60'ında, akciğer sarsıntısı oluşur (14). Yaralanma şiddetinin spektrumu; küçük yoğunlaşmalardan AAH ve ASSS' ye kadar gidebilir. Akciğer sarsıntısı, tüm künt göğüs yaralanmalıların %30-75'i arasında çok yaygın görülen yaralanmadır (21). Bir arada olan yaralanmalardan dolayı sadece akciğer sarsıntısına bağlı ölüm oranını tanımlamak zordur; ancak literatürde genellikle %10-25 arası değerler rapor edilmiştir. Ölüm hızının sıklıkla diğer yaralanmalarla birlikte belirtilmesine rağmen, çoğu raporlarda % 5-40 arasında olduğu belirtilmektedir. Bir yelken göğüs, %75 oranında akciğer sarsıntısı ile ilişkilidir ve yüksek ölüm oranı ve hastalık sebebidir (22).

II -3-3-Sebepler

Künt göğüs yaralanmasına yol açan sebepler, akciğer sarsıntısı sebebinde de rol oynar. Künt yaralanmalar; trafik kazaları, düşme, spor yaralanmaları, savaş, çarpışma ve patlamalarla oluşur.

II -3-4-Fizyopatoloji

Akciğer sarsıntısının temel sebebi, 2. Dünya Savaşından sonra tanımlandı ve Clemedson tarafından özetlendi (23). Akciğer sarsıntısı sebebinde üç temel sebep etkilidir:

1-Spalling etkisi: Kesi veya patlama etkileri sonrası, sıvı-gaz ara yüzeyinde etkilenme olur. Bu etki; derin şok dalgalarının okyanus yüzeyine ulaşması etkisi şeklinde olur, sonuçta kubbe şeklinde serpinti olur. Hava içeren bir organ olan akciğerde spalling etkisi, başlangıçtaki etkiyi şok dalgaları ile hava keseciklerine dağıtabilir.

2-İnertial (Hareketsizlik) etkisi: Bu etki ile düşük yoğunluklu hava keseciğindeki doku, daha ağır hıllar yapıardan farklı hızlarda hızlanır. Çarpan dalganın yavaş etkisi ile hava keseciğinin etkilenmesidir.

3-İmplosion (Patlama) etkisi: Gaz kabarcıklarının basınç dalga geçişinden sonra rebound etki ile veya aşırı gerilmesi ile sonuçlanır. Akciğer içi hava genişlemesi yapan bir patlama etkisi, hava keseciğinde aşırı gerilme ve yırtığa sebep olur.

İnsanda hava içeren organlar olan akciğer, barsaklar ve kulak zarı hassastır. Artmış doku basıncı ve sonraki dokunun mekanik yırtılması ile akciğerler, göğüs kafesine uygulanan mekanik güçleri iletir. Akciğerin doğrudan yırtılması, kaburga veya göğüs duvarı yaralanmaları ile birlikte olabilir. Akciğer bölümlerinde hava keseciğindeki görev azalması, bronş daralması olabilir, mukus üretimi artar aynı zamanda temizleme azalır ve sürfaktan üretimi azalıp hava keseciğindeki büzüşmeye yol açar (24).

Akciğer doku hasarı, patofizyolojik değişikliklere yol açar. Bunlar yaralanma şiddet ve büyüklüğüne bağlıdır, solunum yetmezliği ile sonuçlanabilir. Genellikle akciğer sarsıntısına bağlı solunum rahatsızlıkları, 3-5 gün içinde çözünür ama geç dönemde kötüleşmeler olabilir. Sarsıntı sonrası akciğerin kötü görev yapması sonucu; yerel iltihabi cevaba bağlı olarak kan birikmesi, yaralanmayla ilişkili bütün vücudu etkileyen iltihabi cevap veya hastanede bulaşan zatürre gelişimi görülebilir (24).

Kanın hava keseciğindeki yüzeye sızması ve sonra birikmesi damar içi basınç artışına sebep olur. Akciğer kılcal basıncı, kan damarındaki basıncı aşarsa akciğer içi bağlantı gelişir (25). Artmış gaz değişim engelinin kan oksijen azlığına katkıda bulunmasına rağmen, ciddi kan oksijen azlığı daha çok havalanma azlığı tarafından oluşturulur. Yaralanan alanda solunum yaklaşık %44 kadar azalır (22). Yaralanmadan 24-48 saat sonra oksijen azlığına daha fazla büzüşme ve iltihap olması katkıda bulunur. Akciğerde oksijen azlığına bağlı damar daralması, oksijen azlığı dokuya olan dolaşımı azaltır. Damar daralması, sarsıntıya uğramış akciğer alanı ile orantılı olarak oluşur.

II -3-5-Klinik

Akciğer sarsıntısındaki belirti ve bulgular şunlardır: Solunum sıkıntısı, kan oksijen azlığı, morarma, nabızda artış, solunum seslerinin azalması veya kaybolması, kanlı balgam, kaburga kırıklarındır. Kanlı balgam, vakaların %50'den fazlasında olurken; solunum sıkıntısı ve oksijen azlığı ancak büyük sarsıntılarda olur (26). Solunum-dolaşım uygunsuzluğu, akciğer içi bağlantıyı artırır ve akciğer esnekliği azalıp sonuçta bölgesel akciğer hasarı gelişir. Bu sonuçlar klinik olarak; kan oksijen azlığı, CO₂ artışı ve solunum işinin artışı şeklinde görülür. Hastalarda hızlı solunum, ronküs, (vızıltı sesi (vizing) ve bazı vakalarda kanlı balgam görülür. İlk 4-6 saatte göğüs filmlerinde anormallik görülmeyebilir. Klinikte oksijen azlığı ve havalanma bozukluğu, 24-48 saat içinde gelişir.

II -3-6-Tanı

Artmış alveoloarteryel fark veya başlangıç kan gazında PaO₂/FİO₂ oranının düşmesi, kişiyi akciğer sarsıntısı açısından şüphelendirmelidir. Akciğer sarsıntısı tanısında, göğüs filmleri teşhisi destekler. Sarsıntı, sınırlı veya yaygın olabilir ve de bir bölüm veya loba uymayabilir. Yaralanmadan 6 ve 24 saat sonra akciğer filmi tekrarlanmalıdır. Görüntülemeye bronş çevresi, damar çevresi veya hava keseciği içindeki kanamanın açılması 10 günü alır (27). Şayet beklenen zamanda açılma olmazsa eklenmiş bir zatürreden şüphelenilmelidir.

Erken yaralanma sonrası dönemde, akciğer sarsıntısını tanımlamada göğüs filminin vereceği bilgi sınırlıdır. Akciğer sarsıntısı, yaralanma sonrasında 48 saatten önce göğüs filmlerinde belirgin olmaz. Ortalama 6 saatlik gecikme olur. Düz film ile %60 oranında lezyonun genişliği tahmin edilemez.

Göğüs BT, düz filmden üstündür. Temel avantajı, yaralanmadan hemen sonra doğru bilgi vermesidir. İlaveten yaralanmış toplam akciğer alanı tahmin edilebilir ve solutucu desteği açısından değerlendirmeye imkan verir.

Genişleyen mediyasten, aortik topuz veya aorti yayının sınır kaybı, akciğer tepesinde pleural kapsül, sol ana bronşun yer değiştirmesi ve burun-mide sondası veya soluk borusunun sağa doğru kayması; aortik istmusta künt aort yırtılmasını düşündürür. Bu filmlerdeki işaretlerin teşhis değeri, nispeten düşüktür. Büyük damar yaralanması, olguların %30'undan fazlasında filmlerde belirlenemeyebilir (28).

Göğüs filminde kaburga kırıkları veya kaburga-kıkırdak ayrılmaları, ilk filmlerde gözden kaçabilir. Sadece birinci kaburga kırığı sıklığı ve ilişkili büyük damar yaralanma oranı yaklaşık olarak %3'tür. Çeşitli yerleşmiş kataterlerin filmdeki duruş şekillerinin önemli teşhis anlamı olabilir. Endotrakeal tüp, karina üstünde orta soluk borusunda olmalıdır.

Eğer burun-mide tüpü diyafram üzerinde bulunursa, sol diyaframın yırtılmasından şüphelenmek gerekir.

Diğer tanı yöntemleri: Bronkoskopi, solunum/dolaşım görüntüleme, alveolo-arteriyel farktır (29).

II -3-7- Tedavi

Günümüzde akciğer sarsıntısına olan yaklaşım, destekleyici tedavi şeklindedir. Akciğer sarsıntısı, ciddi kan oksijen azlığı ile ilişkili olabilir. Başka bozukluğu olmayan vakalar, genelde 48-72 saat içinde iyileşmeye başlar ve 1 hafta içinde iyileşme tamamlanır (30). Akciğer sarsıntısı hastalarında yoğun göğüs fizik tedavisi gerekir.

Akciğer sarsıntısında kullanılacak sıvı tipi ve miktarı ile ilgili fikir birliği yoktur, fakat 0,5ml/kg/saat idrar çıkmalıdır. Şekerli ve tuzlu sıvıların, akciğer ödemini azaltmada iddialı bir kanıtı yoktur (31).

Yeterli ve seçici solutucu desteği ve yoğun akciğer temizliği, zatürreyi önlemek için önemlidir. Göğüs fizik tedavisi, burun-soluk borusu temizliği, ağrı kontrolü önerilmektedir.

Yelken göğüslü hastalarda hastane öncesi ağrının giderilmesi ve göğüs fizik tedavisi gerekir. Eğer hastada, oksijen azlığı veya CO₂ artışı var ise soluk borusuna tüp takılması gerekir. Kaburga kemeri veya kaburgayı sabit tutucu yöntemlerin açık bir faydası yoktur. Yelken göğüslü hastalarda, ilişkili diğer yaralanmalarla birlikte ölüm oranı %20'dir.

Belli hastalarda solutucu desteği gerekebilir. Normal yollarla balgamın çıkarılması ile büzüşme en aza iner ve zatürre tehlikesi azalır. Solutucunun hedefi, akciğer sarsıntısına bağlı ödem azaltmaktır. Ödem azalınca yedek sığa artar, bağlantı ve kan oksijen azlığı azalır. Bu hastalar için en uygun solutucu yaklaşımı, yüksek pozitif nefes verme sonu basınç (YPNVSB), en düşük değerle yeterli oksijenlenmesi sağlamaktır. Aşırı YPNVSB uygulaması, gaz değişimini daha da kötüleştirir ve basınç yaralanmasına sebep olarak akciğer sarsıntısı alanını artırır. Bu yüzden YPNVSB, negatif göğüs içi basıncı etkileyip toplardamar dönüşünü engelleyerek zararlı olur. Yelken göğüslü olan vakalarda artmış YPNVSB, ters hareketi azaltmak için gerekebilir. Akciğer sarsıntılıların %50'den fazlasında akciğer iltihabı olabilir (22).

Furosemid, doğrudan akciğer venüler düz kasları etkileyerek akciğer toplardamar direncini azaltır, böylece akciğer kılcal damarlarında hidrostatik basınç düşer (32). Akciğer kılcallarında sıvı filtrasyon hızının azalması sonucunda; akciğer, hücreler arası bölgedeki sıvıyı azaltır ve akciğer görevini düzeltir. Bu etkiler, furosemidin idrar söktürücü etkisinden bağımsızdır (33).

Akciğer sarsıntısının şiddeti; akciğer iltihabı gelişimi, solunum yetmezliği ve ölüm ile ilişkilidir. Göğüs yaralanmasından sonra solutucu desteğine ihtiyaç olup olmadığı hakkında akciğer sarsıntısı şiddeti, fikir verir. Ayrıca akciğer sarsıntısı ASSS gelişimi için bağımsız bir tehlike hususudur ki bir çalışmada hastaların %38'inde görülmüştür (34).

Önemli bir künt yaralanma, doğrudan darbe dışında başka sebeplerle de oluşabilir. Patlama basıncı dalgaları ile oluşan zarar en fazla hava içeren bağırsak, kulak zarı ve akciğerler gibi organları etkiler. Aynı şiddetteki güce hastanın yanıtı değişiklik gösterebilir. Olgunlaşmamış kemikler, yetişkindekine göre daha az kireçlenmiş ve daha çok hareketlidir. Çocuklar da, yetişkinlerle karşılaştırıldığında büyük künt yaralanma sonucu kemik yaralanma sıklıkları daha düşüktür. Çocukta görülebilecek kaburga kırığı, genellikle ciddi bir yaralanma belirtisidir.

II-4-Ani Akciğer Yaralanması ve Ani Solunum Sıkıntısı Sendromu (AAH VE ASSS)

II-4- 1 Yaralanma sonrası ASSS

Künt göğüs yaralanması sonrası ASSS, vakaların % 5-20'sinde görülen sonuçtur. En büyük tehlike yaralanmadan sonraki ilk 24 saat içinde olur, çoğu zarar da 72 saat sonra olur.

ASSS, ani akciğer yaralanmasının en ileri safhasıdır. Ani akciğer yaralanması; akciğerde nefes verme sonu hacmin azalması, akciğerde hücreler arası ödem, hava yolu basınçlarında artış, oksijen tedavisine dirençli kan oksijen azlığı ile kendini gösterir. ASSS; sitokin, monosit-makrofaj, kompleman, pıhtılaşma-fibrinoliz sistemlerinin uyarılması ve nötrofil yığılmasıyla seyreder.

Yaralanma sonrası ASSS sıklığı; sepsise bağlı ASSS'den sonra ikinci sıklıkta olup %12-39 arası değerler rapor edilmiştir (35). Yapılan son çalışmalara göre başlangıçta metabolik asidoz olması, yaralanmalı hastalarda AAH gelişeceğini önceden haber verir (36). Erken ASSS (48 saatten önce); kanamalı şok, kılcal damarlardan sızıntı ile birlikte. Geç ASSS (48 saatten sonra); zatürre ve çoklu organ yetmezliği ile ilişkilidir.

Yaralanmaya bağlı veya yaralanma olmadan ASSS oluşabilir. Hava keseciği- kılcaldamar yüzeyinin hasarı sonucu, kılcal damar geçirgenliği artar. Geçirgen kılcal sistem sebebiyle hava keseciğindeki endotelial deliklerin büyüklüğü artar. Atardamar ve bronşiyal kanalların baskısı ile hücreler arası ödem artar. Sonuçta hiyalen zar gelişir.

ASSS, akciğerin yaralanmaya verdiği bir yanıtır. ASSS, doğrudan yaralanmaya bağlı akciğer sarsıntısı sonrası gelişebilir. Günümüzde ASSS'den sorumlu yolların hepsi açığa çıkartılmamıştır. Damarı etkileyen maddeler (serotonin, histamin ve katekolaminler), pıhtı hücresi çökmesi, akciğer damar daralması etkileri ile ASSS oluşabilir.

Kompleman; sepsis ve yaralanma durumunda etkili olur, akciğer damar yatağına nötrofiller birikir. Nötrofillerden serbest oksijen kökleri ve lizozomal zerrecikler salınır; salınan bu maddeler ise akciğerde hasar meydana getirir.

ASSS, 1967 yılında Ashbaugh ve Pety tarafından tanıtıldı (37). O zaman Ashbaugh, ani solunum yetersizliği sendromunu (ASSS); bebeklerde görülen hiyalin zar hastalığındakine benzeyen akciğer yığılma zemininde gelişen ağır solunum yetmezliği sendromu olarak tanımladı.

ASSS ile ilgili yazılarda çoğu kez Erişkin Solunum Sıkıntısı Sendromu tanımlaması kullanılmıştır. Ancak 1987 yılından sonra Ani SSS tanımlamasının daha uygun bir tanımlama olacağı kabul edildi (38).

Tüm ASSS hastalarında AAH vardır, ama AAH hastalarında ASSS yoktur. ASSS tanısının konulmasında klinik değerlendirme çok geniştir. Bundan dolayı " ani akciğer hasarı " (AAH) tanımlaması ortaya çıkmıştır. Ağır akciğer yetersizliği hallerinde ASSS tarifinin kullanımının daha uygun olacağı benimsenmiştir.

AAH ve ASSS tanımlanmasında göz önüne alınan ölçütler şunlardır:

1. Ani akciğer hasarı (AAH)

a-Başlangıç: Ani başlangıç olacak,

b-Oksijenlenme: $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg (YPNVSB)' i değerlendirmeden),

c-Akciğer filmi: İki taraflı yığılma mevcut olacak,

d- $Pa B < 18$ mmHg ya da $Pa B$ ölçümü yapılmadığında sol atriyal yüksek tansiyon bulguları yoktur.

2. Ani akciğer yetersizliği sendromu (ASSS)

a-Başlangıç: Ani başlangıç olacak,

b-Oksijenlenme: $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg (YPNVSB)' i değerlendirmeden)

c-Akciğer filmi: İki taraflı yığılma mevcut olacak,

d- $Pa B < 18$ mmHg ya da $Pa B$ ölçümü yapılmadığında sol atriyal yüksek tansiyon bulguları yoktur.

AAH ile ASSS arasındaki fark, PaO₂/FiO₂ oranının AAH' da <300 mmHg, ASSS'de ise <200 mmHg olmasıdır.

ASSS tanısı için olması gereken klinik şu şekilde özetlenebilir:

1. Normal akciğerlere sahip olan hastanın, sonradan önemli bir akciğer meselesi ile karşılaşması,
2. Düşük akciğer esnekliği, artmış akciğer akımı ve kan oksijen azlığı ile seyreden solunum yetersizliği tablosunun olması,
3. Akciğer filminde yaygın akciğer yığılmasının olması,
4. Sol kalp yetersizliği ve konjestif kalp yetersizliğinin olmaması (şok, sepsis, yaralanma gibi çeşitli hastalıklar da ASSS'ye sebep olabilir.)

II -4- 2 Epidemiyoloji

ASSS ile ilgili olarak farklı kliniklerde değişik oranlarda vakalar bildirilmektedir. Argus ve arkadaşları, 1996 yılında yaptıkları araştırmada ABD'de ASSS sıklığını %000 50.7-64.3 olarak tespit etmişlerdir (39). Reynolds ve arkadaşları, 1998'de yayınlanan çalışmada 4 yıl boyunca 5 000 000 kişide %000 30-52 arasında ASSS hastası bildirdi (40). ASSS sıklığı, 1993 - 1995 yılları arasında 4634 hastayı kapsayan çalışmada % 6.4 bulunmuştur (41).

II -4- 3-Sebepler

- 1- Enfeksiyon hastalıkları: a-Bakteriyemi, b-Sepsis (En sık sebebidir), c-Zatürre (viral-bakteriyal)
- 2- Yaralanmalar: a-Yanıklar, b-Çoklu kan nakilleri, c-Çoklu organ yaralanması, d-Uzun kemik kırıkları (yağ embolisi), e-Kafa yaralanması, f-Akciğer sarsıntısı, g-Uzun süren kalp-akciğer ameliyatı
- 3- Solunuma bağlı bozulmalar:
a-Oksijen zehirlenmesi, b-Duman, buhar, zehirli gaz (NO₂, CL₂, DoO₂, NH₂), c-Mekonyumun akciğere kaçması, d-Mide içeriğinin akciğere kaçması (pH <1.5, yiyecek), e-Suda boğulmalar
- 4- Doğumla ilgili sonuçlar
a-Zehirlenme, b-Amniyon sıvısı embolisi, c-Doğum sonrası endometrit
- 5- Akciğer embolisi (tromboemboli)
- 6- İlaç zehirlenmeleri (eroïn, aspirin, imipramine vb.)
- 7- Ani pankreatit
- 8- Işın zatürresi
- 9- Uzun süren ameliyatlarda (5 saat>)
- 10- Yaygın damar içi pıhtılaşma
- 11- Yenidoğanın hyalen zar hastalığı

II -4- 4-AAH -ASSS Patofizyolojisi

Hava keseciği-kılcaldamar geçirgenliği artışı yapılan son çalışmalara göre; makrofaj, nötrofil ve akciğer damar endotelindeki değişikliklere bağlıdır. Akciğer içindeki nötrofil birikmesi ve göçü, ASSS'nin tipik histolojik yapısını göstermektedir. Bunun sonucunda da akciğer kökenli kimyasal uyarı ile dolaşımdaki iltihabi aracılar ortaya çıkmaktadır.

a-ASSS' nin iltihabi yanıtı yapılan bazı deneysel çalışmalara göre bir lipopolisakkarid (LPS) ile oluşturulmaktadır.

b-Oluşan bu lipopolisakkaride bağlanan protein (LBP), ani dönemde endotoksine yapışmakta ve CD18 düzeni, değişime uğramaktadır.

c-Berberinde nötrofiller endotele yapışmakta, hava keseciğindeki makrofajlardan da sitokinler (TNF-alfa) açığa çıkıp, ASSS tablosunu oluşturmaktadır. ç-LPS/LPB yapısı sonraki dönemde CD18 ile etkileşime girip ortaya çıkarttığı hücre içi yanıtla akciğer hasarını tetiklemektedir. LBP ve CD18, ASSS hastalarında yapılan bronkoalveoler yıkama (BAY) örneğinde tespit edilmiştir. ASSS gelişen sepsis hastalarının plazmasında, LPS bulunmuştur ancak kaynağının nereden geldiği tespit edilememiştir.

d-ASSS' nin erken döneminde TNF-alfa üretimi sonrasında IL-1 ve IL-8 oluşmaktadır. Bu enzimlerin yerel olarak açığa çıkması, muhtemelen AAH/ASSS ile ilgili doku hasarının oluşmasında önemlidir. Hava keseciğindeki makrofajların, ASSS hastalarında kimyasal hususların üretimine etki ettiği gösterilmiştir.

e-İltihap karşıtı sitokinlerin (IL-4, IL-10, IL-13) de iltihap öncülerinin yanında önemli bir rolü vardır. Bilindiği gibi geçirgenliği sağlamak için sitokinler; elastin gibi iltihabi hususları açığa çıkararak hücre dışı yapıyı olumlu yönde etkileyebilirler.

Etkili hava keseciği tamiri ile ASSS hastalarının yaşamı mümkündür. Bu fibrozis, bazen programlanmış hücre ölümü (apoptozis) yoluyla engellenebilmektedir (42).

ASSS hastalarında akciğerin histopatolojik özelliği kalp dışı, yüksek geçirgenlikli ödem olmasıdır. AAH/ASSS tanısında damar geçirgenlik ölçümleri önemlidir. Ölçümünün zor olması sebebiyle pratik uygulama alanı istenilen düzeylerde gelişmemiştir.

Hava keseciği ödeminin olumsuz önemli sonuçları vardır:

- 1-Akciğer hasarının ciddiyeti doğrultusunda fosfolipitle bir arada sürfaktan azalır.
- 2- Önemli iki fosfolipitin (fosfatidilkolin ile fosfatidilgliserol) nispeten miktarları azalır.
- 3- Sürfaktanın içinde değişik yağ birikimleri oluşur. Sürfaktana bağlı proteinlerde önemli azalma olur. Plazma proteinlerinin kaçağı sürfaktan görevinin engellenmesine sebep olur, yüzey gerilimi artarak hava keseciği sağlamlığı bozulur ve büzüşmeler gelişir.

Sürfaktan bileşiminde değişimler olması, ASSS' de görülen sıvı denge dağılım bozukluklarına sebep olabilir. Böylece, hava keseciğindeki yüzey gerilimi artışı hücreler arası ve damar çevresi basınçları düşürür ve sıvı akımının endotel boyunca bölmeler arası ve hücreler arası aralıklara kaçışını artırır.

ASSS' yi oluşturan endotel hasarının, akciğer damar kontrol yollarında belirgin etkisi olmaktadır. Bozulmuş olan bu durumu, oksijen azlığına bağlı akciğer damar daralması daha da ağırlaştırır. Etkilenen akciğer dokusunda hasarlanma olur.

Hücre zarının yüzey özelliklerinde değişiklikler olur. Alttaki fosfolipit tabaka ortaya çıkar. Takiben kompleman ve fosfolipaz A etkili olur. Siklooksijenaz ve lipooksijenaz yoluyla doku hasarı sonucu eikozanoidler oluşur.

Vücut, enfeksiyona yol açan mikroorganizmaları iltihap sayesinde etkisizleştirir. Şayet iltihap cevabı abartılı ise oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulmuştur. Bu bozulma, iltihabın uzun sürüp daha şiddetli olmasına yol açar. Vücuttaki savunma görevini gerçekleştiren koruyucu sistemler doku hasarına yol açabilir. Bu hasar sonucu meydana gelen tepkiye bağlı oksijen ürünleri, hücre zarındaki doymamış yağ asitlerini peroksidasyona uğratmak suretiyle hücre hasarına yol açarlar.

Endotel dışında lökositler de oksijen ürünleri üretir. Bu ürünler genellikle dış yörüngesinde serbest elektron içerir. Örneğin süperoksit anyonu (O_2^-), kuvvetli bir oksijen ürünüdür ve hidroksil kökü (OH-), hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi diğer oksijen ürünlerine dönüşebilir. Oksijen ürünlerindeki serbest elektron, herhangi bir hücresel yapıtaşı ile tepkimeye girerek hücre yıkımına yol açar.

Genelde hücreler kendi oksijen ürünlerinin oluşturacağı hasara karşı; katalaz (KAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon gibi vücut kaynaklı antioksidanlar tarafından korunur.

Kullanılan iltihap karşıtı ajanlar diğer araçların rol oynadığı iltihabın kontrolünde etkisiz kalmaktadır, sadece etki gösterdikleri araçların sorumlu olduğu iltihabi yanıtı baskılar (43).

Lökotrienler; nötrofil uyarılması, bronş daralması ve damar daralmasını artırır. Lökotrienler kılcal kaçağı arttırmada histaminden bin kat daha güçlüdür.

Bilindiği gibi iltihapta kallikrein-kinin sistemi de etkili olmaktadır. Kininler, ağrı ve bronş daralmasını arttırmalar. Bu şekilde iltihabın ana bulgularından olan ağrıyı meydana getirirler. Protein yıkıcı enzimlerin birçoğu, kininojenlere etki eder ve bradikinin başta olmak üzere birçok polipeptit oluşturur. Kininler, kılcal geçirgenliği artırır ve doku ödemeine sebep olurlar. Bradikinin, güçlü bir damar genişleticidir.

You Shuei Lin ve arkadaşları, ani akciğer hasarında taşikinin tutamak antagonisti kullanarak hasarın şiddetinin azaldığını rapor ettiler (44) .

Nitrik oksit de iltihapta etkili olan bir maddedir. Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin etkili olmasından sonra L-arginin amino asidinin terminal guanido nitrojeninin okside olması ile üretilir. NO üretimi sırasında kofaktör olarak flavin adenin dinükleotit (FAD) , nikotinamid-adenin-dinükleotit fosfat (NADPH), tetrahidrobiopterin (THB) kullanılır.

Nitrik oksit sentetaz enziminin üç şekli mevcuttur:

a) Endotel hücrelerinde bulunan yapısal nitrik oksit sentaz (eNOS ya da NOS 3),

b) Sinir hücrelerindeki sinirsel nitrik oksit sentez (sNOS ya da NOS 1).

(Yapısal nitrik oksit sentaz ve sinirsel nitrik oksit sentaz kalsiyuma bağımlı enzimlerdir.)

c) Uyarılabilir nitrik oksit sentaz (uNOS ya da NOS 2) enzimi ise makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde bulunur (45).

Murakami ve ark. uNOS enziminin mRNA'sının artması ile uyarılabilir nitrik oksit sentaz enzim düzeyinin arttığını tespit ettiler. uNOS enziminin artmasının; nitrat, nitrit yoğunluklarını arttırdığı ve sepsise benzer klinik oluşturduğu belirtildi (46) . Bir diğer çalışmada **7-nitroindazole** kullanılarak sNOS enziminin engellenmesiyle ani akciğer hasarının azaldığını görüldü (47). Daha sonra akciğer epitel hücrelerinde **poli polimeraz enziminin uyarılması** ile uNOS düzeyinin arttığı **bu enziminin engellenmesinin**, akciğer epitel hücrelerinin görev bozukluğunu önlediğini ve yaralanmanın şiddetini azalttığı tespit edildi (48).

Enkhbaatar ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise Bbs-2 kullanılarak uNOS enziminin engellenmesinin solutucuda solunum yollarını açık tutmak için ihtiyaç duyulan basınç miktarını, akciğer ödemi oluşumunu ve akciğerde lenf akışını azalttığı gösterildi (49) . İltihap cevabı ani akciğer yaralanması oluşumunda beklenenin üzerinde olmaktadır..

Nötrofillerde (lökotrien B4) LTB4 uyarısıyla selektin yapımı artar. Bunun yanında TNF uyarısıyla birlikte endotelden selektin yapımı artmaktadır. Etkili nötrofiller, akciğer endoteline ilgi göstererek selektinler aracılığıyla dokuya geçerler. Etkili nötrofillerin dokuya geçmesiyle dolaşımdaki lökosit sayısı düşer.

Kanlanma azlığı, ksantin dehidrojenazın ksantine oksidaza dönüşümüne yol açar. Yeniden dolaşımın sağlanması ile birlikte oksijen varlığında ksantin oksidaz hipoksantini ksantine dönüştürür. Bu da süper oksit ve hidrojen peroksit oluşumuna yol açar.

Enkhbaatar ve arkadaşları ani akciğer hasarı oluşturulan koyunlarda solunum yoluyla **doku plazminojen uyarıcısı** kullanarak tedavideki etkinliğini araştırdılar. Doku plazminojen uyarıcısı kullanan gruptaki koyunlarda solutucu ile solunum yollarını açık tutmak için ihtiyaç duyulan basınç miktarının azaldığını rapor ettiler (50).

Murakami ve arkadaşları, **rekombinant antitrombin** kullanarak oluşan ani akciğer hasarında patofizyolojik değişikliklerin azaldığını rapor ettiler (51).

Marc Laffon ve arkadaşları **interlökin-8'i bloke** ederek; tavşanlarda akciğer endotel ve epitel görev bozukluğunu önleyerek, ani akciğer hasarını azalttılar (52).

Lökositler, doku hasarı sonrasında yüksek miktarda süperoksit kökleri oluşturur ve akciğer endotel yüzeyine yapışarak akciğerdeki geçirgenliği artırır. Geçirgenlik artışı sonucu damar içi sıvı ve proteinlerin hava keseciği-kılcal damar arasındaki hücreler arası alana geçişi artar. Lenfatik akım artar. Hava keseciğinde ve bronş çevresinde ödem oluşur.

Hava keseciklerindeki düşük yüzey gerilimi, hava keseciklerinin içini kaplayan **sürfaktana** bağlıdır. Hava kesecikleri soluk alıp verme sırasında küçüldüğünde, eğer yüzey gerilimi azaltılmazsa büzülür. Sürfaktan, akciğer ödeminin önlenmesine de yardım eder. Sürfaktan eksikliğinde hava keseciklerine karşı yüzey geriliminin 20 mmHg'lık bir güç üreteceği hesaplanmıştır. 20 mmHg'lık güç de sıvının

kandan hava keseciklerine geçmesine sebep olur. Sürfaktan, tip-2 hava keseciği epitel hücreleri tarafından yapılır. Sürfaktan eksikliği, bebeklerde **hiyalin zar hastalığına** sebep olur.

Akciğer epitel hücreleri fetal (cenin) yaşam süresince sıvı ile birlikte klor salgılar. Hyalin zar hastalığında yapay olarak geliştirilen ya da sığır akciğerinden elde edilen sürfaktan kullanılır. Sürfaktan, hastalığın şiddetini azaltır.

MEB-Jy Jeng ve arkadaşları, ani akciğer hasarında sürfaktan yerine koyma tedavisi uyguladılar ve hasarın şiddetinin azaldığını rapor ettiler (53). Bu tedavi usulü, tehlikeleri ve yan etkilerine rağmen günümüzde birçok klinikte uygulanmaya başlanmıştır.

Ani akciğer yaralanması geliştikten sonra çekilen göğüs tomografilerinde ilk ödematöz yığılmalar, en çok kan akımı olan alt akciğer alanlarında görülür. Alt akciğer alanları, genellikle sol atrial basınç seviyesinin altındadır. Nispi olarak artmış kan akımı sebebi ile sol atrial basınç seviyesinin altındaki bölgelerde geçirgenlik değişiklikleri daha fazla olur. Ödematöz yığılmalar, sırtüstü yatan hastalarda arka akciğer alanlarında daha fazla görülür. Ön-arka akciğer filminde, yığılmalar aynı şekilde ve yaygın gibi algılanır.

II -4- 5-Klinik

ASSS, orta derecede akciğer görev bozukluğundan ölümcül akciğer yetmezliğine kadar gidebilir. ASSS, akciğerdeki değişimlerin endotelin tamamını etkileyen yanıtıdır. Periferdeki oksijen kullanımının bozulmasıyla küçük damar kontrolü kaybolur. Böylelikle, oksijen mitokondri tarafından iyi kullanılamaz. Buna bağlı olarak oksijenin zehirli etkileri ortaya çıkmaktadır.

Bu hastalık tablosu sırasında akciğerler hava keseciği-kılcal damar hasarı yönünden 3 dönemden geçmektedir:

1. dönem (sıvı artışı dönemi): Kılcal damar kanlanma artışı ve akciğer atardamarlarında damar içi fibrin, nötrofil, pıhtı hücresi birikimi olur. Bu, hasarın ilk 6 saatinde başlamaktadır. Atardamar çevresi ve hücreler arası kanamalar, sonraki 12-24 saat içinde görülür. Hyalin zar, 72 saat içinde oluşmaktadır. İmmünglobülinler, fibronektin, fibrinojen ve kompleman içerikli hiyalin zarlar hava keseciklerini tıkamaktadır. Epitel hücreleri yozlaşır, hava keseciği-kılcal damar zarı görevini yapamaz. Geçirgenlik artışı ve akciğer ödemiyle hücreler arası bölüme protein kaçağı geçmektedir.

2. dönem (çoğalma dönemi): İlk hasardan 1-3 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Yapısı normal olmayan tip 2 akciğer hücreleri, fibroblastlar ve miyofibroblastlar üretilir. Kanamalı sıvı granülasyon dokusuna yönelmeye başlar, kollagen birikimiyle fibrozis başlar.

3.dönem (fibrozis): Tedaviye rağmen eğer ASSS üç hafta sürerse, geçiş yetersizliği artar ve tablo ölümcül olur (54).

II -4-6-Tanı

II -4-6-1-Belirti ve bulgular

ASSS için; kan oksijen azlığı varlığı, kalp kökenli olmayan ödem ve bunlara eşlik eden uygun bir hazırlayıcı husus olması halinde bir ön tanı konulur. Belirti ve bulgular özgül değildir ve akciğer ödemi ile kan oksijen azlığına aittir. Solunum sıkıntısı, hızlı yüzeysel solunum, morarma ve kaburgalar arasında çekilmeler görülebilir. Göğüsün dinlenilmesinde ral ya da vızıltı sesi (vizing) olabilir.

II -4-6-2-Laboratuvar bulguları

1 - Akciğer filmi: Yaygın iki taraflı akciğerde yoğunlaşma görülür. (Kalp büyümesi, damar yapıda artma veya konjestif kalp yetmezliğinin diğer bulguları olmaksızın)

2 - Kan gazları: ASSS'de açığa çıkan iltihabi araçların solunum - dolaşım dağılımını ciddi şekilde bozması sebebiyle kan oksijen azlığının solunan oksijenin artırılması ile düzeltilmesi zordur. Konjestif kalp yetmezliğindeki kan oksijen azlığı, genellikle tedaviye daha iyi cevap verir. Ani solunum yetmezliğinin başlangıcında genellikle hızlı solunum ve kanda CO₂ azlığı görülür, kanda CO₂ fazlalığı, solunum durmasının habercisidir. Kan gazı incelemesi, solunumun kalitesini gösterir. Serum pH ve baz açığı; şokun derecesini ve canlandırmanın derecesini gösterir. Derin ve kalıcı asidozis (pH<7.2 veya baz açığı>12mEq/L), düzelmeyen şok ve ölüm demektir(55).

3 - Özel tanı yöntemleri:

a) Ekokardiyografi ve akciğer atardamar kateterizasyonu: Kalple ilgili ödemin geçirgenlik bozukluğuna bağlı ödemden ayırt edilmesi amacıyla uygulanır.

b) Akciğer biyopsisi ve bronkoalveoler yıkama: ASSS' de polimorf nüklear nötrofil lökositler ve proteinler hava keseciğindeki-kılcal zarı geçerek hava keseciği içine girerler. Bronkoalveoler yıkamada protein ve lökosit saptanması tanıda önemlidir. Hava keseciği-kılcal zarın geçirgenliğinin arttığını gösterir. Yıkama sıvısı içinde TNF de saptanabilir.

c) Çoklu endikatör dilüsyon tekniği (CEDT): Akciğer yetmezliğinin fizyopatolojisinin belirlenmesinde önemlidir. Akciğerlerde biriken suyun miktarının klinik olarak ölçülmesi önemlidir. Bu yöntemle damar dışı akciğer sıvısı miktarı ölçülür. Akciğerde damar dışı su miktarı normalde, **5-8 ml/kg** arasında iken ASSS'de önemli derecede artar.

d) Bilgisayarlı tomografi (BT): Akciğerlerde yaygın yığılma yanında birçok yerde yama tarzında ve lobar veya bölgesel tutulum gözlenmiştir. Dokuda ise büyük kistler ile küçük kistlerin oluşturduğu İsviçre peyniri görünümü saptanmış ve bu hastalarda ölüm oranı çok daha yüksek bulunmuştur.

Bilgisayarlı tomografi ile yapılan incelemede AAH/ASSS'de akciğer üç bölgeye ayrılır:

1) Ciddi iltihap, hava keseciğindeki ödem ve büzüşmelerin olduğu bölgeler.

2) Hastalık içermeyen normal esneklik ve havalanmanın olduğu bölgeler.

3) Hasarlı ve sağlam bölge arasında olup hava keseciğindeki büzüşme ve sıvının bulunduğu; ancak yüksek hava yolu basınçlarıyla havalanmanın sağlanabildiği kurtarılabilir bölgeler.

e) Pıhtı hücresi sayımı: ASSS ihtimalinin önceden belirlenmesinde erken devrede yapılan pıhtılaşma testleri önemlidir. Akciğer sarsıntısını takiben klinik olarak kesin ASSS tanısı konan hastalarda

antitrombin III, fibrinojen, plazminojen, antiplazmin ve pıhtı hücresi sayısı düşer. Bu değişiklikler pıhtılaşma ve fibrin eritici sistemin faaliyete geçirildiğini gösterir. Pıhtı hücresi sayımı kan kaybı ve kan nakli miktarı ile ilişkili olsa da ASSS'nin hassas bir göstergesidir.

f) İmmün elektroforez: ASSS'de hava keseciği-kılcal zarın hasarı sonucu proteinlerin hava keseciği içine geçişi sebebiyle serumda proteinlerin çoğu ileri derecede düşük bir seviye gösterir. Ancak başlangıç döneminde orosomukoid, alfa 1-antitripsin, alfa 1- antikomotripsin ve haptoglobin tüm proteinlere göre önemli derecede yüksek bulunur.

Eğer künt kalp yaralanmasından şüphelenilirse serum KK-MB ve troponin seviyelerini belirlemek önemlidir. KK-MB (>50U/L veya %5'den büyük bölüm) ve troponin T (>0.20mg/L)'nin yükselmiş seviyeleri nisbeten özgül değildir, ancak atım düzensizliği veya kalp grafisindeki anormallikler ile birlikte olması kalp sarsıntısı tanısını doğrular (56).

II -4-7- Tedavi

Erişkin Solunum Sıkıntısı Sendromunda (ASSS) tedavi yaklaşımların büyük bir bölümü henüz deney aşamasındadır. **ASSS'de etkili bir tedavi 3 ana bölümden oluşur:**

1. Ani Solunum Sıkıntısı Sendromunun (ASSS) önlenmesi ,
2. Hava keseciği-kılcal zar harabiyetinin önlenmesi,
3. Fizyopatolojik değişikliklerin tedavisi (Solunum ve dolaşım destek tedavisi),

II -4-7- 1 - ASSS'nin önlenmesi

ASSS'yi önlemede, tehlikede olan hasta grubunun belirlenip sebebinin iyi bilinmesi önemlidir. Uygun hacim, kan takviyesi ve damarı etkileyen ilaçlarla şok döneminin mümkün olduğu kadar kısa sürede tedavisi, zatürrenin uygun antibiyotiklerle tedavisi, mide içeriğinin akciğere kaçmasının önlenmesi ASSS gelişimini önleyen tedavi edici yaklaşımlar olarak sıralanabilir. ASSS tehlikesini azaltmak amacıyla bir çok araştırmacı çoklu yaralanma vakalarında, solutucunun hastalık gelişimini önleyici olarak kullanımını önermiştir. Erken dönemde uygulanan yardımcı solunumun hava keseciği-kılcaldamar arası geçirgenlik artışı ve oksijen azlığı ile asidoza bağlı sürfaktan üretiminin engellenmesini ortadan kaldırmak suretiyle ASSS gelişimini engellemektedir.

2 - Hava keseciği-kılcal damar zar harabiyetinin önlenmesi

Klinik ortaya çıkmadan önce ASSS`de, zar hasarlanmasının engellenmesi mümkün olmamaktadır. Özellikle sepsise bağlı olarak gelişen ASSS`de, komplemanın uyarılması neticesinde nötrofil çökmesi ve bunların hava keseciği-kılcal damar zarında birikmesi, araştırmacıları bu yönde engelleyici bir ilaç bulmaya zorlamıştır. Araşidonik asit yolu ürünleri ve serbest oksijen kökleri, hava keseciği-kılcal damar zar harabiyetine sebep olmaktadır.

3 - Solunum ve dolaşım destek tedavisi

Dokuya sunulan oksijen (DO_2); atardamar oksijen içeriği (CaO_2) ve kalp atımına (CO) bağlıdır. ($DO_2 = CO \times CaO_2$). ASSS`de başlıca destek tedavi, yeterli gaz değişiminin sağlanıp dokuya gerekli O_2 geçişinin sağlanmasıdır. ASSS`de dokunun oksijen kullanımı, O_2 geçişine bağlıdır. ASSS tedavisinde dokuya O_2 sunumu 1000 ml/dk`nın üzerinde olmalıdır. Bunun için Hb düzeyinin normal sınırlar içerisinde tutulması ve inotropik destek sağlanması gereklidir.

ASSS`de dolaşım destek tedavisi için oksijen azlığı akciğer damar daralmasının, sağ ventrikül görevlerini bozmayacak ve aynı zamanda akciğerde bağlantıyı (şant) artırmayacak ölçüde azaltılması gereklidir. Bu durum uygun dolaşımın devamlılığında önemlidir. Bu amaçla damarı etkileyen çeşitli ilaçların kullanımı gündemdedir.

Yoğun bakımdaki hastada destek tedavisinde diğer önemli hususlar; iyi bakım, beslenme desteği, iltihap kontrolü ve kısa sürede hastayı ayağa kaldırmadır. ASSS'nin hastalık ve ölüm oranı yoğun bakım alanındaki gelişmelere rağmen halen yüksektir. ASSS %10-90 arasında ölümcüldür. ASSS tedavisinde doğrudan sebebe yönelik tedavilere (örneğin zatürrede antibiyotik tedavisi gibi) özgül tedavi, geri kalan tedavilere ise destek tedavisi denir.

II -4-7-2 Özgül Tedavi

Künt göğüs yaralanması sonrası gelişen ASSS`de zatürre uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. ASSS'nin başlangıcı iltihap olduğu için, akciğerdeki iltihap ve fibroze yönelik tedavi uygulanmalıdır. Gerekliğinde yeterli solutucu desteği ve yoğun akciğer temizliği, zatürreyi önlemek için önemlidir. Göğüs fizik tedavisi, burun-soluk-borusu arasının açık tutulması, ağrı kontrolü, önerilmektedir.

II -4-7-3 Destek Tedavisi : Suni solunum; dolaşımın sağlanması, sıvı dengesinin düzenlenmesi ve beslenme tedavisini içerir.

II -4-7-3-1-Solutucu Tedavisi

ASSS`de solunum sistemi esnekliğinin azalması, hava keseciğindeki ölü boşluğun artması solunum işinin artmasına ve CO_2 artışı ile birlikte solunum asidozuna sebep olur. Solutucu AAH/ASSS`de; oksijen azlığını önlemek, CO_2 artışı ortadan kaldırmak, pH'yı normal düzeyde tutmak için destek tedavisinin esasını oluşturur. Solutucu, tabii olmayan bir süreçtir. Sıklıkla, akciğerlerin kaldıramayacağı, basınç – hacim – solunan oksijen düzeyleri kullanılır. Bundan dolayı, solutucu ile akciğer hasarı oluşturulabilir veya hasar genişletilebilir.

ASSS' de Solutucu Tedavisi

Tanı konur konmaz ASSS'nin tedavisine en kısa sürede başlamak gerekir. Solunum yetersizliğinde uygulanan solutucunun amacı, kalp debisini olumsuz yönde etkilemeden yeterli bir

solunum sağlamaktır. Böylece yeterli doku oksijenlenmesi ile normal bir pH sağlanıp normal CO₂ oluşturulur.

Solutucu dikkatli uygulanmalıdır. Akciğerlerdeki yetersizlik giderilirken, solutucunun getireceği sorunların bilinmesi gerekmektedir. Solutucuya bağlı hasarın oluşmaması için tedavi sırasında farklı solunum seçenekleri geliştirilmiştir. Solutucuyla oluşan doğrudan hasar, dokusal yada zatürre niteliğinde tek başına oluşabileceği gibi çoğu kez de birbirlerine bağlı ve birarada olabilir.

Akciğer hastalığının solutucu ile tedavisi sırasında, belli oranlarda akciğer hasarının ortaya çıktığı bir gerçektir. Akciğerlerde suni solutucunun kendisi de hasara sebep olur. Bu hasara solutucuya bağlı akciğer hasarı (SBAH) denmektedir. SBAH sebepleri basınç yaralanması, hacim yaralanması, büzümeye bağlı yaralanmadır. ASSS için en uygun çözüm düşük tidal hacimli YPNVSB uygulamasıdır (57).

AAH/ASSS hastalarında hayatı tehdit eden belirgin klinik tablo, artmış akciğer içi bağlantılar ve solunum- dolaşım bozukluğu sebebiyle oluşan oksijen azlığıdır. Bu oksijen azlığı, oksijen tedavisine dirençlidir ve tedavi edilmezse hastanın ölümüne sebep olur. Hastalarda; hava keseciği içinde sıvı artışı ve hava keseciğindeki yüzey geriliminde azalma, büzümeler mevcuttur.

Tedavi daha çok kurtarılabilir bölgelere yönelik olup, çeşitli solutucu modelleri denenmektedir. Solutucuya bağlı akciğer hasarının (SBAH) azaltılmasına yönelik uğraşlarda, kan gazlarının normal kabul edilebilecek değerlerini sorgulama da solunum tedavisinde önem kazanmaktadır. Bu sebeple hava yolu basınçlarının düşürülmesi ve akciğerlerin gereğinden fazla şişirilmemesi amacıyla yeni solunum usulleri ortaya çıkmıştır.

II -4-7-3-2- Dolaşım ve sıvı dengesi tedavisi

Tedavi, yeterli doku oksijenlenmesine yöneliktir. Fazla hacim, sıvı sızması ile tabloyu daha da kötüleştirir. Şok yokluğunda sıvı az miktarda ve kontrollü olarak verilmelidir. Fazla sıvı vermeden sakınmalı ve gerekirse idrar söktürücüler de tedaviye eklenmelidir. Fazla sıvıyı atmak ve iltihabi araçları vücuttan uzaklaştırmak için hemofiltrasyon ya da hemodiafiltrasyon uygulanabilir (57). Hızlı tuzlu su infüzyonu, akciğer sarsıntısı hacmini arttırabilir ve hasarlı akciğerin bitişiğindeki sağlıklı akciğeri etkileyebilir (58). Sıvı yerine koymadaki yaygın bir yol da normal hacmin devamlılığının sağlanmasıdır.

Furosemide, doğrudan akciğer venüler düz kasları etkileyerek akciğer toplardamar direncini azaltır, böylece akciğer kılcal damarlarında hidrostatik basınç düşer (59). Akciğer kılcal damarında sıvı süzme hızının azalması net olarak akciğer hücreler arası sıvısını azaltır ve akciğerin görevini daha iyi yapmasını sağlar. Bu etkiler furosemidin idrar söktürücü etkisinden bağımsızdır (60). Hastada sıvı yüklenmesini engelleyecek hacim azlığı ve doku dolaşım bozukluğu yapmayan en düşük hacim verilmelidir. Böylece akciğer kılcal damarlarında basınç azaltılıp, zedelenmiş olan hava keseciği-kılcal damar zarından sıvı kaçıışı önlenmeye çalışılır.

ASSS ile ilgili çeşitli tedavi yöntemleri denenmiştir. Çalışmalar arasında en yaygın kullanılanı NO (nitrik oksit)'dir. Nitrik oksit, damar endotelinden salgılanan damar genişletici bir maddedir.

Bütün vücuda uygulanan damar genişletici ajanlar, yaygın damar genişlemesi ve kan basıncı düşmesi yapar. Solunum yolu ile uygulanan NO'nun bütün vücuda etkileri olmayıp, havalandırılan hava keseciklerine ulaşarak kılcal damarın genişlemesini sağladığı ve bağlantıyı azalttığı bildirilmiştir. Ancak, son yıllarda NO tedavisi ile elde edilen olumlu sonucun kısa süreli olduğu ve uygulamadan 48-72 saat sonra etkisinin kalmadığı öne sürülmüştür (61).

Künt göğüs yaralanması sonrası akciğerin savunma yollarının etkilenmesi, ani akciğer yaralanmasının oluşumunun çok net bilinmemesi, iltihabın akciğer dokusuna verdiği zarar, akciğer yapısının hassas olması gibi sebeplerden dolayı ASSS tedavisi zordur. Uygulanan solutucu tedavisi ise akciğerde basınç yaralanması, büzüşme yaralanması, hacim yaralanması, solunum kaslarının zayıflaması gibi etkiler oluşturur. Bu sebeplerle solutucu tedavisinden çok yüz güldürücü sonuçlar elde edilememiştir.

II-4-7-3-3- Beslenme

Karbonhidrat, protein ve yağlar enerji üretmek için kullanılırken CO₂ üretirler. Üretilen CO₂ düzeyi karbonhidratlarda en yüksek, proteinlerde orta seviyede yağlarda en azdır (sırasıyla 1.0 , 0.8 , 0.7'dir). Bu sebeple solunum yetersizliklerinde yağdan zengin (toplam kalorisinin % 50'si), karbonhidrattan fakir (toplam kalorisinin % 30'u) bir beslenme tavsiye edilmektedir (57).

Mide yoluyla beslenmeye erken başlanmalıdır. Böylece barsaklarda villus azalması önlenir, hem de bakteri ve zehirli maddelerin geçişi azalır (125). AAH/ASSS'de bağışıklık sistemi de etkilenir ve bağışıklık sistemi baskılanır. AAH/ASSS hastalarına bağışıklığı destekleyici beslenme önerilir. Bunun için antioksidanlar, glutamin, omega 6-PUFA, vitamin A, vitamin E ve vitamin C, arginin, beta-karoten, MCT, nükleotidler, selenyum, taurin önerilmektedir (62).

II-4-7-4-Seyir

ASSS'da ölüm oranı 1980'li yıllarda % 40-60 iken 1990'larda % 30-40'lara inmiştir. Ölüm oranı halen çok yüksektir. Ölümdeki bu düşüş başarılı yoğun bakım destek tedavisine bağlanmıştır (63).

III -SERBEST OKSİJEN KÖKLERİ

SOK (Serbest Oksijen Kökleri), vücutta tabii olarak oluşabilen ve eşleşmemiş bir elektron içeren moleküllerdir. Bunların düzeyi, vücudun antioksidan savunma sistemleri tarafından kontrol edilerek dengede tutulur. Bu dengenin SOK lehine bozulması protein, yağ, nükleik asit gibi önemli moleküllerde yıkıcı tepkimeleri başlatabilir.

SOK, akciğerlerde bir çok patofizyolojik oluşumda rol alabilir. Oksidan/antioksidan dengedeki, oksidanlar lehine bir bozulma, doğrudan akciğer ve hava yolu epitel hücreleri üzerinde hasara sebep olabilir. SOK'ne bağlı doku hasarı oluşumunda en önemli yol, hücre zarlarında bulunan yağların peroksidasyona uğramasıdır (64).

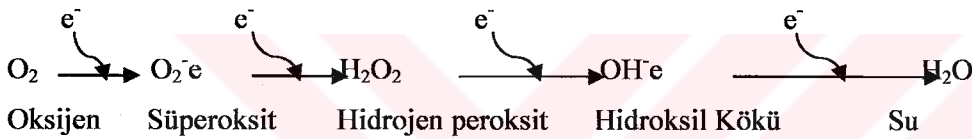
Yağ peroksidasyonundaki artış, serbest köklerin oluşturduğu doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir. Yağ peroksidasyonu yıkım ürünlerinden biri malondialdehittir (MDA). Bu

molekül oksijen indirgenmesi yaparak süperoksit anyon ve hidrojen peroksit oluşumuna sebep olur, bu ürünler de hücre ve dokuları hasarlayıcı etki yaparlar. Nötrofiller tarafından üretilen bu kökler, vücutta kan ve doku antioksidanları tarafından ortadan kaldırılır. Akciğerler hem hücre içi hem de hücre dışı düzeyde, solunum sistemi hücrelerini oksidatif hasara karşı koruyan yaygın ve güçlü bir antioksidan sisteme sahiptir. Bu sistem süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimleri ve askorbik asit, tokoferoller ve karoten gibi antioksidan molekülleri içerir.

III -1 Serbest oksijen Kökleri

Moleküler oksijenin 1 tane eksitasyon, 3 tane de indirgenme ürünü vardır. **İndirgenme ürünleri**; Süperoksit kökü, hidrojen peroksit, hidroksil köküdür. **Eksitasyon ürünü** ise yalnız (singlet) oksijendir. Serbest oksijen köklerinin etkisi ile karboksil (ROO.), alkoksil(RO.), karbon merkezli kökler(R.), tiyol kökler (RS.) meydana gelir. Tiyol kökler oksijen ile tekrar tepkimeye girip sülfonil (RSO.) ve tiyol peroksil (RSO₂.) gibi köklerin oluşumuna sebep olur.

Tablo -1 - Moleküler oksijenden tepkimeye bağlı ara ürünlerin oluşumu.



Süper oksit kökü; Kendisi doğrudan zarar vermez. Oksijenin 1 elektron alıp indirgenmesi sonucu, serbest süperoksit kök anyonu meydana gelir. Asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının (Demir +3, bakır +2, magnezyum+2 ,Mo+5) indirgeyicisi olmasıdır.

Hidrojen peroksit; Süperoksit dismutaz enziminin kataliziyle süperoksitten hidrojen peroksit yapılır. Moleküler oksijenin 2 elektron veya süperoksitin 1 elektron alması sonucu oluşan peroksitin 2 hidrojen atomu ile birleşmesi sonucu oluşur. Hidrojen peroksit, zarlardan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır. Hidrojen peroksit süperoksit ile tepkimeye girerek hidroksil kökünü oluşturur. Hidrojen peroksit serbest kök olmadığı halde, devingen (reaktif) oksijen türleri içine girer.

Hidroksil Kökü; Suyun yüksek enerjili iyonize ışına maruz kalması veya hidrojen peroksitin geçiş metalleri iyonları varlığında indirgenmesi sonucu oluşur. Hidroksil kökü son derece devingendir, oluştuğu yerde büyük hasara sebep olur. Yarı ömrü çok kısadır.

Yalnız (Singlet) oksijen; Oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi yönünün ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesi ile olur. Ortaklanmamış elektronu olmadığı için kök olmayan devingen (reaktif) oksijen molekülüdür. Süperoksit kökü (O₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂), hidroksil kökü (OH⁻) ve yalnız (singlet) oksijen (O₂) ; glutatyon peroksidaz (GSH-pk), glutatyon redüktaz (Gsh-Rd), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz gibi enzimler ile su ve oksijene çevrilirler (65).

III -2-Serbest oksijen kaynakları

Serbest kökler bir veya daha fazla çiftleşmemiş elektrona sahiptir. Bu sebeple yüksek devingen ve büyük değişken moleküllerle birleşerek onların yapısını değiştirirler (66). Metabolik aktivitenin yoğun olduğu organlarda tabii koşullarda da serbest kökler oluşur. Hücreler, serbest oksijen köklerini ve bunların ürünlerini ortadan kaldıracak enzim ve enzim olmayan antioksidan ve serbest kök toplayıcı sistemlere sahiptir.

Oksijenin çoğu aerobik yol ile mitokondrideki sitokrom oksidaz enzimi etkisiyle suya çevrilir. Kalan kısım indirgenerek süperoksit kökü, hidroksil kökü, hidrojen peroksit, gibi etkisi yüksek ürünlere çevrilir (67). Glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz, süperoksit dismutaz, katalaz gibi enzimlerin yardımı ile serbest oksijen kökleri su ve oksijene çevrilirler (68).

Süperoksit dismutaz enzimi, süperoksit kökünün hidrojen peroksite dönüşümünü sağlar. Peroksidazlar ve katalaz, hidrojen peroksitin su ve oksijene indirgenmesini sağlar.

III- 3- Serbest kök kaynakları ve ürünleri

Aerobik canlılar için serbest oksijen köklerinin en önemli kaynağı moleküler oksijendir. Moleküler oksijen, sitokrom oksidaz enzimi tarafından %98 oranında suya çevrilir. Kalan %2'lik kısım ise indirgenmenin tam olmaması sebebiyle devingen (reaktif) zehirli ürünlere çevrilir (67). Zehirli ürünlerin seviyesi hastalık durumlarında artar. Antioksidan sistemlerin yetersiz kalması durumunda dokuda hasar oluşur.

Diğer serbest oksijen kök kaynakları, enzimlerin aracılık ettiği tepkimeler sonucunda oluşur. Mesela **ksantin oksidaz** enzimi; ksantinden ürik asit oluştururken süperoksit köklerinin de oluşumuna sebep olur (68). Fagositler uyarıldıktan sonra lizozomal kısımları dışarı verir. Fagositoz yapan hücrelerde fagositoz sırasında mitokondri dışındaki oksijen kullanımı artar. Mitokondri dışındaki oksijen kullanımı artışından **NADPH oksidaz** sorumludur. Plazma zarının dış yüzeyinde bulunan NADPH oksidaz zarın içeri çökmesiyle meydana gelen boşluktaki serbest oksijene etki eder.

Nötrofiller ve monositler, lizozomal zerreciklerinde myeloperoksidaz enzimi bulundurulur. Fagositler, myeloperoksidaz ihtiva eden zerreciklerini hücre dışı aralıktaki fagositik boşluk içine bırakırlar. Hidrojen peroksit varlığında myeloperoksidaz florür dışındaki halidlerin (I-, Cl-, Br-) oksidasyonuna aracılık eder. Oluşan hipoklorid, hipoyodid, hipobromid güçlü oksidandırılar. NADPH oksidaz eksikliğinde kronik süreğen (granüloamatöz) hastalık oluşur. Myeloperoksidaz yokluğunda hidrojen peroksitten hidroksil kökü ve (yalnız) singlet oksijen üretimi artar. Hidroksil kökü ve yalnız oksijen üretiminin artması dokuda hasar oluşmasına sebep olur.

Yağlar, serbest köklere çok duyarlıdır. Hücre zarındaki kolesterol ve doymamış yağ asitleri serbest köklerle kolayca etkileşerek peroksidasyon ürünleri oluşturur. Hücre zarındaki yağların peroksidasyonu sonucu meydana gelen zar hasarı geriye dönüşüzdür ve serbest köklere bağlı doku hasarı oluşumunda en önemli husustur (64).

Solunum yolu epiteli antioksidan enzim ve moleküllerce serbest oksijen köklerine karşı korunur. Süperoksit dismutaz (SOD), KAT, GPx, glutatyon (GSH) redoks halkası hücre içi antioksidan enzimler arasında yer alır.

Enzim olmayan başlıca antioksidanlar içinde E ve C vitaminleri yer alır. Alt solunum yolları yüzey epitel sıvısında antioksidan olarak SOD, KAT ve albümin, transferrin gibi plazma proteinleriyle GSH ve vitaminler bulunur (69).

III-4- Antioksidan savunma sistemleri

Organizmada normal metabolik görevler sırasında serbest kök üreten bazı kimyasal bileşiklere **prooksidan**, bu molekülleri ortadan kaldıran, baskılayan ya da ters etki gösteren moleküllere ise **antioksidan** denir. Prooksidan ve antioksidanlar hücre içinde denge halindedir. Kanlanma azlığı yada yaralanma gibi durumlarda, serbest kök üretimi artar. Antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalması durumunda oksidanların zararlı etkileri görülür (70). Doğal olarak varolan antioksidanlardan E vitamini yağda çözünürken C vitamini ve ürat suda çözünür. Beta karoten ise düşük kısmi oksijen basıncında antioksidan özellik gösterir.

Antioksidan savunma sistemleri toplayıcı, bastırıcı, onarıcı ve zincir kırıcı olmak üzere etkilerini dört şekilde gösterirler:

a-Toplayıcı antioksidan savunma sistemi; Oksijen köklerini tutar veya onları daha zayıf yeni bir moleküle çevirerek etki eder. Bunlar antioksidan enzimler, mukus, ürat, albumin, mannitol v.b.' dir.

b-Bastırıcı antioksidan savunma sistemi; Oksijen köklerine hidrojen aktararak etkilerini azaltır veya etkisiz şekle dönüştürür. Vitaminler, flavonoidler, trimetazidin, antisiyanoidler bu grupta yer alır.

c-Zincir kırıcı antioksidan savunma sistemi; Oksijen köklerini bağlayarak peroksidasyon zincirini kırıp, etkisiz hale getirirler. Hemoglobin, seruloplazmin, mineraller bu grupta yer alır.

d-Onarıcı antioksidan savunma sistemi; ise peroksidasyon zincirini tamir ederek etki gösterirler (71).

Vücut kaynaklı (endojen) antioksidanlar

Enzimatik defans yolları: Serbest kök tepkimelerinin başlaması için gerekli kök miktarını azaltırlar bu sebeple **doğrudan antioksidanlar** adı verilir.

Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz: Bol miktarda enerji üretimine sebep olur. Yakıt maddelerinin oksidasyonunu sağlayan bir enzimdir. Moleküller oksijenin %95-98'ini kullanarak kök oluşumunu önler (70).

Süperoksit Dismutaz (SOD): Süperoksit kökünün zehirli etkilerine karşı koruyucu bir enzimdir. İki süperoksit kökünü hidrojen peroksit'e dönüştüren tepkimeyi sağlar. İki şekli vardır: Sitozolik süperoksit dismutaz en çok bulunan şeklidir. İkili yapıdadır. Siyanid ile engellenir. Mitokondriyal süperoksit dismutaz dörtlü yapıdadır. Siyanid ile engellenmez.

Katalaz: İki H_2O_2 molekülünden birini elektron alıcısı diğerini ise elektron vericisi olarak kullanıp suya çevirir. Peroksizomlarda bulunur. 4 hem içeren hemoproteindir. Yağ hidroperoksitleri gibi büyük moleküllere etkisizdir. H_2O_2 , metil hidroperoksit, etil hidroperoksit gibi küçük moleküllere etkilidir.

Glutasyon peroksidaz (GSH-pk): Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. GSH-pk yağ peroksitlerini zehirli olmayan alkole çevirir. H_2O_2 'yi zehirsizleştirir. Böylece zar yağlarını ve hemoglobini peroksitlerin oksidasyonuna karşı korur. Antioksidan etkisi için glutatyona ihtiyaç duyar.

Glutasyonun yükseltgenmesinde GSH-pk, indirgenmesinde glutasyon redüktaz (GSH-Rd) enzimi görev alır (70). GSH-pk selenyumlu şekli hem H_2O_2 'nin, hem de yağ peroksitlerin yıkılmasında etkilidir. GSH-pk hidroperoksitleri, glutasyonun iki molekülünü glutasyon disülfite oksitleyerek indirger. GSH-Rd NADPH yardımı ile glutasyon disülfiti tekrar glutatyona çevirir. Bu tepkimede son elektron vericisi NADPH+H 'dur. Eritrositlerde NADP'ye bağlı NADPH üretimi; heksoz monofosfat yolunda glukozun oksitlenmesi ile olmaktadır. Bu metabolik yoldaki bir enzim eksikliği (Glukoz-6 Fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi) NADPH üretimini ve antioksidan koruyucu sistemin etkisini azaltır (72).

Alyuvar GSH seviyesi, bazı toplumlarda heksoz monofosfat veya GSH üretim yolundaki bozukluk sebebiyle azalmıştır. GSH sabitlik tetkiki primakinle (G-6-PD eksikliği sonucu ortaya çıkar) kolayca alyuvarında yıkılma olan duyarlı kişilerin belirlenmesine imkan sağlar. Bütün protein olmayan sülfidril grupları alyuvarlarda indirgenmiş GSH şeklindedir. Sülfidril grupları 5.5'-dithiobis-2-nitrobenzoikasit (DTNB) disülfid ile indirgendiğinde renkli koyu sarı bir şekildedir. İndirgenen renk absorbanısı 412'nmde ölçülür ve GSH yoğunluğu ile doğrudan orantılıdır.

Fosfolipit hidroperoksit glutasyon peroksidaz (FL GSH-pk): Zar fosfolipitlerinin hidroperoksitlerini alkollere indirger. Teklidir, selenyum içeren bir peroksidazdır. E vitamini yetersiz olduğu zaman FL, GSH-pk, zar fosfolipitlerini peroksidasyona karşı korur.

Glutasyon S-Transferaz(GS-T): 4 şekilden oluşur. Glutasyon S-Transferaz-alfa en fazla bulunan şeklidir ve karaciğerde fazladır. GS-T-gama şekli karaciğer sitokrom p450 epoksitlerin birleştirilmesinde rol alır. Glutasyon S-Transferaz zehir etkisini giderici, antioksidasyon, hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı olarak rol alır.

Enzimatik olmayan savunma yolları: Hücrelerde serbest köklere karşı birçok vücut kaynaklı enzim olmayan antioksidan yol vardır. Başlıcaları alfa tokoferol (Vit E), beta karoten (Vit A), askorbik asit (Vit C) ile yürütülen yollardır. Diğer antioksidan toplayıcılar, zehirli oksijen ürünleri ile

doğrudan tepkimeye girerek daha sabit bileşikler oluştururlar. Transferrin ve ferritin demiri bağlayarak dolaylı zehirli ürünlerin salınımını engeller (67).

Vücut kaynaklı olmayan (Egzojen antioksidanlar): Egzojen antioksidanlar (gıdalar, ilaçlar vs.) oluşmuş kökleri toplayarak, serbest köklerin salınımını engelleyerek, veya vücut kaynaklı antioksidan savunmayı artırarak etki ederler.

III-5- Serbest köklerin insan fizyolojisindeki rolü

Serbest kökler; mikroorganizmaların fagositozla yok edilmesi, ATP oluşumu hidrokarbonların oksidatif yolu, bazı kimyasal maddelerin enzimler aracılığıyla zehirsizleştirilmesi, yumurtlamanın oluşumu gibi tabii olaylarda rol alır.

Patolojik olaylarda serbest kökler hücrelerin yağ, protein, DNA, karbonhidrat, enzim gibi tüm önemli bileşiklerini etkiler. Mitokondrideki oksijenli solunumu ve kılcal damar geçirgenliğini bozarlar. Hücrenin potasyum kaybını ve pıhtı hücresi çökmesini arttırmaları. Parçalayıcı enzimleri harekete geçirirken, alfa 1 antitripsin gibi savunma sistemlerini etkisizleştirirler. Pek çok hastalığın oluşumunda rol oynarlar. Bazı zehirli kimyasal maddelerin karaciğer dokusu üzerine olan etkileri, kanlanma azlığı-yeniden kanlanma azlığı, kanlanma azlığına bağlı karaciğer, pankreas, kalp, beyin, ve merkezi sinir sistemi, nakledilen organ veya deri yamalarının reddi, ani tübüler nekroz, yenidoğanda kanlanma azlığına bağlı kalınbarsak iltihabı, bazı iltihabi hastalıklar (eklem iltihabı, bağ dokusu hastalıkları, barsak hastalıkları, bağışıklık yetmezliği sendromları), yaşlanma, şeker hastalığı, damar yağlanması, kan azlığına bağlı şok ve sepsis gibi pekçok olayda serbest oksijen kökleri rol alır (73).

III- 6 Serbest Köklerin Etkileri

Yağlar, serbest köklere en duyarlı yapılardır. Zardaki kolesterol ve doymamış yağ asitleri; serbest köklerle yağ peroksidasyon ürünleri oluşturur. Yağ peroksidasyonu sonucu oluşan zar hasarı geri dönüşümsüzdür.

Yağ peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitleri zincirinden bir H⁺ atomunun uzaklaşması ile başlar. Yağ asidi yağ kökü niteliği kazanır. Oluşan yağ kökü dayanıksızdır. Yağ peroksidasyonu sonucunda, hidroperoksidaz ve uzun etkili aldehytler ortaya çıkar.

Yağ peroksid kökleri, zardaki doymamış yağ asitleri ile etkileşerek yeni yağ kökleri oluştururken kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak yağ hidroperoksidlerine dönüşür. Olay kendi kendine devam eder. Yağ kökü oluşumu toplayıcı tepkimelerle sonlandırılır ya da kendi kendine yayılan tepkimelerle devam eder. Yağ köklerinin sudan çekinik yapıda olması sebebiyle tepkimelerin çoğu zara bağlı moleküllerde meydana gelir.

Yağ peroksidasyonunun son ürünü MDA, eten ve pantendir (74). Aldehyt, pentan, eten gibi ürünler yağların hidroperoksidasyonu sonucu oluşur. Aldehytler, yağ hidroperoksidasyonunun en zehirli

ürünüdür. Çoklu doymamış yağ asitlerinden üç ya da daha fazla çift bağ içerenlerin tepkimesi sonucu malondialdehit (MDA) oluşur. Malondialdehit hücre için zehirli bir moleküldür. Malondialdehit tiyobarbitürik asit ile tepkimeye girer (75). Dokudaki ve kandaki malondialdehit düzeyi, yağ peroksidasyonunun derecesini gösterir. Malondialdehit, zar bileşiklerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da şekil bozukluğu, iyon geçişi, enzim hareketliliği ve hücre yüzey bileşiklerinin çökmesi gibi iç zar özelliklerini değiştirir. Yağ peroksidasyonu sonucu hücre zarındaki yağların yapısı bozulur. Zarda iyonlara karşı geçirgenlik artar ve hücre ölümü olur.

Proteinlere etkileri: Doymamış bağ ihtiva eden ve sülfür ihtiva eden moleküllerin serbest köklerle etkileşimi daha fazladır (triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin, sistein gibi). Özellikle sülfür kökleri ve karbon merkezli kökler meydana gelir.

Nükleik asitler ve DNA üzerine etkileri: İyonize ışın ile oluşan serbest kökler, DNA'yi etkileyerek hücrede değişime ve ölüme yol açar. Doku zehirlenmesi, nükleikasitteki baz değişikliklerinden doğan kromozom değişikliklerine veya DNA' daki diğer bozukluklara bağlıdır.

Karbonhidratlara Etkisi: Monosakaritlerin kendi kendine oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit okzaldehitler, peroksitler meydana gelir. Bunlar şeker hastalığı ve sigara içimi ile ilgili süregelen hastalıkların oluşumunda önemli rol oynarlar.

IV-NİTRİK OKSİT(NO)

Nitrik oksit, neredeyse bütün organ sistemlerinde mevcuttur ve verilen nefeste 5-10 ppb (milyarda bir birim) oranında saptanır. Akciğer fizyolojisinde ve patolojisinde başlıca rol oynamaktadır. Nitrik oksit, yağı seven bir molekül olup zarları kolayca geçebilme özelliği vardır.

Nitrik oksit yaptıran enzimin 3 farklı şekli vardır. Bunlara özgü genler 7, 12 ve 17. kromozom üzerinde bulunur. Endotelial NOS-eNOS 7.kromozom üzerinde, sinirsel NOS-sNOS 12. kromozom üzerinde ve uyarılabilen (indüklenebilen) NOS uNOS 17. kromozom üzerinde bulunmuştur (76). Nitrik oksit yaptıran enzim-I ya da sNOS ve NOS-III ya da eNOS sürekli, ancak az miktarda ve kalsiyuma bağımlı olarak (enzimin uyarılması için hücre içi kalsiyumun artması gerekir) salınır. Sinir dokularında NOS-I, damar endotelinde ise NOS-III bulunur.

Solunum yolu epitelinde ve çeşitli diğer hücrelerde NOS-II ya da uNOS bulunur (kalsiyuma bağımlı değildir). Özgül sitokinlerin uyarılması sonrasında fazla miktarda salgılanır. İnterferon-gamma, IL-1-beta, TNF-alfa, endotoksin veya egzotoksinlerce uyarılması sonucunda NOS-I ve NOS-III'ten (ikisi birlikte, yapısal NOS y-NOS olarak adlandırılmaktadır) 1000 kat daha fazla NO üretebilmektedir. Glukokortikosteroidler bu uyarımı ve NO üretimini engeller (76).

Nitrik oksitin akciğerlerdeki hücresel kaynakları; engelleyici (inhibitör) nonadrenerjik nonkolinerjik sinir hücreleri (nöron), akciğer atardamar ve toplardamarlarının endotel hücreleri, fibroblastlar, nötrofiller, epitel hücreleri, lenfositler, düz kas hücreleri, mast hücreleri, mezotel hücreleri ve makrofajlardır.

Nitrik oksit üretildikten sonra hızla hedef dokulara yayılır ve hücre içinde guanilat siklaz enzimini etkileyerek düz kas kasılmasını sağlayan “cyclic guanosine monophosphate” (cGMP) miktarını artırır. Oluşan bu biyokimyasal olaylar damar gerginliği ve kan akışının düzenlenmesi, düz kas kasılmasında önemli rol oynar. Ayrıca nitrik oksit pıhtı hücresi içindeki çözülebilir guanilat siklaz uyarılmasını da artırarak pıhtı hücresi yapışma ve çökmesini azaltır. İlâveten mitokondriyal proteine bağlı demir bileşikleriyle tepkimeye girip DNA üretimini bozarak mikroorganizmaların ölmelerine yol açar. Böylelikle savunma sisteminde rol oynar.

Nitrik oksitin yarılanma ömrü çok kısadır ve çözeltilerde hızla okside olarak nitrit (NO_2) ve nitrata (NO_3) dönüşür. İnsan vücudunda NO, hemoglobine bağlandığında etkisiz hale gelir. Bu bağlanma, oksijene göre 3000 kat daha hızlı olmaktadır. Belki de bu kadar hızlı etkisizleşmesi nitrik oksitin etkilerini sınırlayan en önemli husustur.

Süperoksit dismutaz (SOD) gibi süperoksiti ortadan kaldıran enzimler NO'nun ömrünü uzatabilir. Nitrik oksit aynı zamanda serbest kök süperoksit tarafından da etkisiz hale getirilmektedir. Nitrik oksitin süperoksitle tepkimesi sonunda peroksinitrit (ONOO^-) oluşur. Peroksinitrit, güçlü doku hasarı yapan bir maddedir.

Nitrik oksit üretimini engelleyen enzim engelleyicilerinin bulunması, NO'nun tabii ve patofizyolojik özelliklerini saptamada önemli rol oynamıştır. L-arginin eşdeğerleri vücut kaynaklı NO üretimini engellerler (77).

IV-1-NO'in Solunum Sistemindeki Yeri

Solunum havasında NO'in ve bronkoskopik yıkamada ve balgam örneklerinde NO ürünlerinin saptanması, NO'in hava yollarında üretildiğini gösterir. Nitrik oksitin akciğerdeki hücresel kaynakları; epitel hücreleri, akciğer atardamar ve toplardamarlarının endotel hücreleri, düz kas hücreleri, mast hücresi, mezotel hücreleri, nötrofil, engelleyici nonadrenerjik sinirler, makrofaj ve lenfositlerdir.

Akciğerde NOS'un üç şekli de mevcuttur. Özgül olarak NOS I, engelleyici nonadrenerjik nonkolinerjik sinir hücrelerinden salınır, NOS III ise endotel hücrelerinde yer alır. NOS II normal hava yolu epitelinde yer alır ve sitokinler, endotoksin ve devingen oksijen kökleri tarafından uyarılır. Solunumla atılan nitrik oksitin kaynakları, akciğer, alt ve üst hava yolları ve burun çevresindeki sinüslerdir. Özellikle üst solunum yollarında ve burun çevresindeki sinüslerde yüksek seviyelerde NO üretilmektedir.

IV-2-Nitrik Oksidin Akciğer Fizyolojisindeki Rolü

Damara etkileri: Nitrik oksit oldukça güçlü bir damar genişleticidir. Nitrik oksitin damar düz kaslarında gevşemeye yol açan etkileri açıkça gösterilmiştir. Sepsiste olduğu gibi, aşırı NO varlığı bütün vücutta kan basıncı düşmesine sebep olabilirken tersi durumda NO üretimi azaldığında akciğerde kan basıncı yüksekliği saptanmaktadır.

Akciğer kan basıncı yüksek olan hastalarda solunan NO (sNO) oranları anlamlı derecede düşüktür. Nitrik oksit ayrıca pıhtılaşmayı engelleyici etkiye de sahiptir. Nitrik oksit solunmasının, dolaşımdaki pıhtı hücrelerinin ve pıhtılaşmayla birlikte olan kan basıncı yüksekliğinde tıkaçların meydana gelmesini azalttığı gösterilmiştir (78).

Nitrik oksit, tıpkı damar genişletici etkisi gibi bronş genişletici etkiye de sahiptir. Bu etkisini, doğrudan bronş düz kas hücresi içindeki cGMF oranını artırarak ve dolaylı olarak da engelleyici adrenerjik olmayan-kolinerjik olmayan (EAOKO) sinir hücrelerinin bir aracısı olarak işlev yaparak göstermektedir. Hava yollarında; kolinerjik (asetil kolin), alfa-adrenerjik (norepinefrin) ve uyarıcı adrenerjik olmayan-kolinerjik olmayan (UAOKO) olmak üzere bronş daralmasına sebep olan üç sinirsel yol vardır. Beta adrenerjik (epinefrin) ve EAOKO (damarı etkileyen intestinal peptid, VIP ve NO) bronş genişlemesine yol açan yollardır. Üst hava yollarında ağırlıklı olarak EAOKO sinir sistem etkin olarak mevcuttur ve bu, insan hava yollarındaki tek vücut kaynaklı bronş genişletici sistemdir. Nitrik oksit, iltihap giderici etkileriyle ani ve süregelen iltihapta önemli bir role sahiptir.

Nitrik oksit oldukça hareketli bir moleküldür ve doğrudan ya da peroksinitrit oluşumu yoluyla oksidan etki gösterir. Bu oksidan özelliği sebebiyle bakteri öldürücü ve tümör hücrelerine karşı zehir etkisi gösterir ve savunma sisteminin bir parçası olarak görev yapar. Ancak aynı özellikler astımda görülen iltihabın da bir sebebi olabilmektedir (79). Nitrik oksitin birçok zararlı etkisi süperoksit anyonu ile tepkimesi sonucu oluşan peroksinitrite bağlı olarak ortaya çıkar. İltihabi süreçte NO ve süperoksit köklerinin oluşumu epitel hasarına, aracı salınımına ve hava yolu duyarlılığının artmasına sebep olmaktadır. Çeşitli gözlemlerle sNO artışının hava yolu iltihabıyla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İltihabi sitokinler, özellikle IFN-gama hava yolu epitelinde NOS II üretimini uyarmaktadır. Kortikosteroid ve lökotriene zıt etkide bulunanlar gibi iltihap giderici ilaçların uygulanması sNO seviyelerini ve NOS II üretimini azaltmaktadır (79). Buna karşın viral ÜSYE ve bronş uyarı sınaması sonucunda artmaktadır (80). Artan NO aynı zamanda damar genişletici özellikleri sebebiyle bronşiyal dolaşımdaki kan akışını artırarak hava yolu ödemeine sebep olur. Astımdaki aşırı NO artışı ayrıca solunum-dolaşım uyumsuzluğuna da sebep olabilmektedir. Bazı durumlarda NO, ortamdaki süperoksit ve diğer devingen oksijen köklerini bağlayarak antioksidan özellik de göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında belki de astımda NO artışı koruyucu bir antioksidan özellik olarak kabul edilebilir.

Nitrik oksit, endotel kökenli güçlü bir damar genişletici ve düz kas artışını engelleyicidir. Birincil akciğer yüksek tansiyonlu hastalarda nitrik oksitin düşük saptanması, bunun hastalık oluşumunda önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Seçici akciğer damar genişletici etkisi saptandıktan sonra NO'in akciğerdeki yüksek tansiyon tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Vücut kaynaklı NO'in yarılanma ömrü sadece 0.1-5 saniyedir. Buna karşın, solunan NO'nun gaz değişim ünitelerine ulaşip hava keseciğindeki duvardan akciğer kılcal damar kanına geçene kadarki yarılanma ömrü 15-30 saniyedir. Akciğer damar genişlemesinin yaklaşık 10 ppm dozunda ortaya çıktığı saptanmıştır (81). Nitrik oksitin büyük bir kısmı, daha akciğer dolaşımındayken hemoglobine

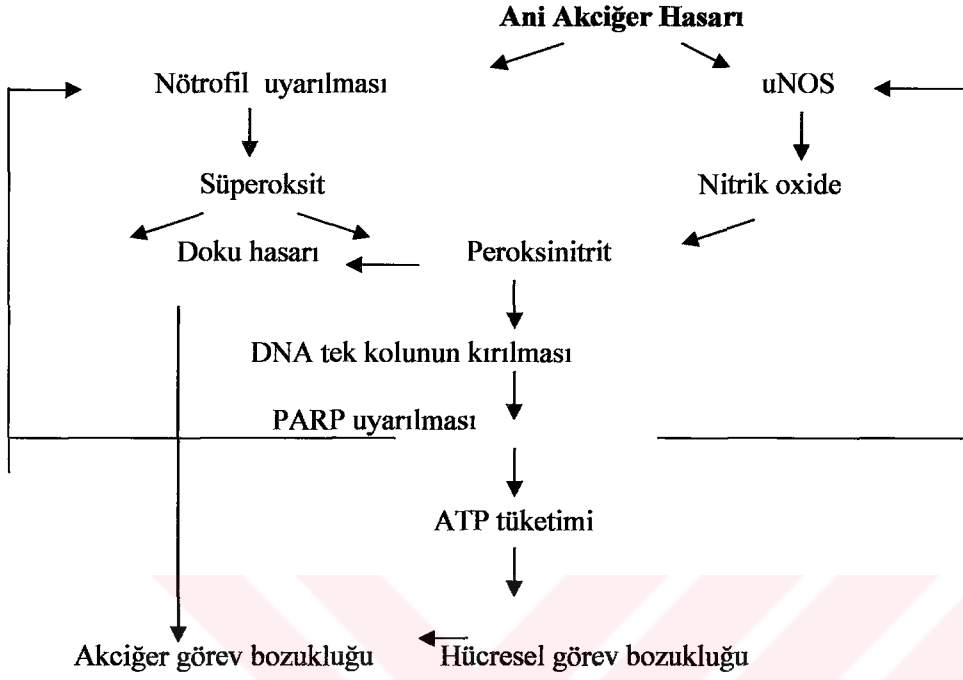
bağlanarak etkisini kaybeder ve böylece sodyum nitroprusid ve nitrogliserin gibi yaygın dolaşım değişikliklerine yol açmaz. Doğrudan akciğer yüksek tansiyonlu (primer pulmoner hipertansiyon) hastalardan elde edilen verilere göre bu hastalarda endotel kaynaklı damar genişletici hususlar (prostasiklin, NO) ile damar daraltıcı araçlar (endotelin-1 (ET-1), tromboksan A₂ (TXA₂) arasında dengesizlik vardır (82). Bunu destekleyen bir bulgu, NOS engelleyicileri uygulanmasının akciğer ve bütün vücutta yüksek tansiyonla sonuçlanmasıdır. Bir prostasiklin olan epoprostenolün bütün vücuda uygulanmasıyla kan basıncı düşmesi, yüzde kızarma ve baş ağrısı gibi bütün vücuda ait belirtiler ortaya çıkmaktadır. Oysa solunumla alınan nitrik oksitinin etkilerinin akciğer dolaşımında sınırlı kalması önemli bir üstünlüktür.

ASSS'nin en önemli bulgusu tabii bağlantı ve solunum/dolaşım (S/D) dengesizliği sonucu ortaya çıkan ciddi kan oksijen azlığıdır. Nitrik oksit ve prostasiklin gibi solunumla alınan damar genişleticiler, özellikle iyi havalandırılan bölgelerdeki damarlarda genişleme yaparak oksijenlenmeyi artırmakta ve S/D dengesizliğinde düzelmeye yol açmaktadır. Nitrik oksit, 1.25-40 ppm dozlarında oksijen azlığına bağlı solunum yetmezliği tedavisinde sürekli kullanılmaktadır (83). Ancak tedaviye ara verme veya ani kesme durumunda oksijenlenmede ciddi bozulmaya ve akciğer atardamar kan basıncında ani artışa sebep olmaktadır.

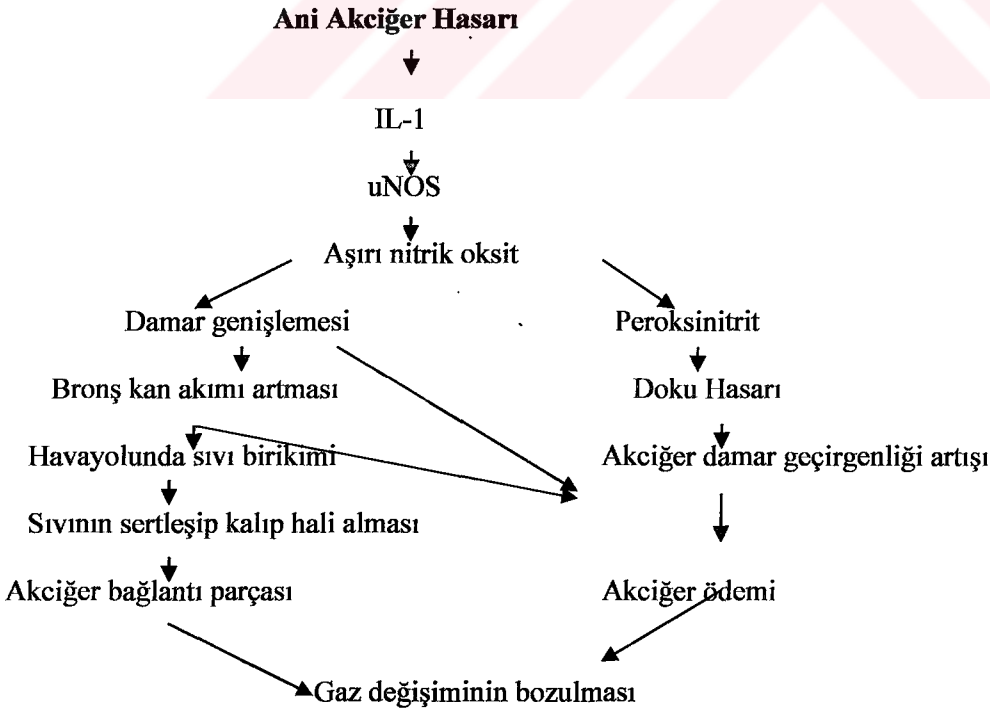
Son yıllarda tüm dünyada ve ülkemizde NO ile ilgili, sNO kullanılarak yapılan artan sayıda çalışma mevcuttur. Bir serbest kök olan nitrik oksit (NO) sağlıkta ve birçok hastalık durumunda kan akımının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Kanlanma azlığı, damar endotelinde hem iltihabi hücre yığılması hem de uyarılabilen nitrik oksit sentazın (NOS) etkinliğini artırır. Böylece, kanlanma azlığı sırasında NO seviyeleri artarken, yeniden dolaşım süresince kan akımının yeniden başlamasıyla büyük miktarlarda moleküler oksijen dokulara taşınır ve yeniden dolaşım hasarından sorumlu olduğu düşünülen çok miktardaki serbest oksijen kökü ve süperoksit (O₂-) ortaya çıkar. Kanlanma azlığı sırasında oluşan NO, ya bu kökün sabit son ürünleri olan nitrit ve nitrate dönüşür, ya da süperoksit (O₂-) kökü ile tepkimeye girerek peroksinitrit (ONOO-) oluşturur. Peroksinitrit proteinlerdeki tirozin yedeklerinin 3-pozisyonundaki hidroksil grubuna bir nitro grubu ekleyerek, sabit bir son ürün olan 3-nitrotirozin (3-NT)'i oluşturur. Ayrıca NO, nötrofil uyarılmasının bir göstergesi olan miyeloperoksidaz enzimi ile tepkimeye girmek suretiyle de proteinlerdeki tirozinin nitratlara dönüşümüne yol açabilir (84). Kanlanma azlığı-yeniden dolaşım sağlanması sürecinin, tepkiye bağlı oksijen köklerinin artışı ve güçlü kemotaktik özellikleri olan birçok iltihabi aracın salınması ile karakterize bir doku hasarına sebep olduğu bilinmektedir. Bu sürecinin uzak organlar üzerindeki etkileri en sık akciğerler ve kalp-damar sisteminde görülmektedir (85).

Nitrik oksit AAH/ASSS tedavisinde solutma yoluyla kullanılmıştır. NO çok düşük dozlarda (2-10 ppm) solutulduğunda, sadece havalandırılan hava keseciklerinde damar genişlemesi oluşturur. NO, büzüşme olan hava keseciklerine geçemez. Kan akımı böylece havalandırılmayan akciğer bölgelerinden havalandırılan bölgelere kayar. Bu sebeple kanın oksijenlenmesi düzelir. NO etkisini 1 dakika gibi kısa bir

sürede gösterir. Sağ ventrikül iş yükü azalır, akciğer atardamar kan basıncı düşer, fakat atım hacminde azalma görülmez.



Tablo-2- PARP ve NO 'in ani akciğer yaralanmasındaki rolü (86).



Tablo-3- NO'in ani akciğer yaralanmasındaki rolü (87).

V- APROTİNİN

58 aminoasit bulunduran devirli bir peptiddir. Sığır akciğerlerinden çıkarma ve arıtma suretiyle elde edilir. Plazma yarılanma ömrü 150 dk.'dır. Klinik kullanımı mevcut olan hemostaz üzerindeki etkileri yanında deneysel olarak ispatlanmış; ancak klinik kullanımı yaygınlaşmamıştır. Aprotininin kanlanma azlığı-yeniden dolaşım sağlanması üzerinde etkileri vardır. Aprotinin, plazminojen uyarıcılarının ve plazminin etkisini engeller. Hageman faktörün (XII) uyarılmasını engeller ayrıca faktör VII ve IX'a zıt etki ettiği için faktör X' un uyarılmasını önler ve bunun sonucu olarak protrombinin trombine dönüşümünü durdurur.

Pıhtı hücreleri üzerindeki etkisi moleküler düzeyde bu hücrelerin üzerinde bulunan ve sırasıyla yapışma ve tutunmadan sorumlu olan Von Willebrand tutamakları ile fibrinojen tutamaklarının plazmin tarafından ortadan kaldırılmasını engellemesine bağlıdır.

Klinik olarak vücut dışı dolaşım uygulanan ve ameliyat sırasında veya sonrasında kanama tehlikesinin yüksek olduğu koroner bypass ve açık kalp cerrahisi vakalarında, akut promyelositik lösemi sırasında bazen ortaya çıkan aşırı fibrin yıkımına bağlı yaşamı tehdit eden kanamalarda, pıhtı eritici tedavi sırasında fibrin eritici ilacın aşırı dozuna bağlı olan kanamalarda kullanılır (88). Geriye dönüşümlü hücresel düzeyde ölçümü olan enzim engelleyici yapıları oluşturarak insan tripsini, plazmini, plazma kallikreini ve doku kallikreini üzerinde engelleyici etki yapar. Aprotinin sadece serbest enzim moleküllerine bağlanmakla kalmaz. Enzim bir üçüncü maddeyle bağlı olsa bile, aktif merkezine ulaşabildiği sürece aprotinin de enzime bağlanabilir. Bu şekilde aprotinin hem serbest plazmini hem de streptokinazla pıhtı eritici tedavi sırasında oluşan plazmin-streptokinaz birleşmesini engeller.

Aprotinin böbreklerdeki lizozomal etkiyle daha kısa peptitlere ve/veya aminoasitlere dönüşür. Aprotinin kallikreini engelleme sonucu bradikininin doğrudan öncülerinin üretimini ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojenlerin üretimini engeller.

Aprotinin serin proteaz engelleyicidir, hücre içi cGMF'in seviyesini artırır ve cAMF'nin seviyesini azaltır. Böylece lizozomal enzimlerin salınımını baskılar ve etkilerini engeller. Proteinlerin parçalanmasını önleyici ve lizozomal zar sabitleştiricisidir (89).

Kanlanma azlığında hasar gören endotel hücresi ve makrofajlarca üretilen tümör nekrozis faktör-alfa; iltihap öncülü ve güçlü nötrofil uyarıcısı olan interlökin-8'i artırır. Aprotinin TNF-alfanın üretim ve salgısını engelleyerek IL-8 salgısını azaltır (89). Aprotinin ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaz'a dönüşümünü engelleyerek serbest oksijen köklerinin oluşumunu önler (90). Aprotinin endojen nitrik oksit üretimini ise sitokin bağımlı nitrik oksit sentetazı engelleyerek önler(91) .

A. Şahap Kükner ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada aprotininin 20.000 Ü/kg dozunda periton içine uygulamasının guinea domuzlarında oluşturulan deneysel üveitte ödemi çözerek retina hasarlanmasını azalttığı ve antioksidan etki gösterdiği tespit edildi (92).

VI-GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi'nde, araştırma merkezi yönetim kurulu ve Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izni ile yapılmıştır.

Çalışmada ağırlıkları 1650-4150 (ort.3000) gr. olan Yeni Zelanda tipi 21 dişi albino deney tavşanı kullanıldı. Bütün tavşanlar Ketamin HCl (50mg/kg, İM) ve Rompun (xylasin HCL, 15 mg/kg İM) ile uyutuldu. İlave dozlar gerektiği kadar verilerek, solunum deney boyunca korundu. Tavşanlar uyutulduktan hemen sonra takip edilerek sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları (OAB), solunum ve nabız sayıları ekranda takip edilmeye başlandı.

Yapılan bir çalışmada akciğer dokusunda iltihabi değişiklikler yapacağı için hayvanlar entübe edilmedi (93). Çalışmamızda da akciğer dokusunda iltihabi değişiklikler yapacağı için tavşanları entübe etmedik.

Monitorize edilen hayvanlar sırtüstü yatırılıp göğüs kafesine Newton Yasasına göre iki taraflı olarak 90 derecelik açıyla elle bırakılarak $E=M*g*L*(1-\cos\alpha)$ formülüyle hesaplanan enerji uygulandı.. Bu işlem kontrol grubu hariç her bir tavşan için aynen tekrarlandı. Düzenekteki küreler sırtüstü yatan tavşanların göğüs kafesine eş zamanlı olarak isabet ettirildi. Buradaki değerler ve birimleri şu şekildedir:

$E=$ Uygulanan enerji (joule), $m=$ kürelerin ağırlığı (gram), $g=$ yerçekimi sabitesi (9.81 m/sn), $l=$ telin uzunluğu (metre), $\alpha=$ m kütleli kürelerin bağlı olduğu hareketli tel ile orta nokta arasındaki açı (derece), $\alpha=$ derece(90derece, $\cos 90=0$)

$m= 700+700=1400$ gram, $g= 9.81$ m/sn, $l= 0.65$ metre,

$E= 1400 \times 9.81 \times 0.65 \times (1-\cos 90)$, $E =8927$ joule'lük enerji uygulandı.

a-Tavşanlardan 0., 3., 24. ve 96. saatlerde atardamar kan örnekleri alındı ve yerine alınan kanın 3 katı kadar serum fizyolojik toplardamar içine verildi.

b-Tavşanlar, 96. saatte dekapitasyon (kafaları kesilerek) yöntemi ile öldürüldüler.

c-Tavşanlar öldürüldüklerinde karın boşluğu ve göğüs kafesi açılarak sol akciğerden ve karaciğerden yaklaşık 1'er gr ağırlığında doku örnekleri alındı. Alınan dokular %10 formol çözeltisi içinde saklandı. Akciğer, karaciğer doku örnekleri alınıp histopatolojik tetkik için %10'luk formolün içerisinde patoloji laboratuvarına gönderildi, parafin bloklar hazırlanıp dokulardan 5 mikron kalınlıkta kesitler alınarak Hemotoksin-Eosin ile boyandı. Daha sonra toplu olarak ışık mikroskobu altında 40-100'lük büyütmede incelendi. İncelemeleri; grupları ve hangi kesitin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen bir patoloji uzmanı yaptı.

d-Sağ akciğer toplam olarak alındı ve yaş ağırlığı tartıldı. Sağ akciğer 70 santigrat derecelik etüvde 24 saat bekletildi. 24 saatin sonunda kuru ağırlıkları tartıldı.

e-Heparinli enjektörlerle kan gazı çalışması için 1cc, normal biyokimyasal tetkik için düz tüpe 4cc, toplam antioksidan sığa, NO ve serum MDA çalışılmak üzere biyokimya tüpüne 3cc kan örneği alındı. Bu tahliller için kanlar 0., 3., 24. ve 96. saatlerde alındı.

f-Toplam antioksidan sığa, NO ve serum MDA düzeyleri tayini için alınan 3cc kan 3000 devir/dk'da 5 dakika çevrilip plazmaları ayrıldı ve plazma -80 °C de derin dondurucuda saklandı.

g-Olympus AU 5200 marka cihaz ile uygun kitler kullanılarak plazmada Üre, kre, CPK, CK-MB, Troponin, LDH, SGOT, SGPT bakıldı.

h-Protein filtreli tüplere alınan kanda ROCHE marka kitlerle Nitric oxide (nitrat) düzeyi bakıldı.

i-Eritrositte OLYMPUS AU 5200 marka cihazlarda uygun kitler kullanılarak MDA düzeyleri tayini yapıldı.

i-Kan gazları otomatik cihazla hemen deney anında çalışıldı.

Verilen ilacın niteliğine göre tavşanlar 3 (n=7) gruba ayrıldı. Elde edilen değerler gruplar arasında karşılaştırılarak istatistiksel anlamlılığı değerlendirildi.

1. Grup: (n=7) Sham Grubu (yaralanma uygulanan + tedavi verilmeyen); Monitorize edilen tavşanlar sırtüstü yatırılarak tavşanların göğüs kafesine hazırladığımız düzenek yardımıyla iki taraflı olarak künt yaralanma uygulandı. Uygun şekilde takibi yapıldı. Tavşanlardan 0. saat (bazal), 3. saat, 24. saat ve 96. saatlerde 8 cc kan örneği alındı. Her kan alımı sonrası tavşanlara alınan kan miktarının 3 katı kadar serum fizyolojik toplardamar yoluyla verildi. Biyokimyasal tetkik, arteryel kan gazı için kan örneği alınarak takip edildi. 96. saat sonunda kafaları kesilerek (dekapitasyon yöntemi) tavşanlar öldürüldü. Akciğer, karaciğer doku örnekleri alınarak % 10 formol çözeltisinde saklanıp, daha sonra histopatolojik olarak incelendi.

2. Grup: (n=7), Aprotinin Grubu (yaralanma uygulanan + aprotinin verilen); Monitorize edilen tavşanlar sırtüstü yatırılarak tavşanların göğüs kafesine hazırladığımız düzenek yardımıyla iki taraflı olarak künt yaralanma uygulandı. Tavşanlara 12 saat arayla 20.000 Ünite/kg/gün toplardamar yoluyla aprotinin verildi. Tavşanlardan 0. saat (bazal), 3. saat, 24. saat, 96. saatlerde biyokimyasal tetkik, arteryel kan gazı için 8cc kan örneği alınarak takip edildi. 96. saat sonunda kafaları kesilerek) yöntemiyle tavşanlar öldürüldü. Karaciğer, akciğer doku örnekleri alınarak daha sonra histopatolojik olarak incelendi.

3.Grup: (n=7), Kontrol Grubu (herhangi bir işlem yapılmayan grup); Tavşanlara herhangi bir yaralanma uygulanmadı. Tavşanlardan 0. saat (bazal), 3. saat, 24. saat, 96. saatlerde biyokimyasal tetkik, arteryel kan gazı, için 8cc kan örneği alınarak takip edildi. 96. saat sonunda aynı şekilde tavşanlar öldürüldü. Karaciğer, akciğer doku örnekleri alınarak daha sonra histopatolojik olarak incelendi.



Bilateral thorax travma yöntemi

Şekil-4: İki taraflı künt göğüs yaralama düzeneği.

VII-ÖLÇÜMLER

VII-1. Plazma nitrik oksit ölçümü: IBL marka Roche Nitrit/Nitrate renk tayini takımı kullanılarak NO ölçümleri yapılmıştır.

VII-2-TAOS ölçümü; Özcan Erel Klinik Biyokimya usulüyle Abbot Aeroset cihazında uyarlanarak çalışılmıştır.

VII-3. Plazma MDA tayini

Çalışmada spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır. Bu yöntem Drapper ve Hadley'in yönteminin bir modifikasyonu olup, çift kaynatma esasına dayanır (Hammod ve arkadaşları 1995). Birinci ısıtmada bağlı olan MDA proteinlerden serbestleştirilerek proteinler çöktürülür, ikinci ısıtmada ise toplam MDA, TBA ile tepkimeye girer. TBA-MDA'nın oluşturduğu renkli bileşimin absorbansı 532 nm' de ölçülerek MDA'nın molar absorpsiyon katsayısından yararlanılarak seviyesi hesap edilir. Bu yöntemde de oluşabilecek hatalar ve etkileşimler en aza indirilmiştir.

Deneyin yapılışı: Kontrol ve numune olmak üzere iki deney tüpü hazırlandı. Her iki tüpe 2.5 ml %10'luk trikloroasetik asit (TKA) çözeltisi kondu. Numune tüpüne 0.5 ml plazma, kontrol tüpüne ise 0,5 ml saf su eklendi. Tüpün ağzı kapatılıp 90 °C deki su banyosunda 15 dk. bekletildi. Sonra çıkartılarak her iki tüp soğuk su altında soğutuldu ve 3000 devir/dk' da 10 dk çevrildi. Üstteki kısımdan 2'şer ml başka bir tüpe aktarıldı ve üzerine %0.675 lik TBA çözeltisinden 1 ml eklenerek ağzıları sıkıca kapatıldıktan sonra 90 °C de su banyosuna konuldu ve 15 dk bekletildikten sonra soğuk su altında soğutuldu. Spektrofotometrede 532 nm'de köre karşı numunenin absorbansı ölçüldü. MDA-

TBA bileşiminin 532 nm'deki katsayısından ($1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$) yararlanılarak nmol/ml cinsinden MDA değeri aşağıda belirtilen formülle hesaplanarak bulundu:

Sulandırma faktörü = 9.09, $A = a \times b \times c$ (A=absorbans, a=molar katsayı, b=ışık yolu, c = yoğunluk, $c = A / a \times b$, $c = [A / (1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1} \times 1 \text{ cm})] \times \text{sulandırma faktörü}$

$c = (A / 1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1}) \times 9.09$, $C \text{ (nmol/ml)} = A \times 58.27$

VII-4- Kan gazları ölçümü: Heparinli enjektöre alınan 1cc kan örneklerinde otomatik olarak GEM Premier 3000 cihazıyla kan gazları ölçümü yapıldı. pH, PCO_2 , PO_2 ve DoO_2 düzeyleri ölçüldü.

VII-5- Biyokimyasal değerlerin ölçümü

Karaciğer, böbrek ve kalpte doku hasarı ve organ görevlerini belirlemek için otoanalizörle (Olympus AU 5200) serumda üre, kreatinin, SGOT, SGPT, LDH, CPK, troponin, CK-MB değerleri ölçüldü.

VII-6- Dokuların histopatolojik olarak değerlendirilmesi

Alınan doku örnekleri %10'luk formalin solüsyonu içine kondular ve çalışma anına kadar saklandılar. Tavşanlardan alınan akciğer ve karaciğer dokularından hazırlanan parafin bloklarından 5 mikron kalınlıkta kesitler alındı. Bu kesitler Hemotoksilen-Eosin ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu altında 40 ve 100'lük büyütmede incelendiler. İncelemeleri grupları bilmeyen bir patoloji uzmanı yaptı. Patolojik bulgular 0;normal, +1;hafif, +2;orta, +3;ağır, +4;aşırı olarak yorumlandılar.

Akciğer dokusunun histopatolojik kesitlerinde büzüşme, amfizem, kanama, ödem, septum zararı, bronş zararı, hava keseciğindeki septumda kalınlaşma, hava keseciğindeki septumda kanama, hava keseciğindeki bölmede hiperemi (kanlanma artışı), hava keseciği içi hyalen zar varlığı, lenfopnömositer hücre varlığı, makrofaj varlığı, nötrofil yaygınlığı, bölmede nötrofil yaygınlığı, hava keseciğindeki nötrofil yoğunluğu, bronştaki nötrofil yaygınlığı, bronşiyal mukus zararı, apopitoz, fibrozis, eozinofil, bronşiyal makrofaj varlığı ve şiddeti değerlendirildi.

Karaciğer dokusunun histopatolojik kesitlerinde apopitozis, hidropik bozulma, nekroz, nötrofil yığılması, mononükleer hücre yığılması, nükleer pleomorfizm, kanlanma, eozinofil varlığı ve şiddeti değerlendirildi.

VII-7- İstatistiki incelemeler

Veriler önceden hazırlanan formlara kaydedildi. Kaydedilen veriler numaralandırılarak bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistiksel incelemeler "SPSS for Windows 10.0" programı yardımıyla yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma **tek yönlü varyans incelemesi (ANOVA)** ile yapıldı. **Post Hoc test olarak Tukey HSD** testi kullanıldı. Non parametrik verilerin incelemesinde **Kruskal-Wallis Chi-Square Testi** kullanıldı. Grupların ortalama ve standard sapma değerleri hesaplandı, tablolar halinde verildi. **P<0.05** değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

VIII- BULGULAR.

VIII -1. Plazma Nitrik oksit sonuçları (μM)

Sonuçlar Tablo-5'te görülmektedir.

NO'nun 3. saat değerlerinde sham grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

Kontrol grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

Diğer değerler arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo-5- NO Verilerinin zamana göre değişimi

NO	0.saat	3.saat	24.saat	96.saat
Sham	13,7816	22,8343	17,6714	15,31
Aprotinin	13,0329	31,6329	25,6986	20,97
Kontrol	12,4071	12,4157	13,0886	14,6957

VIII - 2. Serum MDA sonuçları (nmol/ml)

Sonuçlar Tablo-6'da görülmektedir.

MDA'nın 24. saat değerlerinde kontrol grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$). Diğer değerler açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo-6- MDA Verilerinin zamana göre değişimi

MDA	0.saat	3.saat	24.saat	96.saat
Sham	4,5299	5,3271	5,2486	4,92
Aprotinin	4,5	5,2343	5,6257	5,6971
Kontrol	4,8471	4,8443	4,9414	5,1629

VIII - 3- (TAOS) Verilerinin zamana göre değişimi (milimol T. Ekvivalan/litre)

Sonuçlar Tablo-7'de görülmektedir.

TAOS'nin 3. saat değerlerinde kontrol grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$). Diğer değerler açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo-7- TAOS Verilerinin zamana göre değişimi (milimol T. Ekvivalan/litre)

TAOS	0.saat	3.saat	24.saat	96.saat
Sham	0,6877	0,5856	0,5897	0,6366
Aprotinin	0,6731	0,5171	0,5571	0,59
Kontrol	0,6786	0,6614	0,6586	0,5471

VIII -4- Kan gazı sonuçları

VIII -4-1- pH Verilerinin zamana göre değişimi

Sonuçlar Tablo-8'de görülmektedir.

pH'nın 96. saat değerlerinde sham grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$). Diğer değerler açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo-8- pH verileri ortalamasının zamana göre değişimi

pH	0.saat	3.saat	24.saat	96.saat
Sham	7,3986	7,4	7,4186	7,2914
Aprotinin	7,4329	7,3371	7,4729	7,4343
Kontrol	7,3971	7,3614	7,39	7,3914

VIII -4-2- PCO₂ Verilerinin zamana göre değişimi (mmHg)

Sonuçlar Tablo-9'da görülmektedir.

PCO₂'nin 3. saat değerlerinde sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$). Kontrol grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$).

PCO₂'nin 24. saat değerlerinde sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$). Kontrol grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$).

PCO₂'nin 96. saat değerlerinde sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$). Kontrol grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$).

Diğer değerler açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo-9- PCO₂ verileri ortalamasının zamana göre değişimi (mmHg)

PCO ₂	0.saat	3.saat	24.saat	96.saat
Sham	25	38	40,8571	40,2857
Aprotinin	24,5714	35,4286	38,1429	36,8571
Kontrol	25	28,5714	26,7143	29

VIII -4-3- PO₂ Verilerinin zamana göre değişimi (mmHg)

Sonuçlar Tablo-10'da görülmektedir.

PO₂'nin 3. saat değerlerinde sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$). Kontrol grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$).

PO₂'nin 24. saat değerlerinde sham grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (P<0,05). Sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı. (P<0,05).

Kontrol grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (P<0,05).

PO₂'nin 96. saat değerlerinde sham grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı.(P<0,05) Sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (P<0,05).

Kontrol grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (P<0,05).

Diğer değerler açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Tablo-10- PO₂ verileri ortalamasının zamana göre değişimi (mmHg)

PO ₂	0.saat	3.saat	24.saat	96.saat
Sham	96,2857	75,4286	71,2857	59,4286
Aprotinin	96	83,5714	83,7143	73,8571
Kontrol	95,8571	95,7143	96	96

VIII -4-4- Doygunluk (DoO₂) Verilerinin zamana göre değişimi (mmHg)

Sonuçlar Tablo-11'de görülmektedir.

DoO₂'nin 3. saat değerlerinde sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (P<0.05). Kontrol grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (P<0.05).

DoO₂'nin 24. saat değerlerinde sham grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (P<0,05). Sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (P<0,05).

Kontrol grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (P<0,05).

DoO₂'nin 96. saat değerlerinde sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (P<0,05). Kontrol grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (P<0,05).

Diğer değerler açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Tablo-11- DoO₂ verileri ortalamasının zamana göre değişimi (mmHg)

DoO ₂	0.saat	3.saat	24.saat	96.saat
Sham	96,7143	91,2857	89,1429	83,1429
Aprotinin	97	90,5714	92,7143	87,4286
Kontrol	97,1429	96	97,1429	97,1429

VIII -5- Akciğerin kuru / yaş ağırlık oranları: Akciğerin kuru yaş ağırlık oranları bakımından sham, aprotinin ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (P>0.05). Bu oran, yaralanmaya bağlı akciğerde ödem gelişimini göstermesi bakımından önemlidir.

VIII -6- Biyokimyasal sonuçlar

1-Ürenin gruplar arası karşılaştırılması (mg/dL)

Ürenin 0., 3., 24., 96. saat değerlerinde sham grubu, aprotinin grubu ve kontrol grubu aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$).

2-Kreatininin gruplar arası karşılaştırılması (mg/dL)

Kreatininin 0., 3., 24., 96. saat değerlerinde sham grubu, aprotinin grubu ve kontrol grubu aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$).

3-LDH gruplar arası karşılaştırılması (u/L)

LDH'nin 3. saat değerlerinde sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($P<0.05$).

LDH'nin 24. saat değerlerinde sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($P<0.05$).

Diğer değerler açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

4-KK'ın gruplar arası karşılaştırılması (u/L): KK'ın 0., 3., 24., 96. saat değerlerinde sham grubu, aprotinin grubu ve kontrol grubu aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0,05$).

5-SGOT'un gruplar arası karşılaştırılması (u/L):SGOT 0., 3., 24., 96. saat değerlerinde sham grubu, aprotinin grubu ve kontrol grubu aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$).

6-SGPT'nin gruplar arası karşılaştırılması (u/L):SGPT 0., 3., 24., 96. saat değerlerinde sham grubu, aprotinin grubu ve kontrol grubu aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$).

7-Troponinin gruplar arası karşılaştırılması (ng/ml)Troponin 0., 3., 24., 96. saat değerlerinde sham grubu, aprotinin grubu ve kontrol grubu aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$).

8-KK-MB gruplar arası karşılaştırılması (ng/ml)

KK-MB 0., 3., 24., 96. saat değerlerinde sham grubu, aprotinin grubu ve kontrol grubu aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$).

VIII -7- HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

VIII -7-1- Akciğer Patolojik Verileri

1-Atektazi (büzüşme) doku hasarı derecesi

Atektazi (büzüşme) derecesi açısından kontrol grubuyla sham grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Diğerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

2-Amfizem doku hasarı derecesi

Amfizem derecesi açısından kontrol grubuyla sham grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubuyla aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Sham grubu ile aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($P>0.05$).

3-Kanama doku hasarı derecesi

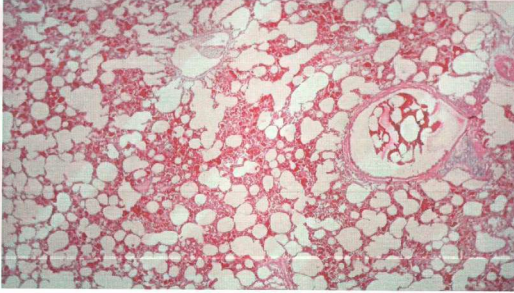
Kanama derecesi açısından kontrol grubuyla sham grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p<0.05$). Kontrol grubuyla aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p<0.05$). Sham grubu ile aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.($p>0.05$)

4-Ödem doku hasarı derecesi

Ödem derecesi açısından kontrol grubuyla sham grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubuyla aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Sham grubu ile aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

5-Septum hasarı doku hasarı derecesi

Septum hasarı derecesi açısından kontrol grubuyla sham grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubuyla aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Sham grubu ile aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$)



Şekil-12- Akciğerde iki taraflı künt göğüs yaralanmasına bağlı mikroskobik kanama görünümü

6-Bronş hasarı doku hasarı derecesi

Bronş hasarı derecesi açısından kontrol grubuyla sham grubu ve aprotinin grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. ($p>0,05$)

7-Septal kalınlaşma doku hasarı derecesi

Septal kalınlaşma derecesi açısından kontrol grubuyla sham grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p<0.05$). Kontrol grubuyla aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak sınırdan anlamlı bulundu.($p=0.051$). Sham grubu ile aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.($p>0,05$)

8-Septal kanama doku hasarı derecesi

Septal kanama derecesi açısından kontrol grubuyla sham grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p<0.05$). Kontrol grubuyla aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p<0.05$). Sham grubu ile aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.($p>0,05$)

9-Septal hiperemi doku hasarı derecesi

Septal hiperemi derecesi açısından kontrol grubuyla sham grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p<0.05$). Kontrol grubuyla aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p<0.05$). Sham grubu ile aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.($p>0,05$)

10-Lenfosit yığılması doku hasarı derecesi

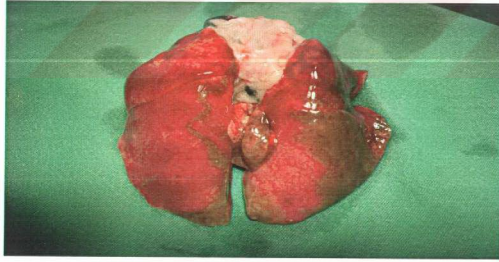
Lenfosit yığılması derecesi açısından kontrol grubuyla sham grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubuyla aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Sham grubu ile aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

11-Makrofaj doku hasarı derecesi

Makrofaj derecesi açısından kontrol grubuyla sham grubu ve aprotinin grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

12-Nötrofil yayınlığı doku hasarı derecesi

Nötrofil yayınlığı derecesi açısından kontrol grubuyla sham grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubuyla aprotinin grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Sham grubu ile aprotinin grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).



Şekil-13- İki taraflı künt göğüs yaralanması uygulanan bir tavşanda akciğerinin makroskobik görünümü

13-Nötrofil yığılması doku hasarı derecesi

Nötrofil yığılması derecesi açısından kontrol grubuyla sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Kontrol grubuyla aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu ($p=0.061$). Sham grubu ile aprotinin grubu değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

14-Hava keseciğindeki nötrofil doku hasarı derecesi

Hava keseciğindeki nötrofil derecesi açısından açınsından kontrol grubuyla sham grubu ve aprotinin grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

15-Bronşiyal nötrofil doku hasarı derecesi

Bronşiyal nötrofil derecesi açısından açınsından kontrol grubuyla sham grubu ve aprotinin grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

16-Mukus doku hasarı derecesi

Mukus derecesi açısından açınsından kontrol grubuyla sham grubu ve aprotinin grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

17-Apoptoz doku hasarı derecesi

Apoptoz derecesi açısından açınsından kontrol grubuyla sham grubu ve aprotinin grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

18-Eozinofil doku hasarı derecesi

Eozinofili derecesi açısından açınsından kontrol grubuyla sham grubu ve aprotinin grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

19-Bronşiyal makrofaj doku hasarı derecesi

Bronşiyal makrofaj derecesi açısından kontrol grubuyla sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubuyla aprotinin grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Sham grubu ile aprotinin grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

VIII -7-2- Karaciğer Patoloji Verileri

Karaciğerde apoptoz, hidropik bozulma, nekroz, nötrofil yığılması, lenfosit yığılması, nükleo pleomorfizm, kanlanma, eozinofil dereceleri açısından kontrol grubuyla sham grubu ve aprotinin grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

IX- TARTIŞMA

Yaralanmalar, 40 yaş altı insanlardaki en sık ölüm sebebidir. Bu ölümlerin de %25'i göğüs yaralanmasına bağlıdır. Akciğer sarsıntısı vakalarının belirgin şekilde artmasına rağmen, tedavi için uygun bir yöntem henüz geliştirilememiştir. Akciğer sarsıntısı tedavisinde kayda değer belirgin bir gelişme olmayışı, künt göğüs yaralanması vakalarının sadece %10'unun cerrahi tedavi gerektirmesi, bu yöndeki tıbbi çalışmalarını artırmıştır.

Genel olarak bütün yaş gruplarında ateroskleroz ve kanserden sonra üçüncü sıklıktaki ölüm sebebi, yaralanmalardır. Her yıl motorlu araç kazasına bağlı göğüs yaralanmalarının, %25'i ölmektedir. Yaralanmaya bağlı ölümlerin % 25'i göğüs yaralanmalarına bağlıdır. Göğüs yaralanmasında ölüm oranı yaklaşık %10 civarındadır.

Günümüzde künt göğüs yaralanmasına bağlı ani akciğer hasarı tedavisinde sıvı kısıtlaması, steroid, antibiyotikler, idrar söktürücüler, oksijen, balgam söktürücüler kullanılmaktadır. Fakat akciğer sarsıntısı ve ASSS tablosu gelişmesinde oksidan ajanların rolünün her geçen gün biraz daha anlaşılması, tedavinin de antioksidanlar üzerinden yürütülmesi ile ilgili çalışmalarını artırmaktadır.

Biz de çalışmada tavşanlarda deneysel olarak künt göğüs yaralanması oluşturup, antioksidan ilaç olarak aprotinin kullandık ve etkinliğini araştırdık.

Oksidatif stres ve nitrik oksit türevlerinin, üretimi hassas yapısından dolayı akciğerin kolayca hasar görmesine sebep olur. Oksidatif stres ve nitrik oksit türevlerin üretimi doğrudan ve dolaylı etkileriyle iltihapta önemli rol oynar. Devingen oksijen türevlerinin (süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil kökleri) ve devingen nitrojen türevlerinin üretimi (nitrik oksit, peroksinitrit, nitrojen dioksit) karşısında antioksidan savunma sistemleri yetersiz kalırsa ani akciğer hasarı oluşur (94).

Sitokin araçlardan özellikle TNF-alfa'nın akciğerde nötrofil kemotaksisini, yapışmasını ve süperoksit başta olmak üzere devingen oksijen türevleri salınımını önemli derecede artırarak ASSS gelişiminde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Günümüzde TNF-alfa'nın sınırlanmadığı durumlarda akciğer hasarlanmasının ciddi oranda arttığı, akciğer ödemi geliştiği ve gaz değişiminin ciddi olarak bozulduğu da bir gerçektir (95).

Künt göğüs yaralanmasına bağlı ani akciğer yaralanmasında sıvı yaklaşımı Burford ve Burbank'ın 2.Dünya Savaşı'ndaki göğüs yaralanmalı askerlerde yaş akciğeri tanımladığından beri tartışmalıdır. Aşırı sıvı verilmesi yaklaşımı hayvan modellerinden çıkarıldı ama bu uygulamayı destekleyen az sayıda da olsa klinik bilgi vardır (96).:

Collins ve arkadaşları Vietnam Savaşında yaralanan askerlerde çalıştılar. Nakledilen kan hacmi ile kan oksijen azlığını ilişkili buldular ama kan naklinin göğüs yaralanmalı askerleri güçlendirdiğini rapor ettiler (97).

Tranbaugh ve arkadaşları şokta olan 16 yaralanma hastasında akciğer suyunu ölçtüler. Akciğer sarsıntılı hastaların 4 tanesinde canlandırma ile akciğer suyu arttı ama akciğer yaralanması olmayanlarda kanamaya bağlı şok bulunmadı (98). Çalışmamızda ise kontrol, sham, aprotinin grupları

arasında akciğerin kuru/yaş ağırlığı oranında fark tespit edilmedi. Bu da aprotininin ani akciğer yaralanmasında akciğer ödemi azaltmada belirgin bir etkisinin olmadığını düşündürdü.

Akciğer sarsıntısında kortikosteroid kullanımını destekleyen az sayıda veri mevcuttur. Bazı hayvan çalışmalarına göre steroid kullanımı ile oksijenlenme azlığının azaldığı ve lezyon boyutunun küçüldüğü gösterildi (99). Oysa birçok çalışmada faydası görülmedi (100). Akciğer sarsıntısında steroid verilmesi hayvanlarda bakteriyel temizlenmeye engel olduğu için zatürre tehlikesini artırır.

İnsanlarda plazma MDA düzeyi aralığı 0.4- 1.29 $\mu\text{mol/L}$ (MDA-TBA yöntemiyle) (101) ve YBSR (yüksek basınçlı sıvı renklendirmesi) ile normal değerleri 5.0 ± 0.4 nM olarak tespit edilmiştir. (İnsanlarda bakılan plazma MDA seviyeleri 2.2 ± 0.2 $\mu\text{mol/ml}$ olarak tespit edilmiştir (102).

Plazma MDA seviyesi ratlarda Satoh usulüyle 1.8 ± 0.2 nM/ml olarak tespit edilmiştir. Antioksidan ajan vermekle plazma MDA düzeyleri anlamlı ölçüde düşmüştür (103). Ratlarda normal plazma MDA değeri 0.94 nmol/ml olarak ölçülmüştür.

Solutucu desteğindeki yoğun bakım hastalarında antioksidan ajan verilmesi plazma MDA düzeylerini etkileyerek yağ peroksidasyon ürünleri, solunum yolundaki mukus ve klinik durumunu etkileyerek daha iyi klinik sonuçlar alınmasını sağlamıştır (104).

Ani akciğer yaralanmasında devingen oksijen metabolitlerinin etkisiyle artan Nİ, yağ peroksidasyonu, serbest köklerin son ürünü olan malonildialdehid (MDA) düzeyleri, NO engelleyicilerinin kullanımıyla azalmıştır (105).

Riise ve arkadaşları, akciğer nakli olan olgularının antioksidan durum ve oksidatif stresini inceledikleri çalışmalarında, plazma ve bronşiyal sıvıda yağ peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın yükseldiğini ve ameliyat sonrası bir yıl kadar yüksek kaldığını göstermişlerdir.(106)

Mide dışı beslenen ASSS'li sekiz hasta ile 17 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı bir çalışmada plazma antioksidan ve antioksidan enzim sistemleri; başlangıçta, 3 ve 6. günlerde ölçüldü ve normal beslenenler kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Ayrıca yağ peroksidasyon ürünleri olan malondialdehit (MDA) ölçüldü. Alfa-tokoferol, askorbat, beta-karoten ve selenyumun plazma düzeyleri kontrol grubuna göre azalmıştı. MDA düzeyleri belirgin olarak artmıştı ve 6 günden fazla yüksek kaldı. Oksidanlarda azalmayla birlikte nötrofil yapışmasında ve akciğer iltihabında azalma görüldü (107).

Yaptığımız araştırmalarda başka kaynaklarda iki taraflı akciğer yaralanmasına bağlı ani akciğer hasarında aprotinin kullanımı ve buna bağlı olarak serum NO, MDA, TAOS ölçüm değerlerine rastlayamadık. Bu sebeple çalışmamız bu konuda yapılmış başka çalışmalarla karşılaştırılmadı.

Çalışmamızda plazma MDA değerleri kıyaslandığında; sham grubunda MDA seviyesi 3. saatte en yüksek değere ulaşmış, 24. saatte azalmaya başlamış, 96. saatte başlangıçtaki düzeyine gelmiştir. Aprotinin verilen grupta ise plazma MDA değerleri 3. saatte artmaya başlamış, 24. saatte artış devam edip 96. saatte artış devam etmiştir. Deney süresi daha uzun tutularak MDA'nın en yüksek olduğu değer sonlandırıldığı süre tespit edilip aprotininin MDA'ya etkisi ne zaman başlayıp MDA'yı ne kadar sürede hangi düzeye getireceği hakkında daha açıklayıcı kararlara varabiliriz. Fakat sham

grubunda MDA'nın en yüksek düzeye gelmesi 3. saatte gerçekleşip 96. saatte MDA'nın başlangıç düzeylerine gelmesi aprotinin grubunda ise 96. saatte MDA seviyesinin yükselmeye devam ediyor olması; ilk 96 saatlik sürede aprotininin plazma MDA düzeylerini azaltmada olumlu bir etkisinin olmadığını gösterir. Ancak bir yaralanma olarak düşünebileceğimiz akciğer nakli yapılan olgularda serum MDA seviyesinin 1 yıl kadar yüksek kalmış olması yapılacak daha uzun sürecek çalışmalarla aprotininin serum MDA düzeylerine etkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Hoover ve arkadaşları 6 saat aralıklarla 125-150 mg toplardamar içine adrenokortikal steroid uyguladıkları 26 ASSS olgusunda ölüm oranının ve ani akciğer hasarının azaldığını bulmuşlardır (108). Çalışmamızda aprotinin verdiği grupta sham grubuna göre ani akciğer hasarının azaldığını gözlemledik. Bu sonuç literatürle uyumluydu. Fakat kontrol grubuna göre hasar derecesinde bir azalma olmadı. Ancak ölüm oranında gruplar arasında bir fark bulamadık. (Çünkü 96. saatte tavşanları biz öldürdük.) AAH'de aprotininin ölüm oranına etkisinin daha iyi anlaşılması için daha ileri ve karşılaştırmalı çalışmalar gerekmektedir.

Lucas ve arkadaşları yaralanmaya bağlı şok akciğeri gelişen 114 hastaya 3 gün süre ile 1 gr bolus ve 3578 mg/gün toplardamar içine metilprednizolon uygulamışlar ve hastaların ölüm oranının arttığı sonucuna varmışlardır (109).

Fukuto JM ve arkadaşları ASSS oluşumunda oksidan aracılı doku hasarının önemli bir yere sahip olduğunu göstermişlerdir. (110).

Berisha HI ve arkadaşları NO synthase (NOS) engelleyici N(G)-monomethyl-L-argininin hava keseciğindeki uygulamasının hava keseciğindeki epitel hasarını ve NO üretimini azalttığını tespit etmişlerdir. (111)

Ischiropoulos H ve arkadaşları kanlanma azlığı-yeniden dolaşımın sağlanmasına bağımlı akciğer hasarında NO üretiminin arttığını göstermişlerdir (112). Aprotinin de nitrik oksit üretimini sitokin bağımlı nitrik oksit sentetazı engelleyerek azaltır. Çalışmamızda NO düzeyleri bakımından sham, aprotinin ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmaması ($p > 0.05$) aprotininin ani akciğer hasarında NO seviyesini azaltmada etkili olmadığını düşündürmektedir. Sonucumuz NO seviyesini azaltma yönünden NO üretim engelleyicileri ile yapılan diğer çalışmalarla uyumlu değildir.

Sitiptin C ve arkadaşları NO' in sabit yan ürünleri olan nitrate ve nitrit (Ni)' daki yoğunlukların ASSS'li ve ASSS tehlikesi olan hastalarda belirgin olarak yüksek olduğunu ve ASSS seyri süresince yüksek seyrettiğini tespit etmişlerdir (113). ASSS tehlikesi olan hastalar için, tehlike hususlarının başlangıcından (Ör., çoklu yaralanma, sepsis, veya çoklu kan nakilleri) sonraki 1-3. günlerde normale göre belirgin olarak artmaktadır. ASSS gelişme tehlikesi olan hastalarda Ni yoğunlukları arasında belirgin istatistiksel farklılık yokken ASSS'den ölenlerde Ni düzeylerinin 3 ve 7. günlerde belirgin olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda NO düzeyleri arasında

belirgin istatistiksel farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$). Bu da çalışmamızda ASSS tablosu değil de AAH geliştiği fikrini destekler. Çalışmamız literatürdeki sonuçlarla uyumludur.

Soejima, K ve arkadaşları sepsis ve çoklu yaralanma gibi olaylara eşlik eden ASSS'nin oluşumunda NO'nin önemli rolü olduğunu ve NO'nin sabit ürünü olan plazma Nİ'in 2- 2.5 kat arttığını tespit etmişlerdir (114). Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirildiğinde plazma NO seviyeleri yaralanma sonrası 3. saatte en yüksek düzeye ulaşmış 24. saatten itibaren düşmeye başlamıştır. 96. saatte düşüş devam etmektedir. 24. saatte kontrol ile aprotinin grubu arasında istatistiksel fark vardır ($p<0.05$). Sham grubuna göre kıyaslandığında 24. saatten itibaren NO düzeyi aprotinin grubunda daha belirgin olarak düşmüştür. Sham ile aprotinin grubunda 96. saatte devam eden NO seviyesi düşüşünün ne kadar olduğunun daha iyi anlaşılması için uzun süreli ve değişik dozlarla olan çalışmalar gerekmektedir. Çalışmamızdaki AAH vakalarında da Nİ düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. ($p>0.05$)

Yüksek yoğunluklarda NO, süperoksit ile etkileşerek ilithap öncülü ve dokuya zehirli olan peroksinitrit bileşenini oluşturur. Peroksinitrit, diğer molekülleri okside edebilir ya da hidroksil kökleri gibi başka zararlı ürünler oluşturabilir. Peroksinitrit hava keseciğindeki kılcak zarlara zarar vererek akciğer ödemi artırabilir (115).

Son zamanlarda, NO'nin engellenmesinin yararlı mı zararlı mı olduğu ve engellenecekse hangi şeklinin hedef alınması gerektiği üzerinde tartışmalar vardır. Seçici olmayan NOS engelleyicisi olan **546C88**'in septik şoktaki hastalarda ölüm oranını artırdığı rapor edilmiştir (116). Seçici olmayan NOS engelleyicileri, kalp damar etkileri olan uNOS'u içine alan üç şekli de engellemektedir. Yapılan bir değerlendirmede hasar tipine göre belli NOS şekillerinin belli zamanlarda bulunması gerektiği savunulmaktadır. Bu modelde, NOS şekillerinin seçici olarak engellenmesi çoklu organ yetmezliğinin idaresinde daha yararlıdır.

sNOS'un hastalık durumlarında uyarıldığını gösteren çalışmalar da vardır. Aynı zamanda eNOS kaynaklı NO'nin sepsiste olan koyunlarda oluşan ani akciğer hasarının oluşumunda de muhtemel sebep olabileceğini bildirilmiştir (117). Özgül sNOS engelleyicisi **7-nitroindazolün** ani akciğer yaralanması ve zatürresi olan koyunlarda bozulan değişiklikleri normale çevirdiği gösterilmiştir.(117)

Devingen nitrojen bileşikler kaynaklı hasar, DNA hasarı ve nükleer enzim PARP'ın uyarılması ile ilişkilidir. PARP bir çok hücre tipinde bulunan kromatine bağlı bir enzimdir ve DNA tamirinde yer alır. PARP'ın fazla uyarılması; oksidan kaynaklı, hücresel görev bozukluğu ve nekrotik hücre ölümüne sebep olan DNA kırılmalarına karşı bir cevaptır. PARP engelleyicisi ile tedavinin sepsiste kalp-akciğer bozukluğunu iyileştirdiği gösterilmiştir (118) Tedavi edilmeyen hayvanlardaki patolojik değişiklikler, PARP aktivitesinin akciğer dokusundaki anlamlı yüksekliği ile ilişkilidir. PARP engellenmesi, plazma Nİ seviyelerinde anlamlı düşüşe sebep olmaktadır.

Liaudet ve ark. LPS (lipopolisakkarit) kaynaklı bronkoalveoler yıkama sıvısında Nİ artışının PARP'ın engellenmesi ile azaldığını bildirmişlerdir. Sepsis ve ani akciğer hasarlı hastalardaki oksidan strese karşı antioksidan cevaplar kontrol grubuna göre belirgin olarak artmıştır (119).

Çalışmamızda aprotininin tedavisi 3. saat kanları alındıktan sonra başlandığından aprotininin tedavisine cevap olarak 24 ve 96. saat değerleri dikkate alınmaktadır. 24. saat değerlerinde TAOS düzeylerinde 3. saate göre artma olması ve artışın 96. saatte de devam etmesi aprotininin TAOS'yu artırıcı etkisinin olduğunu gösterdi. Ancak sham grubunun TAOS değerlerinde düşmenin 3 ve 24. saatlerde devam etmesi ve 96. saatte tekrar artmaya başlaması geç dönemde aprotininin tedavisinin TAOS düzeylerine olumlu katkı sağladığını düşündürmüştür. Bunun daha iyi anlaşılması için daha uzun süreli çalışmalar gerekmektedir. Aprotininin grubunun 96. saat değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslandığında 24. saat TAOS değerine göre yükselmeye devam etmesi aprotininin antioksidan etkisi olduğunu ve de TAOS'yi artırdığını destekler. Sham grubunda serum TAOS düzeylerinin kontrol ve aprotinin gruplarına göre yüksek çıkması artmaya devam eden MDA düzeylerine dolayısıyla oksidanlara organizmanın geç dönem cevabı olarak değerlendirildi.

Ani akciğer yaralanması oluşturulan koyunların akciğer dokusunda nötrofil artışı gösterilmiştir. Histolojik incelemelerde bu koyunların akciğer dokusunda dışarı sızmış nötrofiller olduğu görülmektedir. Akciğer lenfatiklerinde ve havayollarında fazla miktarda nötrofile rastlanmıştır (120). Etkili olmuş nötrofillerden salgılanan oksijen kökleri ve elastaz doku hasarına yol açar (121). Çalışmamızda da yaralanma uygulanan gruplarda akciğer dokusunda nötrofil artışı tespit ettik. Bu açıdan yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. Aprotininin akciğer dokusundaki nötrofil artışı üzerine belirgin etkisini tespit edemedik.

Solutucu desteğindeki yoğun bakım hastalarında toplardamar yoluyla antioksidan ajan verilmesi; plazma yağ peroksidasyon ürünleri, solunum yollarındaki mukus ve klinik durumu etkileyerek daha iyi klinik sonuçlar alınmasını sağlamıştır (122). Çalışmamızda mukus düzeyi bakımından sham, aprotinin ve kontrol grupları arasında fark olmaması bir antioksidan ajan olan aprotininin mukus düzeyi üzerine olumlu etkisinin olmadığını göstermektedir ($p>0.05$). Bu sonuç antioksidanlarla yapılan diğer çalışmalarla uyumlu değildir. Bu da kullandığımız tavşanlarda ASSS değil de AAH gelişmiş olması ve genel durumlarının daha iyi olması sebebiyle solutucu desteğine ihtiyaç duymaması, entübasyonun akciğerde oluşturacağı iltihabın olmamasına bağlanabilir.

Kontrol grubuyla aprotininin grubu değerleri arasında amfizem, kanama, ödem, septum zararı, septumda kanama, septumda hiperemi, lenfosit yığılması, bronşiyal makrofaj derecesi açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubuyla Aprotinin grubu arasında (büzüşme), bronş hasarı, makrofaj, nötrofil yaygınlığı, septum kalınlaşması, nötrofil yığılması, hava keseciğindeki nötrofil, bronşiyal nötrofil, mukus, apopitoz, eozinofil değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Sham ile Aprotinin grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. ($p>0.05$)

Aprotinin; amfizem, kanama, ödem, septum zararı, septumda kanama, septumda hiperemi, lenfosit yığılması, bronşiyal makrofaj değerlerinde iyileşmeye olumlu yönde etki etmiştir. Fakat bu etkinin istatistiksel bir anlamı yoktur ($p>0.05$). Aprotinin; septum kalınlaşması üzerine kontrol grubundan bile olumsuz yönde etki etmiştir. Bu etkinin de istatistiksel bir anlamı yoktur ($p>0.05$).

Aprotinin; büzüşme, bronş hasarı, makrofaj, nötrofil yaygınlığı, septum kalınlaşması, nötrofil yığılması, hava keseciğindeki nötrofil, bronşiyal nötrofil, mukus, apoptoz, eozinofili üzerine olumlu yada olumsuz bir etkiye bulunmamıştır.

Ratlarla yapılan tek taraflı künt göğüs yaralanmasında gruplar arasında karaciğer açısından bir fark görülmemiştir (123). Farelerde iki taraflı künt göğüs yaralanmasında gruplarda akciğerde hasar varken karın organlarında yoktu (124). Çalışmamızda karaciğer açısından gruplar arasında bir fark görülmedi ($p>0.05$). Bu durum aprotinin tedavisinin genel olarak karaciğer histopatolojik incelemesine olumlu ya da olumsuz bir etkisi olmadığını göstermektedir. Sonucumuz literatür çalışmaları ile uyumludur.

Biyokimyasal sonuçlar karşılaştırıldığında ise aprotinin grubu ile sham grubu arasında plazma üre ve kreatinin değerleri arasında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Grupların kan SGOT ve SGPT değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında 24.ve 96.saat değerleri açısından istatikselsel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Grupların kan LDH, CPK, CK-MB ve Troponin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında 24.ve 96.saat değerleri açısından istatikselsel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Elde ettiğimiz bu sonuçlar uygulamış olduğumuz yaralamanın sadece künt göğüs yaralanması olduğunu ve kalp ile karın içindeki organların bu yaralanmadan etkilenmediğini gösterir. Bu yönüyle çalışmamız literatürle uyumludur.

Farelerde yapılan iki taraflı künt göğüs yaralanmasında akciğer dokusunun daima histolojik ve makroskobik olarak kalpten daha fazla yaralanması akciğerin yapıcı kalpten daha nazik olduğunu düşündürür (125). Akciğer yapısı itibarı ile iltihap sırasında kalpten daha kolay hasar görür. Çalışmamızda sham, aprotinin ve kontrol grupları arasında LDH, CPK, CK-MB ve Troponin değerleri arasında fark olmamasına rağmen akciğerin belirgin şekilde etkilenmesi akciğerin kalbe göre daha hassas olup yaralanmadan daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Akciğerin iltihaptan belirgin şekilde etkilendiğini göstermektedir. Çalışmamız literatürle uyumludur.

Çalışmamızda tavşanların akciğer görevlerini değerlendirmek için bakılan kan gazı incelemelerinde 96. saat kan pH değerlerinde aprotinin grubuyla sham grubu değerleri arasında istatistikselsel olarak anlamlı fark tespit edildi. ($p<0.05$)

Künt göğüs yaralanmasından 180 dk sonra arteryel kan gazında kan oksijen azlığı ve CO₂ artışı görüldü (125). Çalışmamızda yaralanma uygulanan aprotinin ve sham grubunda PCO₂ artışı 3. saatten itibaren başlayıp 96. saate kadar devam etmiştir. 180 dk sonra arteryel kan gazında CO₂ artışı görülmesi çalışmanın bu yönüyle diğer çalışmalarla uyumlu olduğunu düşündürmektedir.

96. saat kan PCO₂ değerlerinde aprotinin grubuyla sham grubu değerleri arasında istatistikselsel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Aprotinin grubu PCO₂ değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre artmış olduğu tespit edildi. Aprotinin grubunun PCO₂ değerlerinin sham grubu değerlerine göre anlamlı değişmediği tespit edildi ($p<0.05$).

Çalışmamızda grupların kan PCO₂ değerlendirmesinde sham grubu ile aprotinin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre aprotinin grubu PCO₂ değerlerinin artmış olması olumsuz bir etki olarak değerlendirildi. Bu sonuç yapılan diğer çalışmalarla uyumludur.

ASSS gelişen hastalarda antioksidan ajan verilmesi PO₂'yi düzeltilmiş solutucu desteği süresini kısaltmıştır (126). Erken septik şokta antioksidan ajan verilmesi peroksitatif stresi azaltmaktadır (127).

Yapılan bir çalışmada künt göğüs yaralanması sonrası PaO₂'de keskin düşme oldu. Yaralanmadan 6 saat sonra oluşan oksijenlenmedeki önemli düşme inceleme süresince anlamlı olarak kaldı (bkz 124.kaynak). Çalışmamızda aprotinin tedavisi 3. saat kanları alındıktan sonra başlandığından aprotinin tedavisine cevap olarak 24 ve 96. saat değerleri dikkate alınmaktadır. Aprotininin PO₂ değerlerini düzeltmede 24. ve 96. saat değerleri sham grubunun değerleri ile kıyaslandığında aprotininin etkili olduğu bulundu. Yaralanma uygulanan tavşanlarda PO₂ düzeyi çalışma boyunca düşük seyretti. Aprotinin grubunun PO₂ değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre azalmış olduğu tespit edildi ($p<0.05$). 24. saatten itibaren 96. saate kadar aprotinin grubunun PO₂ değerlerinin sham grubu değerlerine göre iyileşme gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$). Bu sonuç antioksidanlarla yapılan diğer çalışmalarla uyumludur.

Aprotinin verilen grupta PO₂ değerinin 96.saatte düşüşe geçmesi geç dönemde aprotininin PO₂ üzerine belirgin etkisinin olmadığını düşündürdü. 96.saatten itibaren hasar düzeyi artmış, ödem ve kanama yaygınlaşmış olan akciğer dokusunda gaz alışverişinin olumsuz yönde etkilenmesi aprotininin etkisinin sınırlı olmasına yol açmış olabilir. Bu sonuç da aprotininin PO₂ üzerine olumlu etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Aprotinin grubunun DoO₂ değerleri kontrol grubu değerlerine göre azalmış olarak tespit edildi ($p<0.05$). Aprotinin grubunun kan DoO₂ değerleri sham grubu değerleriyle karşılaştırıldığında 24. saatte artmış olarak tespit edildi. Fakat 96. saatte anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) Çalışmamızda grupların kan DoO₂ değerleri karşılaştırıldığında aprotinin tedavisinin kan 24. saat DoO₂ değerleri açısından olumlu etkisi varken 96. saat değerlerinde olumsuz etkisi olmuştur. Bu da erken dönemde DoO₂ üzerine aprotininin etkili olup geç dönemde bu etkinin kaybolmaya başladığını göstermektedir. Bu da geç dönemde hasar düzeyi artmış, ödem ve kanama yaygınlaşmış olan akciğer dokusunda gaz alışverişinin olumsuz yönde etkilenmesi aprotininin etkisinin sınırlı olmasına yol açmış ve bu da DoO₂ düzeyinin etkilenmesine sebep olmuş şeklinde değerlendirilebilir. Harabiyete uğrayan akciğer dokusunda DoO₂ üzerine geç dönemde aprotininin olumlu etkisinin olmadığını düşünülebilir.

Çalışmamızda iki taraflı künt göğüs yaralanması modeliyle ani akciğer yaralanması oluşturulan tüm tavşanlar 96. saate kadar yaşadılar. 96. saatte tavşanları kafalarını kesmek suretiyle biz öldürdük. Bu sebeple grupların yaşam süreleri arasında istatistiki bakımdan karşılaştırma yapılmadı.

Tavşanların deney sonuna kadar yaşaması ani akciğer hasarında aprotinin tedavisinin

etkinliğini biyokimyasal parametreler, akciğerin değerlendirilmesi ve patolojik verileri incelememiz için yeterli süre sağlamıştır. Geliştirmiş olduğumuz iki taraflı künt göğüs yaralanması modeli ani akciğer hasarında kullanılacak ilaçların tedavideki etkinliğini değerlendirmek için uygun bir model olabilir.

X-SONUÇ

İki taraflı künt göğüs yaralanması modelinde aprotinin uygulanmasının serbest oksijen kökleri plazma düzeylerine kısmen olumlu etkileri mevcuttur. Ayrıca kan gazında pH ve PO₂ sonuçları üzerine olumlu etkileri mevcuttur. PCO₂ ve DoO₂ düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisi olmamıştır. Akciğer histopatolojisi üzerine kısmen olumlu ve anlamlı etkisi olmuştur. Karaciğer enzimleri ve histopatolojisi üzerine olumlu veya olumsuz bir etkisi olmamıştır. Aprotininin farklı dozlarda kullanımı ile yapılacak yeni ve süresi uzun tutulacak araştırmalar; kan gazları, biyokimyasal değerler, akciğer-karaciğer doku hasarı üzerine ilacın olumlu veya olumsuz etkilerini ortaya koyacaktır. Sonuçta künt göğüs yaralanmasında aprotinin tedavisinin yeri yapılacak yeni çalışmalarla daha iyi anlaşılacaktır.

XI- ÖZET

Tavşanlarda İki taraflı Künt Göğüs Yaralanması Modelinde Aprotinin Tedavisinin Etkinliği

Amaç: Deneysel İki taraflı Künt Göğüs Yaralanması Modelinde aprotininin ani akciğer hasarında arteriyel kan gazları, biyokimyasal değerler, serbest oksijen köklerinin plazma düzeylerine olan etkilerini belirlemektir. Ani akciğer hasarının sebep olduğu organ görev bozuklukları akciğer, karaciğer doku hasarını önlemedeki rolünü belirlemektir.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmada Yeni Zelanda tipi 21 dişli albino tavşan kullanıldı. Tavşanlar 7'şerli üç gruba ayrıldı. Tavşanlarda iki taraflı künt göğüs yaralanması yöntemiyle ani akciğer hasarı oluşturuldu. Kontrol grubu, sham grubu ve aprotinin (20.000 Ü/kg/gün) grubu şeklinde gruplar oluşturulup ilaçları kontrol kanları alınıp künt göğüs yaralanmasından sonra 3. saatte başlanarak 12 saat arayla toplardamar içine infüzyonla verildi. 0, 3, 24, 96. saatlerde kan gazları, plazma NO, MDA, TAOS, üre, kreatinin, SGOT, SGPT, LDH, KK, Troponin, KK-MB değerleri tayini için kan örnekleri alındı. 96.saatte histopatolojik inceleme için akciğer ve karaciğerden doku örnekleri alındı.

Bulgular: Aprotinin tedavisinin iki taraflı künt göğüs yaralanmasına bağlı ani akciğer yaralanmasında pH ve PO₂ değerleri üzerine olumlu katkıları olmuştur.(p<0.05) PCO₂ ve DoO₂ üzerine istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da klinik bakımdan olumlu etkileri olmuştur. Biyokimyasal değerler üzerine olumlu veya olumsuz bir katkısı olmamıştır. Plazma Nİ, MDA, TAOS düzeyleri üzerine istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da klinik bakımdan olumlu etkileri olmuştur. Biyokimyasal değerlerden üre, kreatinin, SGOT, SGPT, LDH, KK, Troponin, KK-MB değerleri üzerine aprotininin olumlu veya olumsuz bir etkisi olmamıştır. Ayrıca akciğer histopatolojik değerlerinin birçoğu üzerine istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da iyileştirici etkileri olmuştur. Aprotininin; amfizem, kanama, ödem, septum zararı, septumda kanama, septumda kanlanma artışı, lenfosit yığılması, bronşiyal makrofaj değerleri üzerine olumlu katkıları olmuştur. (İstatistiksel anlamı yok) Aprotinin; septum kalınlaşması üzerine kontrol grubundan bile olumsuz yönde etki etmiştir. (İstatistiksel anlamı yok) Aprotinin; büzüşme, bronş hasarı, makrofaj, nötrofil yaygınlığı, septum kalınlaşması, nötrofil yığılması, hava keseciğindeki nötrofil, bronşiyal nötrofil, mukus, apopitoz, eozinofili üzerine olumlu ya da olumsuz bir etkide bulunmamıştır. (p>0.05) Karaciğerde nötrofil yığılması apopitoz, hidropik bozulma, nekroz, lenfosit yığılması, nükleopleomorfizm, kanlanma, eozinofili derecesi açısından sham grubu ile aprotinin ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Yaşam süresi karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç olarak

Deneysel iki taraflı künt göğüs yaralanması modelinde aprotininin ani akciğer hasarında arteriyel kan pH, PO₂ düzeyleri üzerine olumlu katkıları olmuştur. Akciğerde amfizem, kanama, ödem, septum zararı, septumda kanama, septumda kanlanma artışı, lenfosit yığılması, bronşiyal makrofaj değerleri ile plazma Nİ, plazma MDA, plazma TAOS düzeyleriyle kan PCO₂, DoO₂ üzerine iyileştirici etkileri

olmasına rağmen istatistiki anlamlı etkisi olmamıştır. Aprotinin iki taraflı künt göğüs yaralanmasına bağlı ani akciğer hasarında akciğerdeki doku hasarını önlemede kısmen etkili olmuştur.

SUMMARY

THE EFFECT OF APROTININ TREATMENT IN THE MODEL OF BILATERAL BLUNT CHEST TRAUMA WHICH WAS MADE IN RABBITS

Purpose: To determine effect of aprotinin on plasma levels of arterial blood gases, biochemical parameters, free oxygen radicals and preventing effect lung, liver damage caused by acute lung damage.

Materials and Methods: 21 New Zealand type albino female rabbits were used in the study.

Rabbits are separated into three groups containing seven rabbits in each. Acute lung damage was made by bilateral blind thorax trauma method in rabbits. Control, sham and aprotinin (20.000 U/kg/day) groups were performed. Drugs were given after control blood were taken & after blind thorax trauma in the third hour drugs were applied by IV infusion by 12 hours sections. At the 0., 3., 24., 96. hours plasma NO, MDA, TAOS, urea, creatinin, SGOT, SGPT, LDH, CPK, Troponin, CK-MB values and were measured. In 96. hour tissue samples were taken from Lung and liver for histopathological examination.

Findings: Positive effect of aprotinin treatment on pH, PO₂ were identified in acute lung damage occurred by bilateral blind thorax trauma. Meaningfull positive effects over PCO₂ and SaO₂ was seen but this was not important statistically. Neither positive nor negative effects on biochemical parameters were identified. However it's meaningless statistically but positive effects were seen in plasma levels of NI, MDA, TAOS clinically. On biochemical parameters of urea, creatinin, SGOT, SGPT, LDH, CPK, Troponin, CK-MB aprotinin had neither positive nor negative effects. Positive healing effects on lung histopathologic parameters were seen however these effects were meaningless statistically.

Positive effects of aprotinin on emphysema, bleeding, edema, septum damage, septal bleeding, septal hyperemia, lenphocyte infiltration, bronchial macrophage were identified. ($p > 0.05$)

Aprotinin had negative effect on septum thickening even compared with control group. ($p > 0.05$)

Aprotinin had neither positive nor negative effect on atelectasia, bronchial damage, macrophage, neutrophil spreading, septum thickening, neutrophil infiltration, bilateral neutrophil, bronchial neutrophil, mucus, apopitosis, eozinophilia ($p > 0.05$)

Statistically no differences between, sham, aprotinin and control groups were seen when compared for liver neutrophil infiltration, apopitosis, hydropic degeneration, necrosis, lymphocyte infiltration, nucleoleomorfism, congestion, eozinophilia level.

Conclusion

Aprotinin had positive effect on pH, PO₂ levels in the model of experimental bilateral blunt thorax trauma. However aprotinin had well effects on emphysema, bleeding, edema, septum damage, septum bleeding, septum hyperemia, lymphocyte infiltration, bronchial macrophage parameters and

plasma levels of Ni , MDA, TAOS and blood PCO_2 , SO_2 there were meaning less statistically. Aprotinin had partial effect in preventing Lung damage caused by bilateral blunt thorax trauma.

XII-KAYNAKLAR

- 1-William F. Ganong. Tıbbi Fizyoloji. 2002; 625-648.
- 2-Breasted JH. The Edwin Smith Surgical Papyrus. Chicago: University of Chicago Pres. 1930;Vol 1:369-73.
- 3- Feghali NT, Prisant LM. Blunt myocardial Injury. Chest. 1995;108:1673-77.
- 4- Kurtođlu M ve ark. Gögüs yaralanmaları. I.Travma ve Acil Cerrahi Kongre Kitabı. İstanbul. 1995;84.
- 5- Soysal Ö, Yüksel M, Kalaycı G. Künt Gögüs Yaralanmaları, Bilmedya Grup. İstanbul. 2001;447-64.
- 6-Shorr RM, Crittenden M, Indeck M, et al. Blunt chest trauma. Ann Surg.1987;206:200-5.
- 7- Galan G et al. Blunt chest trauma in 1696 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 1992;6:284-7.
- 8-Trupka A: Konsequenzen der Früherkennung für die frühe Beatmungstherapie. In Nast-Kolb D, Waydhas C, Schweiberer L, eds. Posttraumatisches Multiorganversagen. Berlin-Heidelberg. Springer. 1996;11-16.
- 9- Eichelberger MR, Randolph JG. Thoracic trauma in children. Surg Clin North Am. 2001;61:1181.
- 10- Nakayama DK, Ramenofsky ML, Rowe MI. Chest trauma in childhood. Ann Surg. 1989;210:770-75.
- 11-McCord JM. Oxygen-derived radicals. A link between reperfusion injury and inflammation. Federation Proc. 1987;46:2402-6.
- 12- Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE . Free radicals, antioxidants, and human disease. where are we now? J Lab Clin Med. 1992;119:598-620.
- 13- Reul GJ, Mattox KL, Beall Jr AC, et al. Recent advances in the operative management of massive chest trauma. Ann Thorac Surg. 1973; 16: 52-66.
- 14-Voeller GR, Reisser JR, Fabian TC, et al. Blunt diaphragm trauma. A five year experience. Am Surg. 1990;56:112-14.
- 15-Paillard A. Lecons orales clinique chirurgicale de M. Dupuytren. Paris, France. Germer Baillere Libraire. 1839;6:308-18.
- 16- Johnson JA, Cogbill TH, Winga ER. Determinants of outcome after pulmonary contusion. J Trauma.1986;26:695-7.
- 17- Cohn SM. Pulmonary contusion review of the clinical entity. J Trauma. 1997;42:973-9.
- 18-Blair E, Topuzlu C, Davis JH. Delayed or missed diagnosis in blunt chest trauma. J Trauma. 1971; 11:129-145.
- 19-Lewis RF. Thoracic Trauma. Surg Clin North Am. 1982;69:97-105.
- 20- Thompson BM, Finger W, Tonsfeldt D. Rib radiographs for trauma. Usefull or wastefull? Ann Emer Med. 1986;15:261-5.
- 21-Roux P, Fisher RM. Chest trauma in children: An analysis of 100 cases of blunt chest trauma from motor vehicle accidents. J Pediatr Surg. 1992;27:551-5.

- 22- Oppenheimer L, Craven KD, Forkert L. Pathophysiology of pulmonary contusion in dogs. *J Applied Phys.* 1979;47:718-28.
- 23- Clemenson C J. Blast Injury. *Physiology.* 1956;36:336.
- 24- Demling RH, Pomfret EA. Blunt chest trauma. *New Horizons.* 1993;1:402.
- 25- Mostay GJ, Alho AV, Schultz LS, et al. Pulmonary capillary permeability in the posttraumatic pulmonary insufficiency syndrome. Comparison of isogravimetric capillary pressures. *Ann Surg.* 1971;173:244-50.
- 26- Song JK, et al. Diagnosis of pulmonary contusions and a bronchial laceration after a fall. *AJR.* 1996; 167:1510.
- 27- Pretre R, Chilcott M. Blunt trauma to the heart and great vessels. *N Engl J Med.* 1997;336:626-32.
- 28- Fabian TC, Richards JD, Croce MA, et al. Prospective study of blunt aortic trauma. Multicenter trial of the American Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma.* 1997;42:374-80.
- 29- Richards JD, Franz JL, Grover FL, et al. Pulmonary contusion and haemorrhage crystalloid versus colloid replacement. *J Surg Res.* 1974;16:330-6.
- 30- Shackford SR. Blunt chest trauma: The intensivist's perspective. *J Intensive Care Med.* 1986;1:125-36.
- 31- Velanovich V. Crystalloid vs colloid fluid resuscitation: A meta-analysis of mortality. *Surgery.* 1989;105: 65-71.
- 32- Biddle TL, Yu PN. Effect of furosemide hemodynamics and lung water in acute pulmonary edema secondary to myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1979;43:86-90.
- 33- Miller HB, Taylor GA, Mc Murtry RY, Mc Lellan BA. Management of blunt trauma. Baltimore: Williams&Wilkins. 1990;191-2.
- 34- Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al. Clinical predictors of the ARDS. *Am J Surg.* 1982;144:124.
- 35- Garber BG, Hevert PC, Yelle JD, et al. ARDS: A systematic overview of incidence and risk factors. *Crit Care Med.* 1996;24: 687-95.
- 36- Eberhard LW, Morabito DJ, Matthay MA, et al. Initial severity of metabolic acidosis predicts the development of acute lung injury in severely traumatized patients. *Crit Care Med.* 2000;28:125-131.
- 37- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. ARDS. *Lancet.* 1967;1:319-321.
- 38- Ashbaugh BD, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. ARDS. *Lancet.* 1987;11:319-23.
- 39- Argus DC, Linde Z. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153:592
- 40- Reynolds HN, Me Cunn M, Borg U. *Critical Care.* 1998;2:29-34,
- 41- Herve D, Herve M, Cheval C. *Crit Care Med.* 2000;28:304-8,
- 42- American Thoracic Society. Acute Lung Injury. Round table conference. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:675-79.
- 43- Mycek M, Harvey R. *Lipincotts-Farmakoloji (Nobel Tıp Kitapları).* 1997;2:401.

- 44- You Shuei Lin, Ching-Yin Ho, Gau-Jun Tang, Yu Ru Kou. Alleviation of wood smoke-induced lung injury by tachykinin receptor antagonist and hydroxyl radical scavenger in guinea pigs. *European Journal of Pharmacology*. 2001;425 :141-148.
- 45- Burak Kandilci. Siçan izole akciğerinde hipoksemi ile oluşturulan ön koşullamada endojen nitrik oksitin rolü. *Uzmanlık tezi. Hacettepe Üniversitesi, Ankara*. 2002;1:8-12.
- 46- Kazunori Murakami, Lars J. Bjertnaes, Frank C. Schmalstieg, Roy Mc Guire. A novel animal model of sepsis after acute lung injury in sheep. *Crit Care Med*. 2002;30:2083-90.
- 47- Perenlei Enkhbaatar, Kazunori Murakami, Katsumi Shimoda, Akio Mizutani, Roy Mc Guire. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase by 7-nitroindazole attenuates acute lung injury in an ovine model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285: 366-72.
- 48- Kazunori Murakami, Perenlei Enkhbaatar, Katsumi Shimoda, Robert A. Cox, Ann S. Burke, Hal K. Hawkins. Inhibition of poly (Adp-Ribose) polymerase attenuates acute lung injury in an ovine model of sepsis. *Shock*. 2004;21:2, 126-133.
- 49-Perenlei Enkhbaatar, Kazunori Murakami, Katsumi Shimoda, Akio Mizutani. The inducible nitric oxide synthase inhibitor BBS-2 prevents acute lung injury in sheep after burn and smoke inhalation. *Trauma Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1021-1026.
- 50- Perenlei Enkhbaatar, Kazunori Murakami, Robert Cox, Martin Westphal, Naoki Morita, Kimberly Brantley. Respiratoryzed tissue plasminogen inhibitor improves pulmonary function in sheep with burn and smoke inhalation. *Shock*. 2004;22:1,70-75.
- 51-Kazunori Murakami, Roy McGuire, Robert A. Cox, Jeffrey M. Jodoin. Recombinant antithrombin attenuates pulmonary inflammation following smoke inhalation and pneumonia in sheep. *Crit Care Med*. 2003;31:577-583.
- 52-Marc Laffon, Jean-François Pittet, Katharina Modelska, Michael A. Matthay. Interleukin-8 mediates injury from smoke inhalation to both the lung endothelial and the alveolar epithelial barriers in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* . 1999;160:1443-49.
- 53- Mei-Jy Jeng, Yu Ru Kou, Ching-Chung Sheu, Betau Hwang. Effects of exogenous surfactant supplementation and partial liquid ventilation on acute lung injury induced by wood smoke inhalation in newborn piglets. *Crit Care Med*. 2003;31:1166-74.
- 54-Kollef MH, Schuster DP. The ARDS. *N Eng J Med*. 1995;332:27-37.
- 55- Mullins RJ. Management of shock. In: Feliciano DV, Moore EE, Mattox KL. *Trauma*, 3rd ed. Stanford, Appleton & Lange. 1996;159:180.
- 56- Maenze RL, Seaberg D, D'Amico F. A meta-analysis of blunt cardiac trauma: Ending myocardial contusion. *Am J Emerg Med*. 1996;14:237-241.
- 57-Brower RG, Ware LB. Treatment of ASSS. *Chest* .2001;120:1347-1367.
- 58- Kanazawa H, Kurihara N, Hirata K, Takeda T. The role of free radicals in airway obstruction in asthmatic patients. *Chest*. 1991;100:1319-1322.

- 59- Biddle TL, Yu PN. Effect of furosemide hemodynamics and lung water in acute pulmonary edema secondary to myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1979;43:86-90.
- 60- Miller HB, Taylor GA. Flail chest and pulmonary contusion. Mc Murtry RY, McLellan BA. Management of blunt trauma. Baltimore. Williams&Wilkins;1990:191-2.
- 61- Cuthbertson BH, Galley HF, Webster NR. Effect of inhaled nitric oxide on key mediators of the inflammatory response in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2000;28:1736-41.
- 62-McNurlan MA, Garlic PJ. Protein and aminoacids in nutritional support. *Critical Care Clinics.* 1995;11:635.
- 63-Hıdır Esm'e. Uzmanlık tezi. Tavşan akciğerinde in situ normotermik hipoperfüzyon modelinde düşük potasyum dekstrana aprotinin eklenmesiyle akciğer iskemi-reperfüzyon yaralanmasının azaltılması. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Diyarbakır. 2002;10-14.
- 64-Şahin Ü, Tahan V, Akkaya A ve ark. Primer akciğer kanserlerinde yağ peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktivitesi. *Tüberküloz ve Göğüs Dergisi.* 1999; 47:31-35.
- 65- Lunec J, Blake D. Oxygen free radicals. Their relevance to disease processes. *Balliere Tindal.* 1990;189-212.
- 66-Akkuş I, Gültekin F, Aköz M, Çağlayan O, Bahçeci S, Can UG, Ay M, Gürel A. Effect of moderate alcohol intake on lipid peroxidation in plasma, erythrocyte and leukocyte and on some antioxidant enzymes. *Clin Chim Acta.* 1997;31:266,141-147.
- 67-Klebanof SJ. Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes. *Ann Int Med.* 1980;93:480-489.
- 68-Sauthard HJ, Marsh DC, Me Anulty JF, Belzer FO. Oxygen derived free radical damage in organ preservation. Activity of superoxidase dismutase and xantine oxidase. *Surgery.* 1987;101: 566-70.
- 69- Ünlü M, Akkaya A. Tepkiye bağlı oksijen ürünleri ve akciğer hastalıkları. 1999;10:207-11.
- 70- Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: cruosity, cause, or consequence. *Lancet .* 1994;344:721-724.
- 71- Marzatico F, Cafe C. Oxygen radicals and other toxic metabolites key mediators of the central nervous system tissue injury. *Funct Neurol.* 1993;8:51-66.
- 72- Nurten Dikmen, Tuncay Özgünen. Harperin Biokimyası. 2004;648-649,766-767.
- 73- Klebanoff SJ. Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes. *Ann Int Med.* 1980;93:480-489.
- 74- Petruzzelli S, Hietanen E, Barsch H et al. Lipid peroxidation in cigarette smokers and lung cancer patiens. *Chest.* 1990;98: 930-5.
- 75- Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993;49: 479-80.
- 76- Chartrain NA et al. Molecular cloning, structure, and chromosomal localization of the human inducible nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem.* 1994; 269: 6765-72.

- 77- Ellis JL, Udem BJ. Inhibition by L-NG-Nitro-L-Arginine of nonadrenergic-noncholinergic-mediated relaxation of human isolated central and peripheral airways. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146: 1543-47.
- 78- Nong Z, Hoylaerts M, Van Pelt N, Collen D, Janssens S. Nitric oxide inhalation inhibits platelet aggregation and platelet-mediated pulmonary thrombosis in rats. *Circ Res.* 1997;81:865-69.
- 79- Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet.* 1994; 343:133-35.
- 80-Khatiri SB, Özkan M, McCarthy K, Laskowski D, Hammel J, Dweik RA, Erzurum SC. Alterations in exhaled gas profile during allergen-induced asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1844-8.
- 81- Sitbon O, Brenot F, Denjean A, et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:384-9.
- 82- Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulm.hypertension. *Chest.* 1998;114:208-12.
- 83- Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with ARDS: results of a randomized phase II trial. Inhaled nitric oxide in ARDS study group. *Crit Care Med.* 1998;26:15-23.
- 84-Beckman J, Koppenol W. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: The good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol.* 1996; 271: 1424-37.
- 85-Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol.* 2000;190: 255-66.
- 86-Pathophysiology of acute lung injury in combined burn and smoke inhalation injury. *Clinical Science.* Great Britain. 2004;204:107,137-43.
- 87- Perenlei Enkhbaatar and Daniel L. Traber. Pathophysiology of acute lung injury in combined burn and smoke inhalation. *Trauma Clinical Science.* Great Britain. 2004;205:107,137-143.
- 88- Kayaalp S O. Tibbi Farmakoloji. Ankara. 1996;2:6,1456.
- 89- Mathias MA, Tribble CG . Aprotinin improves pulmonary function during reperfusion in isolated lung model. *Ann Thorac Surg .* 2000;70:1671-74
- 90- Yavaş D, Zengin M. Serbest oksijen kök temizleyici olarak aprotininin rolü. *GKD Cer. Dergisi* 1994;2:208-15.
- 91- Hill GE, Pohorechi R. Aprotinin reduces interleukin-8 production and lung neutrophil accumulation after cardiopulmonary bypass . *Anest Analg.* 1996;33:696-700.
- 92- A. Şahap Kükner, Aysel Kükner, Mustafa Nazıroğlu , Neriman Çolakoğlu , Serdal Çelebi , Turgut Yılmaz, Orhan Aydemir. Protective effects of intraperitoneal vitamin C, aprotinin and melatonin administration on retinal edema during experimental uveitis in the guinea pig. *Cell Biochemistry and Function.* 2004;22:299-305.
- 93- Behnia R, Molteni A, Waters CM, Panos RJ, Ward WF, Schnaper HW: TS' Ao CH. Early markers of ventilatory-induced lung injury in rats. *Ann Clin Lab Sci.* 1996;26:437-450.

- 94- Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple tissue dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 2001;29:99-106.
- 95-Sullivan GW, Carper HT, Novick Jr, Mandell GL. Inhibition of inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function. *Infect response.* 1988; 56:1722-29.
- 96- Richardson JD, Woods D, Johanson WG, et al. Lung bacterial clearance following pulmonary contusion. *Surgery.* 1979;86:730.
- 97- Collins JA, James PM, Bredenberg CE, et al. The relationship between transfusion and hypoxemia in combat casualties. *Ann Surg.* 1978;188:513.
- 98- Tranbaugh RF, Elings VB, Christensen J, et al. Determinants of pulmonary interstitial fluid accumulation after trauma. *J Trauma.* 1982;22:820.
- 99- Franz JL, Richardson JD, Grover FL, et al. Effect of methylprednisolone sodium succinate on experimental pulmonary contusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1974;68:842.
- 100- Shepard GH, Ferguson JL, Foster JH. Pulmonary contusion. *Ann Thorac Surg.* 1969;7:110.
- 101- Frei B, Yamato Y, Niclas D, Ames BN. Evaluation of an isoluminal chemiluminescence assay for the detection of hydroperoxides in human blood plasma. *Anal Biochem.* 1998;175:120-30.
- 102- Hakan A, Gonca K. A, Fikri I, Abdullah B. Daily variations of plasma malondialdehyde levels in patients with early breast cancer. *Cancer Detection and prevention.* 2003;27:122-26.
- 103- Giyasettin B, Ökkes Y, Sait C, Abdullah Y, Ferit M. G. Effects of certain micronutrients and melatonin on plasma lipid, lipid peroxidation and homocysteine levels in rats. *Archives of Medical Research.* 2002;33:515-19.
- 104- Konrad F, Schoenberg MH, Wiedmann H, Kilian J, Georgieff M. The application of n-acetylcysteine as an antioxidant and mucolytic in mechanical ventilation in intensive care patients. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Anaesthesist.* 1995;44:9,651-58.
- 105- Perenlei Enkhbaatar et al. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase by 7- nitroindazole attenuates acute lung injury model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285: 366-72.
- 106-Riise GC, Anderson BA. Compromised antioxidant status and persistent oxidative in lung transplant recipients. *Free Radic Res.* 1999;30:383-92.
- 107- Metnitz PG, Bartens C, Fischer M, et al. Antioxidant status in patients with ARDS. *Intensive Care Med.* 1999; 25:180-85.
- 108-Hooper RG, Kearl RA. ARDS treated with corticosteroids. *South Med J.* 1996; 89: 449-51.
- 109-Lucas CE, Ledgerwood AM. Pulmonary response of massive steroids in seriously injured patients. *Ann Surg.* 1981;194:256-60.
- 110- Fukuto JM, Hobbs AJ, Ignarro LJ. Conversion of nitroxyl (HNO) to nitric oxide (NO) in biological systems. The role of physiological oxidants and relevance to the biological activity of HNO. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;196:707-13.
- 111- Berisha HI, Pakbaz H, Absood A, et al. Nitric oxide as a mediator of oxidant lung injury due to paraquat. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1994; 91:7445-49.

- 112- Ischiropoulos H, al-Mehdi AB, Fisher AB. Reactive species in ischemic rat lung injury contribution of peroxynitrite. *Am J Physiol.* 1995; 269:158-64.
- 113- Sittipunt C, Steinberg KP, Ruzinski JT, et al. Nitric oxide and nitrotyrosine in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 503-510.
- 114- Soejima, K. et al. Role of nitric oxide in myocardial dysfunction after combined burn and smoke inhalation injury. *Burns.* 2001; 27:809-15.
- 115- Kooy N, Royall W J, Kelly D.R. and Beckman J S. Evidence for in vivo peroxynitrite production in human acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151:1250-54.
- 116- Lopez A, Lorente J. A, Steingrub J. et al. Multi-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88 effect on survival in patients with septic shock. *Crit.Care.Med.* 2004; 32:21-30.
- 117- Perenlei Enkhbaatar, Kazunori Murakami, Katsumi Shimoda, Akio Mizutani, Roy McGuire. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase by 7-nitroindazole attenuates acute lung injury in an ovine model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003; 285:366-72.
- 118- Kazunori Murakami et al. Inhibition of poly (Adp-Ribose) polymerase attenuates acute lung injury in an ovine model of sepsis. *Shock.* 2004; 21:126-33.
- 119- Leff JA, Parsons PE, Day CE, et al. Plasma antioxidants as predictors of ARDS in patients with sepsis. *Lancet.* 1993; 341:777-80.
- 120- Shimoda K, Murakami K, Enkhbaatar P, et al. Effect of poly(ADP ribose) synthetase inhibition on burn and smoke inhalation injury sheep. *Am. J. Physiol. Lung Cell.Mol.Physiol.* 2003; 285:240-49.
- 121- Fox, R. B. Prevention of granulocyte-mediated oxidant lung injury in rats by a hydroxyl radical scavenger dimethylthiourea. *J Clin Invest.* 1984; 74:1456-64.
- 122- Konrad F, Schoenberg MH, Wiedmann H, Kilian J, Georgieff M. The application of n-acetylcysteine as an antioxidant and mucolytic in mechanical ventilation in intensive care patients. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study *Anaesthesist.* 1995; 44:651-58
- 123- Ulrich C. et al. Induction of apoptosis following blunt chest trauma. *Shock.* 2003; 20: 6,511-16.
- 124- Markus W. Knöferl et al. Cardiopulmonary, histological and inflammatory alterations after lung contusion in a novel mouse model of blunt chest trauma. *Shock.* 2003; 19:6,519-25.
- 125- Ortolani O, Conti A, De Gaudio AR, Moraldi E, Cantini Q, Novelli G. The effect of glutathione and N-acetylcysteine on lipoperoxidative damage in patients with early septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161:6,1907-11.
- 126- Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD, Ritz R, Perret C. Treatment with N-acetylcysteine during ARDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *J Crit Care.* 1997; 12:4,177-82.
- 127- Wang, Nai-dong MD; Stevens, Mark H. MD; Doty, Donald B. MD; Hammond, Elizabeth H. MD Blunt Chest Trauma: An experimental model for heart and lung contusion. 2003; 54:4,744-749.

XIII-TEŞEKKÜR

Öncelikle bu günlere gelmem için hiçbir fedakarlıktan çekinmeyen anne ve babama, desteklerinden dolayı kardeşlerime, tez çalışmam sırasında yardımlarından ve pozitif desteğinden dolayı eşim Neriman'a ve oğlum Ahmet Emre'ye tezimin en başından sonuna kadar desteğini esirgemeyen ve yetişmemize vesile olan hocam Yrd.Doç.Dr. M. Ertuğrul Kafalı'ya, pozitif desteklerini hiç esirgemeyen ve yetişmemize vesile olan hocalarım Doç. Dr. Adil Gökalp, Yrd.Doç.Dr. Ahmet Ak, Yrd.Doç.Dr. Mehmet Gül, Yrd.Doç.Dr. Ayşegül Bayır, Yrd.Doç. Dr.Başar Cander, Uzm.Dr. A.Sadık Girişgin, Uzm.Dr. Sedat Koçak, Uzm.Dr. Fahrettin Acar, Uzm.Dr. Öznur Köylü, Prof.Dr.Mustafa Şahin'e, özellikle tez çalışmasını birlikte yürüttüğümüz Dr. Kemal Aydın'a, çalışmalarındaki yardımlarından dolayı acil tıp AD'daki bütün asistan arkadaşlarıma ve çevirilerdeki katkılarından dolayı Dr. Abdüsselam Seydanoğlu, Dr Defne Bayrak, Dr Ceyhun Pekin'e, sekreter Ayşe Hanım'a, acil servisteki hemşire hanımlara ve sağlık memurlarına, acil personeline, deneysel araştırma personeline, biyokimya ve patoloji laboratuvarı çalışanlarına, istatistiksel çalışmamda yardımcı olan Prof.Dr. Sait Bodur Hoca'ya, teşekkür eder, minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr.HALİL KAYA

08.11.2005